

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-«липотензивной» терапии?

Жанна Давидовна Кобалава, Елизавета Васильевна Кохан*

Российский университет дружбы народов. Россия 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Несмотря на широкую осведомленность о неблагоприятном значении артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, распространенность этих факторов риска по-прежнему остается высокой, а успешность их контроля сложно считать удовлетворительной. В последних европейских рекомендациях по АГ усилились позиции комбинированной терапии, основным преимуществом которой является повышение приверженности к лечению. Целью настоящего обзора стало обсуждение предпосылок и возможности использования фиксированных комбинированных лекарственных средств, содержащих антигипертензивные препараты и статин в терапии пациентов с АГ и дислипидемией. Обозначены теоретические концепции, обосновывающие возможность использования подобной терапии. Приведены данные рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность сочетанного приема антигипертензивных и липидснижающих препаратов. На примере фиксированной комбинации индапамида, периндоприла и розувастатина обсуждаются требования, предъявляемые к фиксированным комбинациям лекарственных средств, а также клинические сценарии, когда их использование считается обоснованным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дислипидемия, полипилл.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия: время анти-«липотензивной» терапии? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):842-851. DOI:10.20996/1819-6446-2020-09-01

Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-«Lipitensive» Therapy?

Zhanna D. Kobalava, Elizaveta V. Kokhan*

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Despite the widespread awareness that hypertension and dyslipidemia are risk factors of prime importance for cardiovascular disease, the prevalence of these risk factors is still high, and the success of their control can hardly be considered satisfactory. The latest European guidelines for the management of hypertension strengthened the position of fixed-dose combinations, the main advantage of which is increased adherence to treatment. The purpose of this review was to discuss the background and the possibility of using fixed-dose combinations containing antihypertensive drugs and a statin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. We outlined the theoretical concepts that substantiate the possibility of using such therapy and discussed the results of randomized clinical trials investigating the efficacy of combined administration of antihypertensive and lipid-lowering drugs. Illustrated by single pill combination of indapamide, perindopril and rosuvastatin, the requirements for fixed drug combinations are discussed, as well as clinical scenarios when their use is considered justified.

Keywords: hypertension, hypercholesterolemia, dyslipidemia, polypill.

For citation: Kobalava Z.D., Kokhan E.V. Hypertension and Hypercholesterolemia: is it Time for Anti-«Lipitensive» Therapy? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):842-851. DOI:10.20996/1819-6446-2020-09-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kokhhan@gmail.com

Введение

Очевидно, что артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия являются одними из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в опубликованных еще в 2004 г. данных исследования INTERHEART АГ и увеличение концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) объясняли, соответственно, 18 и 49% атрибутивного (добавочного) риска развития инфаркта миокарда (ИМ) [1]. В исследовании INTERSTROKE (2016 г.) аналогичные значения атрибутивного риска инсульта, обусловленные АГ и гиперхолестеринемией, составили уже 48 и 27% [2].

Однако, несмотря на давно определенную ведущую роль АГ и гиперхолестеринемии в развитии ССЗ, распространенность этих факторов риска по-прежнему остается высокой, а успешность их контроля вряд ли можно считать удовлетворительной. Так, в соответствии с данными выполненного в нашей стране эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (n=18305), в популяции 25-64 лет у трети регистрируется повышенное артериальное давление (АД), а более чем у половины – увеличение уровня общего ХС. При этом регулярную антигипертензивную терапию принимает только 51% пациентов с АГ, а эффективно лечится лишь половина из них [3].

В большинстве действующих рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и АГ наметилась тенденция как к снижению целевых уровней ХС ЛПНП [4,5], так и АД [6,7], что, безусловно,

Received/Поступила: 26.08.2020

Accepted/Принята в печать: 01.09.2020

увеличивает количество пациентов с неадекватным контролем данных факторов риска. Представляется, что резервы существующей терапии АГ и дислипидемии далеко не исчерпаны, а одним из методов ее улучшения, что обозначено в действующих рекомендациях, должно быть увеличение приверженности, достигаемое, в том числе, и с помощью использования фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. В данном обзоре обсуждаются возможные преимущества одновременной коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии как с точки зрения теоретических концепций, так и доказательных данных, а также целесообразность подхода, основанного на использовании фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, в данной клинической ситуации.

Теоретические предпосылки к одновременной коррекции повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии

В соответствии с данными Фрамингемского исследования 78% мужчин и 82% женщин с АГ имеют хотя бы один дополнительный фактор риска развития ССЗ [8]. В.М. Eagan и соавт., проанализировав 3 отчета программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) за период с 1988 г. по 2010 г. (1988-1994 гг.; 1999-2004 гг.; 2005-2010 гг.), продемонстрировали, что 60,7-64,3% пациентов с АГ имеют гиперхолестеринемии [9]. По данным разных авторов распространенность сочетания АГ и гиперхолестеринемии в общей популяции колеблется в пределах 15-31%, оказывается несколько выше у женщин, закономерно увеличивается с возрастом и при наличии других факторов риска ССЗ [10-12].

В 1988 г. В. Williams и соавт., обнаружив высокую частоту встречаемости АГ и гиперхолестеринемии у братьев и сестер, и предполагая существование генетических предпосылок для их развития, предложили называть такое сочетание дислипидемической АГ [13]. Сегодня для обозначения сочетания АГ и дислипидемии в некоторых публикациях используется термин липитензия (lipitension=dyslipidemia+hypertension), подчеркивающий высокую частоту встречаемости такой комбинации, некоторое единство патофизиологических механизмов и неблагоприятное прогностическое значение [14].

