



# Новые возможности снижения высокого сердечно-сосудистого риска

**Барышникова Г.А.\*** ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, строение 1а.

## Автор:

**Барышникова Галина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ;

## Резюме

*В настоящее время одним из основных направлений лечения артериальной гипертонии стала комбинированная антигипертензивная терапия, особенно с использованием фиксированных комбинаций. К числу наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов относится комбинация ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция. Поскольку почти у 70% больных выявляется повышение уровня холестерина, целесообразно присоединение к проводимому лечению препаратов из группы статинов. За рубежом в последние годы широко обсуждается создание полипипули – фиксированной комбинации ≥ 3 компонентов, воздействующих на различные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К полипипуле можно отнести фиксированную комбинацию, в состав которой входят ИАПФ лизиноприл, антагонист кальция амлодипин и гиполипидемический препарат из группы статинов розувастатин. Использование полипипули, как ожидается, позволит повысить приверженность лечению и, соответственно, эффективность терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском.*

## Ключевые слова

*Артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск, полипипули.*

## New features reduce the high cardiovascular risk

Baryshnikova G.A.\* , Lyalina S.V.

## Authors:

**Baryshnikova G.A.**, MD, professor of family medicine department with a course of clinical laboratory diagnostics at Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. 8916-310-45-72. E-mail: bargalan@mail.ru

## Summary

*Combined antihypertensive therapies, especially fixed-dosed, have become a major approach in the management of arterial hypertension. angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/calcium antagonist combination is among the most effective ones. Statin group drugs involvement into this combination is advisable since almost 70 % of patients have increased serum cholesterol levels. Creation of polypill, fixed combination of 3 and more drugs impacting various risk factors of cardiovascular pathology, is widely discussed last years. fixed combination of Lisinopril (ACE inhibitor), Amlodipin (calcium antagonist) and Rosuvastatin (a hypolipidemic drug from statin group) can be considered as a polypill. It is expected that application of such polypill should increase patient compliance and accordingly improve therapy efficiency in patients with high cardiovascular risk.*

## Keywords

Arterial hypertension, cardiovascular risk, polypill

## Список сокращений

|      |   |        |  |
|------|---|--------|--|
| АГ   | — артериальная гипертония                       | РААС   | — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  |
| АГП  | — антигипертензивные препараты                  | ССЗ    | — сердечно-сосудистые заболевания            |
| АД   | — артериальное давление                         | ССР    | — сердечно-сосудистый риск                   |
| АК   | — антагонисты кальция                           | ФР     | — факторы риска                              |
| ИАПФ | — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента | ХС ЛВП | — холестерин липопротеидов высокой плотности |
| ИБС  | — ишемическая болезнь сердца                    | ХС ЛНП | — холестерин липопротеидов низкой плотности  |
| ИМ   | — инфаркт миокарда                              |        |  |

Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) давно и хорошо известны; в первую очередь — это артериальная гипертония (АГ), дислипидемия и курение. Давно доказано, что снижение выраженности имеющихся ФР приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но частота назначения медикаментов, эффективность терапии и, особенно, приверженность лечению в группах высокого и очень высокого риска малы. В России АГ страдают ~ 40% взрослого населения, почти у половины выявляется дислипидемия, > 60% мужчин являются курильщиками [1]. В то же время проблема приверженности больных назначенному лечению стоит весьма остро [2]. В 2003 г Wald N.J. и Low M.R. [3] предложили создать фиксированную комбинацию антиагреганта, статина и препаратов для снижения уровня артериального давления (АД) и назвали ее полипипиллюлей (Polypil). С тех пор проблема создания, состава, применения полипипиллюли активно обсуждается на международных форумах, в т.ч. таких авторитетных, как ежегодный Европейский конгресс кардиологов.