Многочисленные наблюдательные исследования демонстрируют, что большие значения АД сопряжены с более высоким уровнем концентрации атерогенных липопротеинов [15-17]. Одним из объяснений подобных ассоциаций может быть некоторое единство исходных факторов, предрасполагающих к развитию АГ и нарушению липидного обмена, таких как метаболический синдром, ожирение и старение. Вместе с тем

в ряде проспективных работ была продемонстрирована и возможность существования причинно-следственной связи между повышенным уровнем общего ХС, некоторых атерогенных липопротеинов и последующим развитием АГ [18-22]. Например, в исследовании Т. Otsuka и соавт., включившем более 14 тыс здоровых мужчин (средний возраст 38 ± 9 лет), медиана наблюдения за которыми составляла 4 года, даже после поправки на другие факторы (возраст, индекс массы тела, уровень АД на старте исследования, прием алкоголя, курение, уровень физической активности, наличие АГ у родителей и наличие нарушений углеводного обмена) увеличение уровня общего ХС $> 5,7$ ммоль/л значимо повышало риск развития АГ за время наблюдения (отношение рисков [ОР] 1,28; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,06-1,56; $p < 0,001$). Аналогичное увеличение риска развития АГ было продемонстрировано и для верхних квинтилей ХС ЛПНП (ОР 1,27; 95%ДИ 1,05-1,53; $p = 0,022$), а также ХС не липопротеинов высокой плотности (ОР 1,33; 95%ДИ 1,09-1,63; $p = 0,018$) [22]. Основными патофизиологическими механизмами, объясняющими подобную связь, помимо единства обозначенных выше предрасполагающих факторов, может быть эндотелиальная дисфункция, обусловленная повышенным содержанием атерогенных липопротеинов [23], которая приводит к недостаточной продукции оксида азота и нарушению барорецепторного контроля АД [24]. Кроме того, известно, что наличие дислипидемии ассоциировано с увеличением ригидности крупных эластических артерий [25], а также секрецией вазоконстрикторных молекул [26].

Таким образом, можно заключить, что между АГ и гиперхолестеринемией прослеживается четкая связь, обусловленная не только высокой частотой встречаемости сочетания этих состояний, но и возможными патогенетическими механизмами повышения АД при увеличении уровня атерогенных липопротеинов. В то же время в терапии АГ и гиперхолестеринемии несколько большее значение имеет хорошо известное атерогенное влияние этих факторов, проявляющееся увеличением риска ССЗ и смерти. При этом есть основания полагать, что увеличение риска развития ССЗ при сочетании нескольких факторов превосходит сумму рисков, обусловленных каждым из этих факторов по отдельности.

Так, J.D. Neaton и соавт., проанализировав данные о более чем 300 тыс участниках исследования MRFIT, оценили ассоциации между уровнем ХС, систолическим АД, курением и риском смерти, связанной с ишемической болезнью сердца (ИБС). Одинаково сильная связь между увеличением систолического АД и неблагоприятным исходом прослеживалась при всех уровнях ХС, при этом в том случае, когда факторы риска

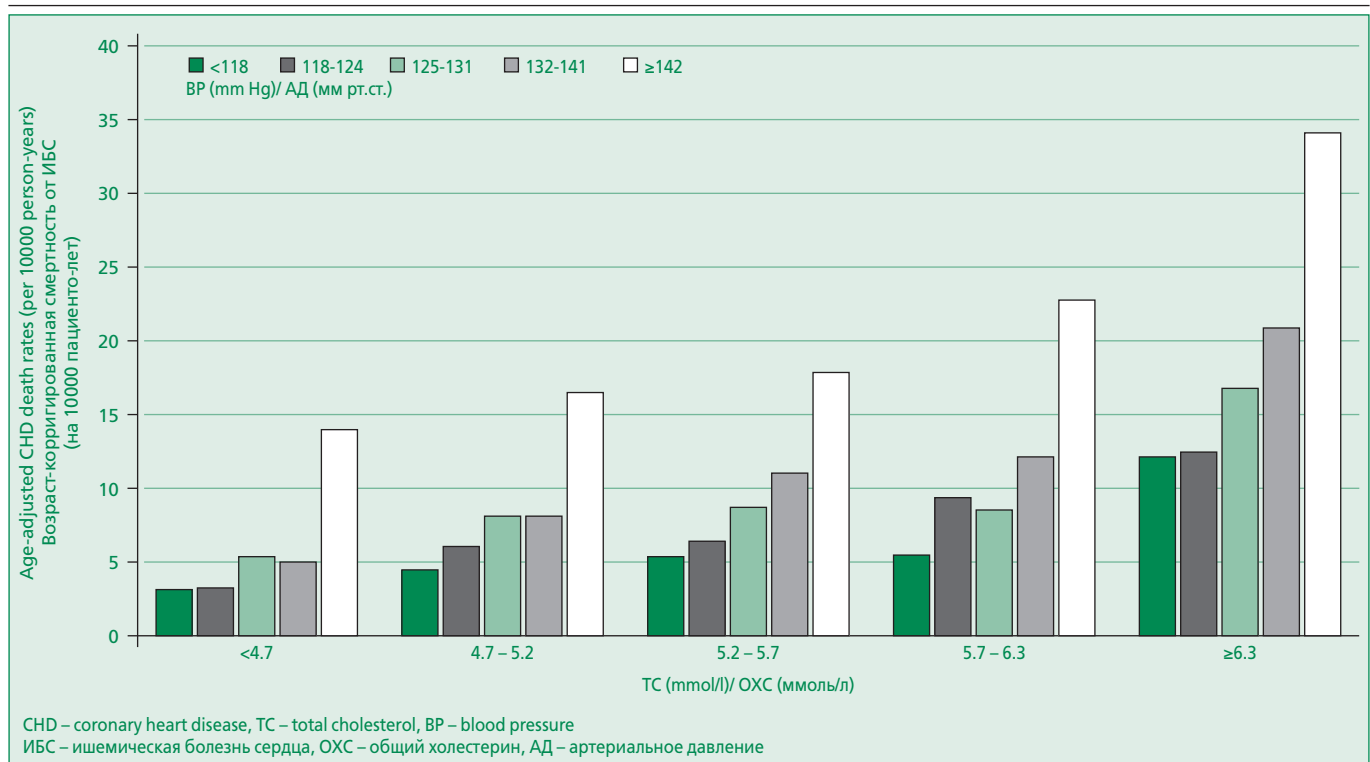


Figure 1. Age-adjusted CHD mortality per 10,000 person-years as a function of total cholesterol and systolic blood pressure in nonsmoking MRFIT study participants [adapted from 27].

Рисунок 1. Скорректированная по возрасту смертность от ИБС на 10000 пациенто-лет в зависимости от уровня общего холестерина и систолического АД у некурящих участников исследования MRFIT [адаптировано из 27].

анализировались совместно, у пациентов, уровень АД и ХС которых находился в наивысшем квинтиле, риск развития смерти от ИБС был в 11 раз больше по сравнению с участниками, определенными в группу наименьшего квинтиля по АД и ХС (рис. 1) [27]. Аналогичным образом D. Liao и соавт. проанализировав данные о более чем 15 тыс пациентах без ССЗ, но с их факторами риска (участники исследования ARIC) установили, что частота развития ИБС у пациентов без АГ и с нормальным ХС ЛПНП составляет 23 (95%ДИ 19-29) случая на 10000 пациенто-лет, у пациентов только с АГ – 39 (95%ДИ 30-50) случаев на 10000 пациенто-лет, у пациентов только с повышенным ХС ЛПНП – 35 (95%ДИ 30-42) случаев на 10000 пациенто-лет и 74 (63-87) случая на 10000 пациенто-лет – у пациентов с сочетанием двух факторов риска. Таким образом, превышение риска, обусловленное сочетанием АГ и повышенного ХС ЛПНП, составило 51 случай на 10000 пациенто-лет, при этом значение этого показателя на основании частоты событий, ассоциированных с каждым из факторов по отдельности, составляет 28 случаев на 10000 пациенто-лет, что позволяет рассчитать «избыточный» риск, обусловленный совместным воздействием АГ и увеличением ХС ЛПНП: $51 - 28 = 23$ (на 10000 пациенто-лет), составляющий 30% от реальной частоты развития ИБС у пациентов с сочета-

нием двух факторов риска в данном исследовании [28]. Представляется, что о таком взаимодополняющем в отношении риска развития неблагоприятных событий значении АГ и дислипидемии, обусловленном, по-видимому, синергичными патофизиологическими механизмами, в конечном счете, приводящими к развитию атеросклероза, следует помнить не только при стратификации риска, но и при решении вопроса о назначении терапии пациентам с АГ и гиперхолестеринемией, что отмечено в действующих рекомендациях [6]. При этом логично предположить, что коррекция этих факторов ввиду самостоятельного неблагоприятного значения каждого из них в подавляющем большинстве случаев должна осуществляться одновременно, что позволит максимально возможно снизить остаточный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у таких пациентов.

Кроме этого, необходимо отметить, что, в соответствии с данными исследований последних лет, воздействие повышенного уровня ХС ЛПНП и АД даже в относительно молодом возрасте существенно увеличивает риск развития ССЗ [29-31]. Так, в исследовании Y. Zhang и соавт., объединившем данные о более чем 36 тыс пациентов из 6 крупных когортных исследований (ARIC, CARDIA, FHS-O, HealthABC, MESA, CHS), уровни ХС ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л в возрасте 18-39 лет

ассоциировались с увеличением риска развития ИБС на 64% (ОР 1,64; 95%ДИ 1,27-2,11) по сравнению с более низкими значениями, а систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. в этом же возрасте – с увеличением риска развития сердечной недостаточности на 37% (ОР 1,37; 95%ДИ 1,17-1,71) по сравнению с АД < 120 мм рт.ст. [31]. Следует подчеркнуть, что полученные ассоциации не зависели от значений ХС ЛПНП и АД в более поздний период жизни, в связи с чем закономерно возникает вопрос о необходимости коррекции этих факторов риска в молодом возрасте. Действующие алгоритмы определения риска ССЗ ориентированы на более старшую возрастную группу, поэтому подавляющее большинство пациентов молодого возраста даже в случае наличия и обнаружения у них факторов риска развития ССЗ вряд ли будут получать терапию [6,7]. При этом наблюдательные исследования все же свидетельствуют о целесообразности коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии и в молодом возрасте [29-31]. Ожидается, что несколько приблизиться к ответу на данный вопрос позволит рандомизированное исследование ECAD, в котором у молодых пациентов со значениями ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л и хотя бы 1 дополнительным фактором риска ССЗ, однако не соответствующим действующим критериям назначения липидснижающей терапии, будет проверена гипотеза об эффективности раннего старта терапии статинами в отношении снижения риска нефатального ИМ, реваскуляризации, нефатального инсульта и смерти от всех причин, за исключением онкологических заболеваний и травм [32].

Таким образом, представленные выше данные демонстрируют взаимосвязь АД и гиперхолестеринемии, усугубляющую влияние каждого из этих факторов в отдельности на риск развития ССЗ. Причем, подобное негативное влияние реализуется даже в молодом возрасте. Все это теоретически обосновывает необходимость сочетанной коррекции повышенного АД и дислипидемии, а также позволяет обсуждать целесообразность вмешательства у относительно молодых пациентов. В связи с этим далее будут представлены данные основных исследований, оценивших эффективность одновременного применения гипотензивных и липидснижающих препаратов.