Сначала в состав полипипиллюли была включена фолиевая кислота в дозе 0,8 мг с целью снижения по-

вышенного уровня такого известного ФР, каковым является гомоцистеин, но ее эффективность в снижении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта доказана не была [4] и в дальнейшем от нее отказались. Авторы идеи создания полипипиллюли на основании мета-анализа 15 крупных исследований рассчитали, что при использовании полипипиллюли у всех лиц > 55 лет возможно снижение частоты ССЗ на 80%. Именно с этого мета-анализа началось формирование концепции «Полпипиллюли» в первичной профилактике ССЗ. По мнению авторов [3], если полипипиллюлю начнет принимать пациент в возрасте 55–64 лет, не имеющий ССЗ (независимо от наличия у него ФР), в течение ближайших 10–12 лет он будет защищен от развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Одновременное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1,8 ммоль и уровня диастолического АД на 11 мм приведет к снижению риска ИБС на 88%, инсульта — на 80%. При этом, по мнению авторов, частота побочных эффектов при использовании такой полипипиллюли не будет превышать 8–15% с необходимостью отмены в 1–2% случаев.

Эффективность полипипиллюли зависит от исходной степени сердечно-сосудистого риска (ССР): у

пациентов с высоким ССР полипильюля, состоящая из четырех компонентов: антиагрегант, статины, гидрохлортиазид и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), снизит риск развития ИБС на 62 %, инсульта — на 60 %, у пациентов с низким ССР — на 44 % и 21 %, соответственно.

Позднее в США было рассчитано, что широкое применение полипильюли предупредит развитие ИБС за 10 лет у ~ 2 млн человек, инсульта — у 1 млн человек, у которых соответственно не придется лечить эти тяжелые заболевания. По мнению авторов мета-анализа применение полипильюли экономически выгодно. Известно, что при длительной терапии антигипертензивными препаратами (АГП) приверженность терапии фиксированными комбинациями на 21 % выше по сравнению со свободными комбинациями.

Появились и противники полипильюли, которые с полным основанием полагают, что фиксированные дозы входящих в состав полипильюли компонентов не позволят достигнуть целевых уровней липидов и уровня АД. Но ведь даже если при использовании полипильюли удастся снизить ХС ЛНП на 1 ммоль/л, то риск снижения ИБС может составить 40 %, инсульта — 10 %, а при снижении диастолического АД только на 10 мм рт. ст. риск ИБС снизится на 40 %, а инсульта — на 60 %.

В дальнейшем стали изучать возможности использования полипильюли не только в первичной (у лиц с различной степенью риска сердечно-сосудистых осложнений) но и во вторичной (после перенесенного ИМ) профилактике. В зависимости от контингента больных, менялся предполагаемый состав полипильюли. Например, у больных, перенесших ИМ, в состав полипильюли, помимо статина и антиагреганта, предлагалось включить β-адреноблокатор и ИАПФ, поскольку было показано, что выживаемость после перенесенного ИМ достоверно выше, если пациенты принимают три или четыре препарата, и не меняется, если пациенты принимают один или два препарата [5].

По расчетам Всемирной организации здравоохранения при сочетании ацетилсалициловой кислоты, двух АГП и статина у пациентов с ССР, удастся вдвое уменьшить смертность, увеличив продолжительность жизни на 2 года. Уже разработаны европейские программы оценки концепции «Полипильюли» во вторичной профилактике. Начата реализация «Фокус-проекта» (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) в пяти странах: Аргентине, Франции,

Италии, Испании и Швейцарии. На первом этапе («Фокус-1») оценивалась приверженность пациентов обычной стандартной многокомпонентной терапии (препараты, используемые по отдельности). На втором этапе программы («Фокус-2») у ~ 1500 пациентов оценивалась приверженность терапии фиксированной комбинацией, содержащей аспирин, ИАПФ рамиприл и симвастатин и безопасность полипильюли указанного состава. Приверженность терапии фиксированной комбинацией, как и ожидалось, оказалась достоверно выше — 68 % vs 58 % ( $p < 0,049$ ) [6].