Доказательная база сочетанного применения антигипертензивной и липидснижающей терапии

Прежде чем перейти к обсуждению исследований, оценивших сочетание приема антигипертензивной и гиполипидемической терапии в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, следует подчеркнуть, что в работах, проанализировавших эффекты статинов как в первичной [33-35], так и во

вторичной [36-39] профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, снижение относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было сопоставимым вне зависимости от наличия у пациентов АД на момент старта исследования. Можно предположить, что такое одинаковое снижение относительного риска транслировалось в более выраженное уменьшение абсолютного риска неблагоприятных исходов у пациентов с АД из-за их исходного большего риска развития ССЗ и их осложнений.

Первым исследованием, оценившим эффекты статина в популяции пациентов с АД, получающих антигипертензивную терапию, стало ALLHAT-LLT [40] (часть широкомасштабного исследования ALLHAT [41]), выполнявшееся в период с 1994 г. по 2002 г. в США. Его участниками стали 10355 пациентов 55 лет и старше, имеющие АД, хотя бы один дополнительный фактор риска ИБС или ИБС, уровень ХС ЛПНП в диапазоне 3,1-4,9 ммоль/л для пациентов без ИБС и 2,6-3,3 ммоль/л – для больных с ИБС и уровень триглицеридов $\leq 3,9$ ммоль/л. Пациенты рандомизировались в группу приема 40 мг правастатина и стандартной терапии. По окончании наблюдения за участниками, средняя продолжительность которого составила 4,8 года, частота наступления первичной конечной точки – смерти от всех причин – значимо не отличалась между двумя группами (ОР 0,99; 95%ДИ 0,89-1,11; $p=0,88$). Отсутствовали различия и для вторичной комбинированной конечной точки, включившей нефатальный ИМ и смерть от ИБС (ОР 0,91; 95%ДИ 0,79-1,04; $p=0,16$). Причины подобной «неудачи» исследования ALLHAT-LLT до сих пор обсуждаются, а наиболее распространенными предположениями являются открытый характер исследования, низкая липидснижающая эффективность правастатина, а также некоторое снижение мощности, связанное с относительно небольшой межгрупповой разницей по изменению уровня ХС за время исследования, которая оказывалась более чем в два раза меньше по сравнению с ранее выполненными исследованиями применения статинов (9,6% против 18-20%). Предполагается, что причиной этому стало достаточно большое число кроссоверных пациентов в группе стандартной терапии: так, более четверти из них принимали статины к концу 5-го года исследования, что связано с укреплением в тот период позиций статинов в различных клинических рекомендациях [40].

Далее, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASCOT [42], имевшем факторный дизайн 2×2 , одной из ветвей была оценка эффектов аторвастатина (ASCOT-LLA [43]). Участники ASCOT-LLA ($n=19\,342$), помимо обязательных критериев включения (АГ, 3 дополнительных фактора риска ССЗ: гипертрофия левого желу-

дочка, сахарный диабет 2-го типа, заболевание периферических артерий, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, мужской пол, возраст 55 лет и старше, курение, микроальбуминурия/протеинурия, отношение общего ХС к ХС липопротеинов высокой плотности ≥ 6 , семейный анамнез ранней ИБС), не должны были принимать липидснижающую терапию, а уровень их общего ХС не должен был превышать 6,5 ммоль/л. Пациенты рандомизировались в группы приема 10 мг аторвастатина и плацебо. Исследование было остановлено досрочно через 3,3 года наблюдения из-за выраженного снижения риска наступления первичной конечной точки, включившей нефатальный ИМ и смерть от ИБС, в группе аторвастатина по сравнению с плацебо (ОР 0,64; 95%ДИ 0,5-0,83; $p=0,0005$). Количество фатальных и нефатальных инсультов (ОР 0,73; 95%ДИ 0,56-0,96; $p=0,024$), всех сердечно-сосудистых событий (ОР 0,79; 95%ДИ 0,69-0,9; $p=0,0005$), а также всех коронарных событий (ОР 0,71; 95%ДИ 0,69-0,86; $p=0,0005$) также оказывалось меньше в группе аторвастатина. Результаты наблюдения за участниками исследования ASCOT, опубликованные в 2018 г., продемонстрировали, что пациенты из группы аторвастатина характеризовались меньшим числом смертей от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,85; 95%ДИ 0,72-0,99; $p=0,0395$), а также тенденциями к меньшей частоте ИБС (ОР 0,78; 95%ДИ 0,58-1,04; $p=0,0884$) и общей смертности (ОР 0,92; 95%ДИ 0,84-1,01; $p=0,0913$) даже через 16 лет наблюдения, что подтверждает положительные эффекты статинов у пациентов с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ и в очень отдаленном периоде [44].

И, наконец, еще одним исследованием, которое следовало бы обсудить в аспекте обозначенной проблемы, является многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование с факторным дизайном 2×2 HOPE-3 [45]. В отличие от предыдущих, для включения в это исследование не требовалось наличие АГ и определенного уровня ХС ЛПНП, а обязательными критериями были возраст ≥ 55 лет для мужчин и ≥ 65 лет для женщин, и наличие хотя бы одного дополнительного фактора риска ССЗ [увеличение отношения окружности талии к окружности бедер ($\geq 0,9$ и $\geq 0,85$ у мужчин и женщин, соответственно), низкая концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (<1 и $<1,3$ ммоль/л у мужчин и женщин, соответственно), курение, нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, компенсируемый только диетотерапией без применения сахароснижающих препаратов), семейный анамнез ранней ИБС и легкое нарушение функции почек (микроальбуминурия или расчетная скорость клубочковой

фильтрации <60 мл/мин/1,73м² или повышение уровня креатинина >124 мкмоль/л, если пациент не имел протеинурию или АД $>130/80$ мм рт.ст.). Также в исследование включались женщины ≥ 60 лет с хотя бы двумя из перечисленных выше факторов риска. Пациенты рандомизировались в группы приема фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов (гидрохлоротиазид 12,5 мг+кандесартан 16 мг) и плацебо, а также приема розувастатина (10 мг) и плацебо. В конце исследования, медиана продолжительности которого составила 5,6 лет, частота наступления первичной конечной точки, включившей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, оказалась статистически меньше в группе сочетанного приема гипотензивной и липидснижающей терапии по сравнению с двойным плацебо (3,6% против 5%; ОР 0,71; 95%ДИ 0,56-0,9; $p=0,005$). При этом есть основания полагать, что такое снижение риска оказывалось наибольшим у пациентов с исходно повышенным уровнем АД. Так, в заранее запланированном анализе подгрупп снижение риска наступления первичной конечной точки у пациентов с уровнем систолического АД в пределах верхнего терциля $>143,5$ мм рт.ст. оказывалось, хотя и незначимо, но больше, чем таковое для больных, уровень АД которых соответствовал двум нижним терцилям (ОР 0,59; 95%ДИ 0,4-0,85 против ОР 0,82; 95%ДИ 0,59-1,12; p для взаимодействия $=0,19$). В отдельном анализе антигипертензивной ветви исследования было продемонстрировано, что прием комбинации гидрохлоротиазида и кандесартана не сопровождался снижением риска событий, включенных в первичную конечную точку (ОР 0,95; 95%ДИ 0,81-1,11; $p=0,51$) [46]. Вероятно, объяснением этому является относительно невысокий уровень среднего АД на момент старта исследования – 138.1/81.9 мм рт.ст. и невысокий кардиологический риск участников, так как при запланированном авторами вторичном анализе в подгруппе пациентов, уровень систолического АД которых соответствовал верхнему терцилю ($>143,5$ мм рт.ст.), снижение риска в группе активной терапии все же достигало статистической значимости (ОР 0,76; 95%ДИ 0,6-0,96). При этом в отдельном анализе липидснижающей ветви было продемонстрировано, что розувастатин оказывался эффективным вне зависимости от уровня АД и ХС ЛПНП на момент старта исследования [35]. Таким образом, результаты исследования HOPE-3 в целом продемонстрировали эффективность подхода, основанного на приеме комбинации антигипертензивной и липидснижающей терапии, а результаты его вторичных анализов позволяют предполагать, что если липидснижающая терапия приводила к снижению риска больших сердечно-сосудистых событий у всех пациентов, то ее сочетание с антигипер-

тензивной терапией обладало наибольшим эффектом у пациентов с повышенным уровнем АД вне зависимости от значений ХС ЛПНП.

Итак, подводя итог вышесказанному, широкомаштабные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали целесообразность сочетанного приема липидснижающей и антигипертензивной терапии практически для всех больных АГ, имеющих высокий (исследование ASCOT-LLA) и средний риск развития осложнений ССЗ (исследование HOPE-3). Результаты приведенных исследований нашли отражение в действующих клинических рекомендациях по ведению больных с АГ, где подчеркивается, что липидснижающая терапия статинами принесет пользу большинству пациентов с АГ, а определение целесообразности их назначения и выбор целевых уровней ХС ЛПНП должны проводиться в соответствии с исходным расчетным риском больных АГ [6].

Концепция «полипилл» – снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний одной таблеткой

Термин «полипилл» возник в англоязычной медицинской литературе практически 20 лет назад, когда эксперты Всемирной организации здравоохранения предположили, что комбинация в одной таблетке четырех препаратов, снижающих риск развития осложнений ССЗ (бета-адреноблокатор+ингибитор ангиотензинпревращающего фермента+статин+аспирин), окажется эффективной при вторичной профилактике ССЗ [47].

Далее, в 2003 г. N.J. Wald и M.R. Law опубликовали работу, в которой предположили, что прием одной таблетки, содержащей статин (аторвастатин 10 мг или симвастатин 40 мг), три антигипертензивных препарата (тиазидный диуретик, бета-адреноблокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в дозе, равной половине от стандартной, 0,8 мг фолиевой кислоты и 75 мг аспирина, позволит снизить частоту развития ИБС на 88%, а инсульта – на 80% в случае ее приема всеми людьми в возрасте ≥ 55 лет [48]. Однако большинство специалистов все же усомнились в возможности и обоснованности такого подхода ввиду отсутствия рандомизированных клинических исследований, подтвердивших эффективность и безопасность подобной политаблетки, а также некоторой неубедительности приведенных расчетов (сомнения относительно аддитивности действия компонентов политаблетки, ожидаемый высокий уровень приверженности и др.). Кроме этого, на сегодняшний день не получено данных, свидетельствующих об эффективности фолиевой кислоты в первичной профилактике ССЗ [49], тогда как прием аспирина при, по видимому, все же нейтральном влиянии на риск

сердечно-сосудистых событий, сопровождается значимым увеличением риска кровотечений [50, 51]. Таким образом, по мнению большинства экспертов, концепция «полипилл» на популяционном уровне вряд ли окажется успешной, несмотря на продолжающиеся рандомизированные клинические исследования в данной области [49].

При этом очевидно, что главным преимуществом подобных политаблеток, с точки зрения пациента, является простота приема – вместо нескольких лекарственных препаратов пациенты принимают только 1 таблетку. Можно предположить, что одной из основных точек приложения таких политаблеток – комбинированных лекарственных препаратов с постоянными дозами (фиксированные комбинации) – может стать терапия АГ.

Так, в соответствии с данными многочисленных исследований, у подавляющего большинства пациентов с АГ для адекватного контроля АД, независимо от классов препаратов, используемых в терапии, требуется прием более чем одного гипотензивного средства [41, 52–55]. Кроме этого, выше уже упоминалось, что у многих из них следует обсуждать и назначение липидснижающей терапии (табл. 1). Таким образом, для успешного контроля риска пациентам с АГ нередко необходим прием как минимум трех лекарственных препаратов (двух – антигипертензивных и статина).