По данным исследования TIPS (The Indian Polycap Study) [7] стоимость полипильюли (в развитых странах составляет около 1 доллара США/сут.) в малоразвитых странах может быть уменьшена до 20 центов в сут. за счет использования дженериков, снижения стоимости упаковки, дистрибьютерских и маркетинговых затрат, а также уменьшения количества визитов к врачу и необходимости лабораторного контроля [8–10].

За последние десятилетия привыкли к использованию при лечении АГ фиксированных комбинаций, например, таких как комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция (АК). Чем же полипильюля отличается от фиксированных комбинаций препаратов для лечения АГ, к которым мы привыкли за последние десятилетия? Дело в том, что в подавляющем большинстве АГП содержится 2 компонента, а полипильюлей называют лекарственный препарат, содержащий ≥ 3 компонентов. Опыт применения полипильюли есть: к ней можно отнести комбинацию резерпина с гидралазином, гидрохлортиазидом и метилэргокристином и хлоридом калия. Эта комбинация была не лишена ряда недостатков, и, сыграв в свое время определенную роль в лечении АГ, в настоящее время устарела морально.

Кроме того, высокая распространенность коморбидных состояний требует создания и применения именно полипильюли, когда кроме антигипертензивных, даже весьма эффективных компонентов, в препарат будут включены, например, статины или антиагреганты, а пациент вместо 3–4 препаратов, да еще со сложной схемой приема, будет принимать только одну таблетку в сутки. Ожидается, что применение полипильюли позволит решить проблему повышения приверженности пациентов лечению.

Еще один важный аспект — включение в состав полипильюли не оригинальных субстанций, а дже-

нериков способно сделать полипилюлю доступной широким слоям населения. Могут быть созданы полипилюли для лиц с ИБС (ацетилсалициловая кислота, статины, β-адреноблокатор, амлодипин), хронической болезнью почек (блокатор РААС, статины и препарат для лечения анемии), сахарным диабетом 2 типа (блокатор РААС, индапамид, статины, ацетилсалициловая кислота, метформин).

Вернемся к проблеме профилактики ССЗ. Имеющаяся связь между АГ артериальной гипертонией и дислипидемией требует одновременного воздействия на эти ФР. Однако уменьшить выраженность указанных факторов риска только изменением образа жизни удается далеко не всегда, и подчас без лекарственных средств с доказанной профилактической эффективностью не обойтись, тем более, что готовность пациентов к существенному изменению диеты, значительному повышению физической активности, отказу от курения крайне низки [11].

За рубежом и в России есть опыт применения фиксированной комбинация амлодипина и аторвастатина в лечении и вторичной профилактике ССЗ у больных АГ и сопутствующей гиперлипидемией. Созданию этого препарата предшествовало осознание того факта, что максимально успешным может быть только одновременное воздействие на несколько ФР, т.е. профилактика должна быть многофакторной. Эффективность одновременного воздействия на уровень АД и дислипидемию была подтверждена в исследовании ASCOT-LL (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering): добавление к антигипертензивной терапии всего 10 мг аторвастатина привело к дополнительному снижению суммарного риска нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36%, риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 29% [12]. Кроме того, существуют доказательства, что добавление статина к проводимой антигипертензивной терапии повышает эффективность последней [13]. Включение в состав комбинации амлодипина, несомненно, было отличным решением, т.к. амлодипин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных с точки зрения доказательной медицины дигидропиридиновых АК. Амлодипин относится к АК III поколения, отличается максимальным среди прочих АК периодом полувыведения (35–52 ч.), плавным нарастанием и снижением концентрации в плазме, высокой антигипертензивной эффективностью, доказанным антиишемическим [14] и антиатерогенным [15] действием. Не случайно