Известно, что одним из ведущих факторов, обуславливающих «разрыв» между возможным и реальным контролем риска, является недостаточная приверженность к предписанному режиму терапии [56]. В исследовании M. Tomaszewski и соавт., включившем пациентов с АГ, оценка приема антигипертензивных препаратов проводилась с использованием метода жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии мочи. Оказалось, что каждый четвертый пациент полностью (10%) или частично (15%) не соблюдал предписанный режим терапии, а медиана числа реально принимаемых антигипертензивных препаратов (2) оказывалась меньше числа выписанных (3) [57]. Кроме того, очевидно, что особенно остро вопрос приверженности должен обсуждаться для препаратов, не имеющих прямого видимого для пациента эффекта, в частности, для статинов. Так, в ретроспективном анализе Chapman и соавт., включившем пациентов с АГ и дислипидемией высокого риска, только один из трех пациентов продолжал прием антигипертензивной и гиполипидемической терапии через полгода от начала лечения, а при выполнении многофакторного регрессионного анализа предикторами приверженности были одновременный старт антигипертензивной и гиполипидемической терапии, наличие в анамнезе ИБС или застойной сердечной недостаточности или прием небольшого количества других

Table 1. Risk categories and target values for low density lipoprotein cholesterol in patients with hypertension
[adapted from 6]

Таблица 1. Категории риска и целевые значения ХС ЛПНП у пациентов с АГ [адаптировано из 6]

Категория риска	Целевые значения ХС ЛПНП
Очень высокий сердечно-сосудистый риск – рекомендована терапия статинами (Ib)	<1,8 ммоль/л или уменьшение $\geq 50\%$ от начального уровня, если ХС ЛПНП в диапазоне 1,8-3,5 ммоль/л <1,4 ммоль/л*
Высокий сердечно-сосудистый риск – рекомендована терапия статинами (Ib)	<2,6 ммоль/л или уменьшение $\geq 50\%$ от начального уровня, если ХС ЛПНП в диапазоне 2,6-5,2 ммоль/л <1,8 ммоль/л*
Умеренный сердечно-сосудистый риск – терапия статинами должна обсуждаться (IIa)	<3 ммоль/л <2,6 ммоль/л*
Низкий сердечно-сосудистый риск – терапия статинами должна обсуждаться (IIa)	<3 ммоль/л <3 ммоль/л*

*В соответствии с рекомендациями ESC/EAS по дислипидемиям, опубликованным в 2019 г. [4]
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, АГ – артериальная гипертензия

лекарственных средств [58]. Таким образом, можно предположить, что в случае обсуждения такой терапии с целью первичной профилактики в качестве ведущих факторов, определяющих высокую приверженность, должны обсуждаться одновременный старт антигипертензивной и липидснижающей терапии, и уменьшение числа принимаемых таблеток. В исследовании STITCH2 главным фактором, препятствующим достижению целевых значений АД, было неназначение более чем одного антигипертензивного препарата, а фактором, препятствующим адекватному контролю ХС ЛПНП – неинициация липидснижающей терапии [59]. При этом известно, что доказанным преимуществом фиксированных комбинаций лекарственных средств является улучшение приверженности пациентов к лечению. Так, в мета-анализе S. Bangalore и соавт. было продемонстрировано, что использование фиксированных комбинаций позволяет на 26% уменьшить риск неприверженности к предписанному режиму терапии по сравнению с использованием свободных комбинаций лекарственных препаратов (объединенное ОР 0,74; 95%ДИ 0,69-0,8; $p < 0,001$) [56].

Таким образом, все вышесказанное позволяет предполагать, что для пациентов, страдающих АГ и нуждающихся в приеме гиполипидемической терапии, одним из методов улучшения контроля АД и достижения целевых значений ХС ЛПНП может быть использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, содержащих два антигипертензивных препарата и статин. При этом, учитывая достаточно жесткие целевые уровни ХС ЛПНП, обозначенные в действующих рекомендациях по дислипидемии [4], следует подчеркнуть, что любое уменьшение ХС ЛПНП, как и снижение АД, реализуется в снижение риска наступления нежелательных исходов. По данным широкомасштабных анализов [60, 61], снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к уменьшению относительного глобального сердечно-сосудистого

риска на 20-25%, тогда как снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. (до уровня <130 мм рт.ст.) уменьшает относительный риск больших сердечно-сосудистых событий на 17-28% [62]. Таким образом, можно предполагать, что даже в случае недостижения обозначенных целевых значений, синергизм антигипертензивной и липидснижающей терапии будет способствовать выраженному уменьшению риска нежелательных событий. Одной из таких комбинаций, сочетающей антигипертензивную и липидснижающую терапию, является препарат Роксатенз-инда® (компания KRKA, Словения), содержащий в одной таблетке индапамид, периндоприл и розувастатин.

Учитывая нарастающий интерес к фиксированным комбинациям лекарственных средств, Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) [63] и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [64] в 2017-2018 гг. опубликовали рекомендации по разработке фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Несколько подробнее остановимся на основных из них на примере препарата Роксатенз-инда®.

Так, обсуждается [63,64], что создаваемая фиксированная комбинация должна быть рациональной как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Здесь стоит отметить, что в соответствии с действующими Европейскими рекомендациями по ведению больных с АГ для большинства пациентов (за исключением пациентов низкого риска с систолическим АД <150 мм рт.ст., пожилых (≥ 80 лет) и хрупких пациентов) в качестве стартовой терапии рекомендуется использование комбинации из двух препаратов, причем, их выбор достаточно ограничен, а предпочтительным является сочетание блокатора ренин ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора рецепторов ангиотензина II) с диуретиком или блокатором кальциевых каналов. Терапия статинами, как упоминалась

ранее, с учетом риска и исходного уровня ХС ЛПНП, рекомендована большей части больных АГ [6]. Именно такое сочетание (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента+диуретик+статины) реализовано в препарате Роксатенз-инда®. Следует отметить, что этот препарат является первым и пока единственным в России и Европе, сочетающим ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидный диуретик и статины.