показанием для применения амлодипина является не только АГ, но и ИБС. Амлодипин является одним из немногих АК, применение которых с целью получения антигипертензивного либо антиангинального эффекта разрешено при хронической сердечной недостаточности, благодаря отсутствию у него отрицательного инотропного эффекта. В ряде исследований — ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в которых изучалась эффективность комбинации ИАПФ и АК, последним обычно был именно амлодипин [16,17]. Причем в обоих исследованиях была подтверждена не только антигипертензивная эффективность комбинации амлодипина с ИАПФ, но и ее влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, у многих из которых были сопутствующие ИБС, сахарный диабет, ожирение, т.е. имел место высокий ССР. Причем в исследовании ACCOMPLISH при одинаковом контроле уровня АД в группе больных, получавших ИАПФ и АК амлодипина, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оказался на 20% ниже по сравнению с больными, получавшими комбинацию ИАПФ и диуретика; по сути — это было прямое соревнование амлодипина и тиазидного диуретика, в котором более эффективным оказался амлодипин.

После исследования ASCOT и ACCOMPLISH был сделан вывод о высокой эффективности комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК. Стали создаваться фиксированные комбинации ИАПФ с АК, которым, как правило, был амлодипин. Одной из таких высокоэффективных комбинаций является фиксированная комбинация амлодипина и ИАПФ лизиноприла, который также является по-своему уникальным. Это единственный гидрофильный ИАПФ, являющийся активным препаратом (drug), в отличие от большинства других ИАПФ (prodrug), когда «работает» не сам препарат, а его активный метаболит. В связи с этим активность лизиноприла не зависит от функции печени, что делает его препаратом выбора, например, у больных с жировым гепатозом, циррозом печени и пр. Другими словами, лизиноприл обладает более предсказуемым действием при патологии печени, не конкурирует с другими препаратами за микросомальные ферменты печени, а значит, не вступает в фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, не снижает своей эффективности у курящих пациентов; как известно, никотин является мощным индуктором микро-

сомальных ферментов печени, и может ускорять биотрансформацию ряда АГП.

В известном исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (> 42 тыс. пациентов, страдающих АГ), лизиноприл не только снижал уровень АД, но и уменьшал риск развития тяжелых осложнений (смерть, мозговой инсульт, ИМ), новых случаев сахарного диабета, и даже оказался эффективнее амлодипина в отношении профилактики развития хронической сердечной недостаточности [18].

В последние годы применение комбинированной антигипертензивной терапии, особенно в виде фиксированных комбинаций, получило широкое распространение, поскольку преимущества его неоспоримы: повышение эффективности и, соответственно, возможность достижения целевых уровней АД у подавляющего большинства больных; нивелирование возможных побочных эффектов и в целом хорошая переносимость из-за применения препаратов или входящих в состав фиксированной комбинации компонентов в меньшей дозе; повышение приверженности назначенной терапии благодаря максимально упрощенному режиму приема (в идеале — соблюдение девиза «один день — одна таблетка»). У больных с высоким и очень высоким дополнительным риском осложнений рекомендации предписывают уже на старте использование комбинированной терапии [19,20]. В целом монотерапия эффективна не более чем у 30% больных АГ.

В настоящее время ожидается регистрация препарата, в состав которого помимо амлодипина и лизиноприла входит розувастатин — один из самых мощных и безопасных на сегодняшний день статинов. Розувастатин не только замедляет прогрессирование атеросклероза: исследование REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), но и приводит к его регрессу — исследование ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound — Derived coronary atheroma burden) [21,22]. Важно, что помимо снижения уровня ХС ЛНП до целевого уровня у ~ 80% больных, розувастатин достоверно снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 8–10% [23]. Одним из самых известных исследований розувастатина при первичной профилактике является исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in

Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В этом исследовании назначение розувастатина в дозе 10 мг/сут. больным без выраженной дислипидемии, но имеющим повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, который включен в число ФР ССЗ, через 5 лет привело к достоверному снижению риска коронарных осложнений, инсульта, необходимости осуществления реваскуляризации, и, главное, снижению общей смертности на 20%. Кроме того, было достигнуто значительное снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка [24].

Статины главным образом применяют у больных с дислипидемией, но следует напомнить, что у больного АГ даже в отсутствие дислипидемии, но при риске по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)  $\geq 5\%$ , необходимость назначения статинов такая же, как и у больных с установленным диагнозом ИБС. Следовательно, комбинацию амлодипина, лизиноприла и розувастатина можно будет назначать больным АГ и с высоким/очень высоким дополнительным риском сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня ХС ЛНП. Важно учитывать, что статины — это не только препараты для устранения дислипидемии, но, главным образом, препараты для повышения выживаемости больных.

Эффективность и безопасность комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина изучена в исследовании ROZALIA [25], причем лизиноприл и амлодипин назначали в виде фиксированной комбинации (в дозах 10 мг/5 мг, 20 мг/5 мг и 20 мг/10 мг), к которой добавляли розувастатин (10 мг или 20 мг). В исследование были включены 2452 больных АГ 1–2 степени, имеющих гиперхолестеринемию и высокий (93,2%) либо очень высокий (6,8%) ССР, определяемый по наличию у пациентов сахарного диабета, метаболического синдрома, поражения артерий нижних конечностей (рисунок 1). Через 6 мес. оценили частоту достижения целевого уровня АД (рисунок 2) и целевого уровня ХС ЛНП (рисунок 3), в т.ч. у пациентов, у которых не удалось это сделать ранее. К окончанию исследования целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. был достигнут у 91% больных, причем у 57% больных уровень АД был ниже 130/80 мм рт. ст. Среди лиц  $\geq 80$  лет к концу исследования целевой уровень АД (<150/90 мм рт. ст.) зарегистрирован у 94%. Эффективность антигипертензивной терапии не отличалась в подгруппах больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом и заболеванием

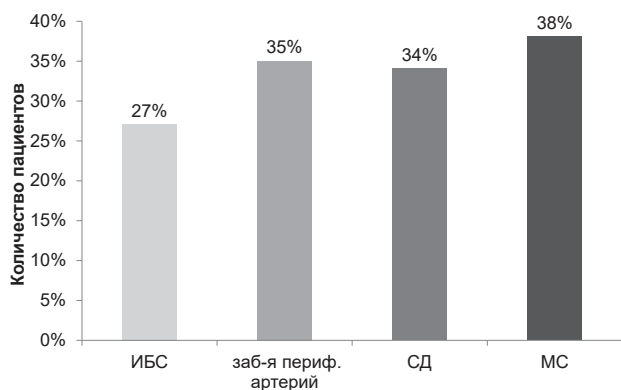


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний в исследовании ROSALIA

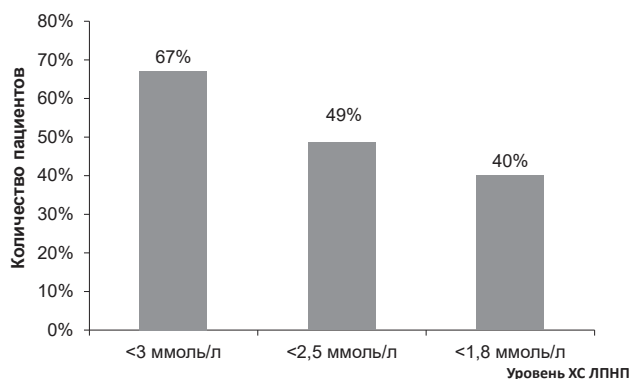


Рис. 3. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в исследовании ROSALIA

периферических артерий и не зависела от ранее проводимой терапии.