Кроме этого, еще одним основополагающим принципом создания фиксированных комбинаций лекарственных средств является наличие достаточной доказательной базы [63,64]. Причем, очевидно, что провести крупное рандомизированное исследование с оценкой влияния комбинации на жесткие конечные точки вряд ли представляется возможным, в связи с чем важной является демонстрация доказанной эффективности каждого из компонентов комбинации. Здесь стоит отметить, что для всех компонентов препарата Роксатенз-инда® были выполнены крупные рандомизированные проспективные исследования, продемонстрировавшие их эффективность и безопасность (табл. 2). Кроме этого, эффективность и безопасность фиксированной комбинации индапамида и периндоприла изучалась и в российской наблюдательной программе АЛГОРИТМ [65].

Когда возможно назначение фиксированных комбинаций?

В качестве терапевтических сценариев, когда могут использоваться фиксированные комбинации, эксперты ЕМА закономерно предлагают [63]: замещение терапии у пациентов, получающих ранее свободные

комбинации, интенсификацию терапии у пациентов, получающих недостаточно эффективную терапию по поводу данного заболевания, и старт терапии у пациентов, ранее не получающих терапию по поводу данного заболевания – все эти сценарии реализуемы при использовании препарата Роксатенз-инда®, что обеспечивается за счет возможности гибкого режима дозирования, обусловленного четырьмя вариантами дозирования препарата (табл. 3). Представляется, что большинство пациентов с АГ, имеющие высокий и очень высокий риск развития осложнений ССЗ, должны будут получать вариант комбинации, содержащий 20 мг розувастатина, тогда как пациенты, имеющие низкий и умеренный риск – вариант с 10 мг розувастатина. Следует особенно подчеркнуть, что официальным показанием для назначения препарата Роксатенз-инда® является сочетание АГ и дислипидемии, но клинически определяющим при назначении статинов пациентам с АГ является риск развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1). В целом же очевидно, что окончательный вариант используемой комбинации будет зависеть от состояния пациента, его возраста, уровня исходного и целевого АД, ХС ЛПНП и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, несмотря на высокую частоту встречаемости сочетания АГ и гиперхолестеринемии, а также известное увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, обусловленное этими факторами, их контроль по-прежнему остается неудовлетворительным, что во многом обусловлено

Table 2. Studies demonstrating the efficacy and safety of the components of a single pill combination with indapamide, perindopril and rosuvastatin

Таблица 2. Исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность компонентов фиксированной комбинации индапамида, периндоприла и розувастатина

Исследование	Год публикации	Популяция пациентов
Индапамид:		
Gosse P. и соавт. [66]	2000	Пациенты с АГ и гипертрофией ЛЖ
NESTOR [67]	2004	Пациенты с АД, СД и микроальбуминурией
X-CELLENT [68]	2006	Пациенты с АГ без ССС
Периндоприл:		
EUROPA [69]	2003	Пациенты с ИБС
Индапамид+периндоприл:		
PROGRESS [70]	2001	Пациенты, перенесшие инсульт/ТИА
ADVANCE [71]	2007	Пациенты с АГ и СД
HYVET [72]	2008	Пациенты с АГ 80 лет и старше
Розувастатин:		
JUPITER [34]	2008	Пациенты с ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л + СРБ ≥2 мг/л
HOPE-3 [45]	2016	Пациенты с ФР ССЗ (подробнее описано выше)
АГ – артериальная гипертензия, ЛЖ – левый желудочек, СД – сахарный диабет, ССС – сердечно-сосудистые события, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ФР – фактор риска, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания		

Table 3. Different dosages of the single pill combination with indapamide, perindopril and rosuvastatin (Roxatenz Inda®)

Таблица 3. Различные варианты дозирования фиксированной комбинации индапамида, периндоприла и розувастатина (Роксатенз-инда®)

Вариант дозирования	Индапамид (мг)	Периндоприл (мг)	Розувастатин (мг)
1	1,25	4	10
2	1,25	4	20
3	2,5	8	10
4	2,5	8	20

низкой приверженностью к предписанному режиму терапии.

Различные данные демонстрируют целесообразность анти-«липотензивной» терапии, а именно – одновременной коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии как с точки зрения теоретических концепций, так и доказанного снижения риска развития осложнений ССЗ при одновременном

приеме гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Представляется, что с учетом усиления позиций комбинированной терапии в действующих рекомендациях по ведению больных АГ и ее известных преимуществах в виде улучшения приверженности, перспективным подходом сочетанной коррекции повышенного АД и гиперхолестеринемии может оказаться использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, содержащих антигипертензивные препараты и статин. Одной из таких комбинаций является препарат Роксатенз-инда® (компания KRKA, Словения), в состав которого входят препараты, убедительно продемонстрировавшие свою эффективность и безопасность у широкого круга больных (индапамид+периндоприл+розувастатин).