Уже через 1 мес. была отмечена выраженная динамика уровней общего ХС и ХС ЛНП. К концу исследования (через 6 мес.) изменения нарастали в соответствии с титрацией дозы розувастатина, кроме того, достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился уровень триглицеридов (на 23%), повысился уровень ХС ЛВП (на 6%). В итоге целевой уровень ХС ЛНП  $< 3,0$  ммоль/л был достигнут у 67%,  $< 2,5$  ммоль/л у 49% больных,  $< 1,8$  ммоль/л у 40% больных. Эффективность липид-корректирующей терапии не отличалась в подгруппах больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Следует отметить, что эффект был выражен и у 48% больных, которые ранее получали статины, но не достигали целевого уровня ХС ЛНП. Кроме того было отмечено снижение таких важных в прогностическом отношении показателей как С-реактивный белок, мочевая кислота, глюкоза крови, выраженность микроальбуминурии. Как известно, при комбинации ИАПФ с дигидропиридиновым АК уменьшается частота новых случаев сахарного диабета по срав-

нению с комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора с диуретиком [16].

Повышение уровня креатинфосфокиназы было зарегистрировано у 0,92% больных, уровня трансаминаз у 0,9% больных. Переносимость терапии у подавляющего большинства больных была отличной и хорошей, отмечено улучшение качества жизни. Напротив, серьезных побочных эффектов отмечено не было: сухой кашель — у 3,1% больных, отеки голеней и стоп — у 2,2% больных, боли в мышцах — у 1,1% больных. Авторы пришли к выводу, что фиксированная комбинация лизиноприл/амлодипин в сочетании с розувастатном эффективна и безопасна у лиц с мягкой и умеренной АГ и гиперхолестеринемией и высоким/очень высоким ССР.

В России также изучена комбинация лизиноприла/амлодипина с розувастатином [26–28]. В ходе программы ТРИУМВИРАТ (координатор Ю.А. Карпов) оценивались эффективность и безопасность терапии фиксированными комбинациями АГП амлодипин/лизиноприл и липид-снижающего препарата розувастатина у пациентов с неконтро-

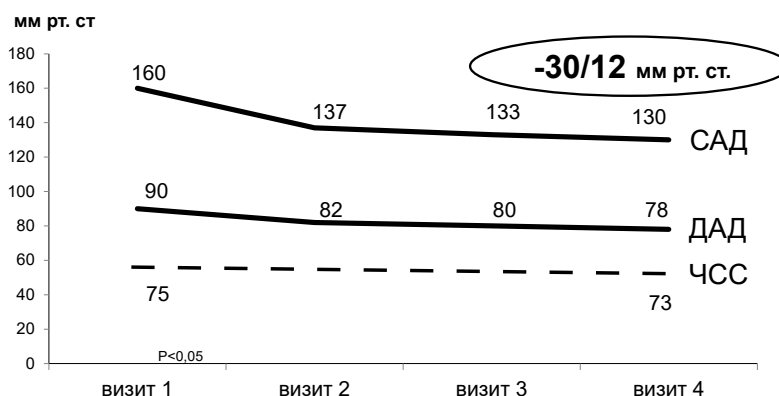


Рис. 2. Динамика АД в исследовании Rosalia

лируемой АГ и гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики [28]. В программу включали пациентов > 18 лет с эссенциальной АГ, как с впервые выявленной АГ (АД $\geq$ 160/100 мм рт. ст.), так и с недостаточным контролем АД (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.), несмотря на прием любых АГП, в т. ч. комбинации 2 и 3 АГП. Пациентам, включенным в программу, назначали фиксированную комбинацию амлодипин/лизиноприл 1 раз в сут., утром, в одном из дозовых режимов: 5/10 мг (пациентам без предшествующего лечения или принимавшим ранее 1 препарат), 5/20 мг (принимавшим 2 препарата) или 10/20 мг (принимавшим 3 препарата). Наряду с этим пациентам, у которых уровень ХС ЛНП не соответствовал целевому при имеющейся степени риска [29], назначали розувастатин, дозу которого подбирали в зависимости от исходного и целевого уровней ХС ЛНП; доза розувастатина у разных пациентов варьировала от 5 до 40 мг. Розувастатин в дозе 20–40 мг/сут. обеспечивал снижение уровня ХС ЛНП на  $\geq$  50%. Через 3 мес. терапии целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 80% больных. Комбинированная терапия амлодипином с лизиноприлом с добавлением розувастатина привела не только к значительному улучшению контроля уровня АД и липидных показателей, но и значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В России, как известно, отмечается низкая приверженность как к антигипертензивной терапии, так и терапии статинами. Есть основания считать, что максимальное упрощение схемы терапии (в идеале — однократное применение препарата в сутки), уменьшение количества препаратов (с этой задачей успешно справляется полипилью), снижение стоимости терапии в результате более широкого применения качественных дженериков будет способствовать повышению приверженности лечению.

В настоящее время ожидается появление полипилью, в состав которой будут входить лизиноприл, амлодипин и розувастатин — компоненты с доказанной эффективностью в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Chazova IE, Scherbakov Yu, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology*. 2014;54 (10): 4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54 (10): 4–12).
2. Chukaeva II. What is the commitment to treatment and what can be done to improve it (for example, hypertension). *Lechebnoe delo*. 2012; 2: 21–6. Russian (Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии). *Лечебное дело*. 2012;2:21–6).
3. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326: 1419–23.
4. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. The NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *NEJM*. 2006;354:1578–88.
5. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J*. 2005;150:1147–53.
6. Castellano JM1, Sanz G2, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *JACC*. 2014; 5;64 (20): 2071–82.
7. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. The Indian Polycap Study (TIPS) (2009). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middleaged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341–51.
8. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet*. 2007;370:2054–62.
9. Dudl RJ, Wang MC, Wong M Bellows. Preventing myocardial infarction and stroke with a simplified bundle of cardioprotective medications. *Am J Manag Care*. 2009;15:e88–94.
10. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679–86.
11. Kumar A, Fonarow GC, Eagle KA, et al. Regional and practice variation in adherence to guideline recommendations for secondary and primary prevention among outpatients with atherothrombosis or risk factors in the United States: a report from the REACH Registry. *Crit Pathw Cardiol*. 2009;8:104–11.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter N, et al for the ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *Lancet*. 2003;361:1149–58.
13. Morgado M, Rolo S, Macedo AF, Castelo-Bran-co M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *J Cardiovasc. Dis. Res*. 2011; 2 (1): 44–9.

14. Watanabe K, Izumi T, Miyakita Y, et al. Efficacy of amlodipine besilate therapy for variant angina: evaluation by 24-hour Holter monitoring. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1993;7:923–8.
15. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation.* 2000; 102:1503–10.
16. Dahlof B, Sever P S, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895–906.
17. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL et al: on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorotiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2417–28.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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 [23]: 2981–97.
19. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Moscow: 2013; 64 p. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Москва: 2013; 64 с.).
20. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Eurasian Journal of Cardiology.* 2014;1: 7–76. Russian (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC. Евразийский кардиологический журнал. 2014; 1: 7–76).
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071–80.
22. Nissen, SE, Nicholls, SJ, Sipahi I, et al: ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556–65.
23. 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. *Am J Cardiol.* 2003; 92:152–60.
24. Emerging Risk Factors Collaboration: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375: 132–40.
25. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations. *Cardiologia Hungarica.* 2015;45:71–83.
26. Drapkina OM, ON Korneev, Zyatenskova EV, et al. Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: effects on microcirculation and the properties of the pulse wave. *Lech. vrach.* 2013;3:1–4. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. и др. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. *Лечащий врач.* 2013;3:1–4).
27. Galiev ZM, Galyavich AS. The fixed combination lisinopril amlodipine in combination with rosuvastatin in patients with hypertension and coronary heart disease. *Ter arkhiv.* 2014;9:71–6. Russian (Галеева З.М., Галявич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Тер архив.* 2014;9: 71–6).
28. Karpov YA, Lyalina SV. The TRIUMVIRATE Study: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Cardiology.* 2015;55 (9): 10–5. Russian (Карпов Ю.А., Лялина С.В. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология.* 2015;55 (9): 10–5).
29. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V review. Moscow 2012; 48 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Москва 2012; 48 с.).