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by KRKA, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Yusuf P.S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
3. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. ESSE-RF study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;1(6):4-11 (In Russ.) [Муromтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;1(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):E1082-E1143. DOI:10.1161/CIR.0000000000000625.
6. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
8. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):83-90. DOI:10.1038/sj.jhh.1000949.
9. Egan B.M., Li J., Qanungo S., Wolfman T.E. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: National health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation*. 2013;128(1):29-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000500.
10. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *J Am Med Assoc*. 2003;289(19):2560-72. DOI:10.1001/jama.289.19.2560.
11. Eaton B., Feldman A., Assaf R., et al. Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. *J Fam Pract*. 1994;38:17-23.
12. Johnson M.L., Pietz K., Battelman D.S., Beyth R.J. Prevalence of co-morbidity hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2004;10:926-32.
13. Williams R.R. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA J Am Med Assoc*. 1988;259(24):3579-86. DOI:10.1001/jama.259.24.3579.
14. Gulati A., Dalal J., Padmanabhan T.N.C., et al. Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240. DOI:10.4103/2230-8210.93742.
15. Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300(18):2142-52. DOI:10.1001/jama.2008.621.
16. Elias P.K., Elias M.F., D'Agostino R.B., et al. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*. 2005;67(1):24-30. DOI:10.1097/01.psy.0000151745.67285.c2.
17. Ebrahim S., Sung J., Song Y.M., et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *Br Med J*. 2006;333(7557):22-5. DOI:10.1136/bmj.33855.610324.80.
18. Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P., Stern M.P. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med*. 1996;156(17):1994-2001.
19. Sesso H.D., Buring J.E., Chown M.J., et al. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2420-7. DOI:10.1001/archinte.165.20.2420.
20. Laaksonen D.E., Niskanen L., Nyyssönen K., et al. Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middle-aged men. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2561-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehn061.
21. Borghi C., Veronesi M., Bacchelli S., et al. Serum cholesterol levels, blood pressure response to stress and incidence of stable hypertension in young subjects with high normal blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22(2):265-72. DOI:10.1097/00004872-200402000-00009.
22. Otsuka T., Takada H., Nishiyama Y., et al. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(3):e003053. DOI:10.1161/JAHA.115.003053.
23. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E., et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*. 1990;86(1):228-34. DOI:10.1172/JCI114688.
24. Piccirillo G., Giuseppe V.D., Marialuce Nocco M.L., et al. Influence of aging and other cardiovascular risk factors on baroreflex sensitivity. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1059-65. DOI:10.1046/j.1532-5415.2001.49209.x.
25. Wilkinson I.B., Prasad K., Hall I.R., et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1005-11. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01723-0.
26. Ivanovic B., Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(6):403-14. DOI:10.1007/s40256-015-0128-1.
27. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.
28. Liao D., Mo J., Duan Y., et al. The joint effect of hypertension and elevated LDL-cholesterol on CHD is beyond additive. *Eur Heart J*. 2004;25(suppl):235[abstract 1377].
29. Navar-Boggan A.M., Peterson E.D., D'Agostino R.B., et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2015;131(5):451-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012477.
30. Gray L., Lee I.M., Sesso H.D., Batty G.D. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2396-403. DOI:10.1016/j.jacc.2011.07.045.

31. Zhang Y, Vittinghoff E, Fletcher M.J., et al. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):330-41. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.529.
32. Domanski M.J., Fuster V., Diaz-Mitoma F., et al. Next steps in primary prevention of coronary heart disease rationale for and design of the ECAD Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1828-36. DOI:10.1016/j.jacc.2015.08.857.
33. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *J Am Med Assoc*. 1998;279(20):1615-22. DOI:10.1001/jama.279.20.1615.
34. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646.
35. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31. DOI:10.1056/NEJMoa1600176.
36. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
37. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
38. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention: The Greek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):220-8. DOI:10.1185/030079902125000787.
39. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9. DOI:10.1056/NEJM199610033351401.
40. Furberg C.D., Wright J.T., Davis B.R., et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LT). *J Am Med Assoc*. 2002;288(23):2998-3007. DOI:10.1001/jama.288.23.2998.
41. Furberg C.D., Wright J.T., Davis B.R., et al. 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). *J Am Med Assoc*. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
42. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
43. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
44. Gupta A., Mackay J., Whitehouse A., et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
45. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032-43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177.
46. Lonn E.M., Bosch J., López-Jaramillo P., et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009-20. DOI:10.1056/NEJMoa1600175.
47. World Health Organization. Secondary prevention of noncommunicable disease in low and middle income countries through community based and health service interventions. WHO - Wellcome Trust Meeting report 1-3. Geneva: World Health Organization; 2002.
48. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J*. 2003;326(7404):1419-23. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1419.
49. Ridker P.M. Is Statin Monotherapy the Perfect Polypill? *Circulation*. 2016;134(2):91-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023166.
50. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
51. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18. DOI:10.1056/NEJMoa1805819.
52. Philipp T., Anlauf M., Distler A., et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: Results of the HANE study. *Br Med J*. 1997;315(7101):154-9. DOI:10.1136/bmj.315.7101.154.
53. Ruzicka M., Leenen F.H.H. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*. 2001;61(7):943-54. DOI:10.2165/00003495-200161070-00004.
54. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
55. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., et al. Single-Drug Therapy for Hypertension in Men - A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. *N Engl J Med*. 1993;328(13):914-21. DOI:10.1056/NEJM199304013281303.
56. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
57. Tomaszewski M., White C., Patel P., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063.
58. Chapman R.H., Benner J.S., Pettrilla A.A., et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52. DOI:10.1001/archinte.165.10.1147.
59. Dresser G.K., Nelson S.A.E., Mahon J.L., et al. Simplified therapeutic intervention to control hypertension and hypercholesterolemia: A cluster randomized controlled trial (STITCH2). *J Hypertens*. 2013;31(8):1702-13. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283619d6a.
60. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
61. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
62. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
63. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products.; 2017 [cited by August 12, 2020]. Available from: www.ema.europa.eu/contact.
64. FDA. Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment Guidance for Industry.; 2018 [cited by August 12, 2020]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
65. Napalkov D.A. Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):779-88 (In Russ.) [Напалков Д.А. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):779-88]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788
66. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: The LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18(10):1465-75. DOI:10.1097/00004872-200018100-00015.
67. Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J Hypertens*. 2004;22(8):1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
68. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):113-21. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
69. Fox K.M., Bertrand M., Ferrari R., et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
70. MacMahon S., Neal B., Tzourio C., et al. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
71. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
72. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University
Elizaveta V. Kokhan – MD, Resident, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН
Кохан Елизавета Васильевна – клинический ординатор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН