

Чазова И.Е.¹, Хомицкая Ю.В.², Квасников Б.Б.², *Горохова Т.В.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА/ПЕРИНДОПРИЛА/АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАРГЕТ

¹ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация
²СЕРВЬЕ, ул. Лесная, д.7, г. Москва 125196, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Горохова Татьяна Владимировна, к.м.н., медицинский отдел, компания Сервье, ул. Лесная, д.7, г. Москва 125196, Российская Федерация, тел.: 8-985-303-83-99, e-mail: tat.gor@list.ru, ORCID: 0000-0003-3086-0493

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Хомицкая Юнона Владиславовна, к.м.н., медицинский отдел, компания Сервье, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3228-2714

Квасников Борис Борисович, к.м.н., медицинский отдел, компания Сервье, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0806-7061

РЕЗЮМЕ

Введение. Одновременное наличие у пациента артериальной гипертензии (АГ) и гиперхолестеринемии ухудшает сердечно-сосудистые (СС) исходы, в особенности при неудовлетворительной приверженности к лечению. Наше исследование описывает антигипертензивную и гиполипидемическую эффективность фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/аторвастатина/периндоприла у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией в повседневной клинической практике.

Материал и методы. ТАРГЕТ было 12-недельным, амбиспективным, наблюдательным исследованием у взрослых амбулаторных пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, которые начали лечение ФК в течение одного месяца до включения в исследование. Первичной конечной точкой было среднее изменение от исходного уровня офисного систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Вторичные исходы включали изменения качества жизни (опросник SF-36) и приверженности к терапии. Одно- и многофакторные регрессионные модели использовались для определения предикторов достижения целевых параметров.

Результаты. В исследование были включены 409 амбулаторных пациентов. Исходный СС риск, оцененный с использованием шкалы SCORE, был очень

высоким у 160 (39,1%), высоким у 166 (40,6%), умеренным у 71 (17,4%) и низким у 12 (2,9%) пациентов. Среднее (стандартное отклонение (СО)) исходное САД/ДАД составило 157,3 (15,6)/92,3 (9,1) мм рт. ст., а среднее (СО) исходное значение ХС ЛНП составило 3,7 (1,0) ммоль/л. Средние САД и ДАД снизились на 32,4 (15,3) мм рт. ст. и 15,0 (10,0) мм рт. ст. соответственно к 12-й неделе (оба $p < 0,0001$). Среднее значение ХС ЛНП снизилось на 1,6 (0,9) ммоль/л ($p < 0,0001$). К 12-й неделе наблюдались значительные улучшения физического и психологического компонентов опросника качества жизни SF-36. Приверженность к концу периода наблюдения была высокой (97,5%). Пожилой возраст (отношение шансов (ОШ) 0,97, 95% ДИ от 0,94 до 0,99) и заболевание периферических артерий (ОШ 0,44, 95% ДИ от 0,22 до 0,91) были значимыми негативными предикторами достижения целевого артериального давления (АД). Сахарный диабет 2 типа (ОШ 0,50, 95% ДИ от 0,28 до 0,89) и повышение уровня ХС ЛНП к 12-й неделе (ОШ 0,28, 95% ДИ от 0,21 до 0,39) были негативными предикторами достижения целевого значения ХС ЛНП.

Заключение. Применение ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла привело к значимому снижению АД и ХС ЛНП и хорошо переносилось. Эти изменения сопровождалось улучшением приверженности к лечению и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, аторвастатин, периндоприл, фиксированная комбинация, гиперхолестеринемия

Соответствие этическим принципам. Исследование соответствовало этическим принципам, вытекающим из Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Межакадемическим этическим комитетом (МЭК) 25 октября 2022 года. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Исследование было зарегистрировано под номером NCT05764317.

Источник финансирования. АО Сервье выступила спонсором данного исследования, включая оплату открытого доступа.

Вклад авторов. Все указанные авторы соответствуют критериям авторства Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) для данной статьи, несут ответственность за целостность работы в целом и дали свое одобрение на публикацию данной версии. Авторский вклад (по системе

Credit): концепция и дизайн исследования: Чазова И.Е. Подготовка рукописи/составление: Чазова И.Е., Хомицкая Ю.В., Квасников Б.Б., Горохова Т.В. Экспертная оценка: Чазова И.Е., Хомицкая Ю.В., Квасников Б.Б., Горохова Т.В. Конфликт интересов. Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Евразийский кардиологический журнал», но она не имеет конфликта интересов для раскрытия и не имеет отношения к решению опубликовать эту статью. Хомицкая Ю.В., Квасников Б.Б. и Горохова Т.В. являются сотрудниками компании Сервье, Россия. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

Доступность данных. Данные доступны по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

 TAT.GOR@LIST.RU

Для цитирования: Чазова И.Е., Хомицкая Ю.В., Квасников Б.Б., Горохова Т.В. Эффективность фиксированной комбинации амлодипина/периндоприла/аторвастатина у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной практике. Результаты исследования ТАРГЕТ. Евразийский кардиологический журнал. 2026;(1):6-18. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2026-1-6-18>

Рукопись получена: 26.01.2026 | Рецензия получена: 06.02.2026 | Принята к публикации: 06.02.2026

© Группа авторов, 2026

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Irina E. Chazova¹, Yunona V. Khomitskaya², Boris B. Kvasnikov², *Tatiana V. Gorokhova²

EFFECTIVENESS OF THE SINGLE PILL COMBINATION OF AMLODIPINE/PERINDOPRIL/ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA IN REAL-WORLD PRACTICE. RESULTS OF THE TARGET STUDY

¹E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, A.L. MYASNIKOV RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY, 15 A ACADEMICIAN CHAZOV STREET, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION
²SERVIER, 7 LESNAYA ST., MOSCOW 125196, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

*Corresponding author: **Tatiana V. Gorokhova**, Cand. of Sci. (Med.), Medical Department, Servier, 7 Lesnaya St., Moscow 125196, Russian Federation, tel.: 8-985-303-83-99, e-mail: tat.gor@list.ru, ORCID: 0000-0003-3086-0493

Irina E. Chazova, Academician of the Russian Academy of Science, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Yunona V. Khomitskaya, Cand. of Sci. (Med.), Medical Department, Servier, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3228-2714

Boris B. Kvasnikov, Cand. of Sci. (Med.), Medical Department, Servier, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0806-7061

SUMMARY

Objectives. The primary objective was to describe antihypertensive and lipid-lowering effectiveness of a polypill of amlodipine, atorvastatin, and perindopril at week 12 in patients with arterial hypertension (HTN) and hypercholesterolemia in daily clinical practice.

Design and method. The TARGET study (NCT05764317) was a 12-week ambispective observational study. Adult out-patients with HTN and hypercholesterolemia had initiated treatment with the polypill in dosage strengths of 5/10/5 mg; 5/20/5 mg or 5/20/10 mg within 1 month before enrollment. The primary outcome was mean change from baseline in office systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) at week 12. Main secondary outcomes were changes of quality of life as assessed by SF-36 questionnaire and adherence to therapy measured by a Russian questionnaire at week 12 compared to baseline. Effectiveness and safety analyses were performed in modified intention-to-treat population. Uni and multivariate regression models were used to define significant predictors for the achievement of target parameters.

Results. Four hundred nine outpatients who had already initiated the polypill of amlodipine/atorvastatin/perindopril were included in the study. Very high or extreme cardiovascular (CV) risk initially had 160 (39.1%) of patients, 166 (40.6%) had high CV risk, 71 (17.4%) had moderate and 12 (2.9%) had low CV

risk. Mean baseline blood pressure (BP, SD) was 157.3 (15.6)/92.3 (9.1) mmHg and mean LDL-C at baseline was 3.7 (1.0) mmol/L. Mean SBP decreased by 32.4 (15.3) mmHg and DBP by 15.0 (10.0) mmHg by week 12 (both $p < 0.0001$). Mean LDL-C value decreased by 1.6 (0.9) mmol/L ($p < 0.0001$). Changes in physical and psychological components of SF-36 were 5.7 (8.2) and 7.7 (9.9) points by week 12 compared to baseline. Proportion of patients with low/moderate adherence decreased from 17.4% (71/409) to 1.5% (6/409) by week 12, whereas a proportion of patients with a high adherence at the end of the observation period increased up to 97.5%. Older age (OR (odds ratio) 0.97, 95% confidence interval (CI) 0.94 to 0.99) and peripheral artery disease (PAD) (OR 0.44, 95% CI 0.22 to 0.91) were significant negative predictors for achieving target BP. Presence of T2D (OR 0.50, 95% CI 0.28 to 0.89) and LDL-C level increase by week 12 compared to baseline (OR 0.28, 95% CI 0.21 to 0.39) were negative predictors for LDL-C target value achievement. One non-serious adverse event (dry cough) and one special situation (insufficient lipid-lowering effectiveness) were reported.

Conclusion. Treatment with a polypill amlodipine/atorvastatin/perindopril demonstrated significant BP and lipid-lowering effectiveness and was well tolerated. These changes were accompanied by improvement of adherence to treatment and quality of life.

Keywords: arterial hypertension, amlodipine, atorvastatin, perindopril, fixed dose combination, hypercholesterolemia

Compliance with ethical principles. The study complied with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the InterAcademy Ethics Committee (IEC) on October 25, 2022. All patients provided written informed consent. The study was registered under number NCT05764317.

Funding source. Servier AG sponsored this study, including the open access fee.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for publication of this version. CRediT author statement: concept and design of the study: Irina E. Chazova Manuscript preparation/composition: Irina E. Chazova, Yunona V. Khomitskaya,

Boris B. Kvasnikov, Tatiana V. Gorokhova Expert assessment: Irina E. Chazova, Yunona V. Khomitskaya, Boris B. Kvasnikov, Tatiana V. Gorokhova

Conflict of interest. Irina E. Chazova is Chief Editor of the Eurasian Journal of Cardiology, but she has no conflict of interest to disclose and she has nothing to do with the decision to publish this article. Yunona V. Khomitskaya, Boris B. Kvasnikov and Tatiana V. Gorokhova are employees of Servier, Russia. The article has passed the peer review procedure adopted in the journal.

Data availability. The data are available upon reasonable request from the corresponding author.

✉ TAT.GOR@LIST.RU

For citation: Irina E. Chazova, Yunona V. Khomitskaya, Boris B. Kvasnikov, Tatiana V. Gorokhova. Efficacy of the fixed-dose combination of amlodipine/perindopril/atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia in real-world practice. Results of the TARGET study. Eurasian heart journal. 2026;(1):6-18 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2026-1-6-18>

Received: 26.01.2026 | Revision Received: 06.02.2026 | Accepted: 06.02.2026

© Collective of authors, 2026

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных факторов риска в генезе и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и играет решающую роль в клиническом течении хронического коронарного синдрома (ХКС), заболеваний периферических артерий (ЗПА), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) [1]. Число людей в возрасте 30–79 лет с АГ удвоилось во всем мире с 1990 по 2019 год, достигнув 626 (584–668) миллионов женщин и 652 (604–698) миллионов мужчин [2]. Распространенность АГ в российской популяции в возрасте 35–74 лет остается высокой и составляет 53,9% (60 миллионов взрослого населения). Только 63,4% (37 миллионов пациентов с АГ) получают терапию, и только 44,0% (16,5 миллионов человек) получающих антигипертензивные препараты пациентов имеют целевые значения артериального давления (АД) [3]. Результаты систематического обзора 2023 года указывают на то, что у большинства пациентов с АГ имеются дополнительные факторы риска [4]. Нарушения липидного обмена играют ключевую роль в развитии атеросклероза и являются наиболее важными предикторами сердечно-сосудистых (СС) осложнений у пациентов с АГ [5,6]. Исследование глобального бремени болезней выделило повышенное АД, а также высокий уровень ХС ЛНП среди 5 основных модифицируемых факторов риска, вносящих вклад в годы жизни с поправкой на инвалидность (DALY) в 2021 году [7]. С другой стороны, воздействие более низких уровней ХС ЛНП и АД связано со снижением пожизненного риска серьезных коронарных событий [8].

Недостаточная приверженность как к антигипертензивным препаратам, так и к статинам является основной причиной недостижения целевого АД и ХС ЛНП у пациентов с ССЗ [9]. Российские эпидемиологические данные указывают на то, что только 30% пациентов с АГ достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт. ст. и около 18% достигают целевого уровня ХС ЛНП [10,11]. Одной из наиболее важных причин этого является недостаточная приверженность к назначенной антигипертензивной и гиполипидемической терапии [12]. Согласно мировым данным, упрощенная схема с использованием полипилл способствует увеличению приверженности к лечению на 29% [13]. Роль полипилл в улучшении приверженности пациентов и тем самым в повышении эффективности лечения подчеркивается как в европейских, так и в российских клинических рекомендациях [14–16]. В них также отмечается, что большинству пациентов с АГ требуются назначение комбинированной двухкомпонентной терапии с самого начала, при этом фиксированная комбинация (ФК) препаратов повышает приверженность пациентов к лечению [14–16]. Но основным преимуществом лечения с применением ФК является возможность снизить частоту неблагоприятных СС событий и смерти [17].

В этом контексте ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла может быть одним из предпочтительных вариантов лечения пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. Ожидаемое улучшение приверженности может привести к увеличению числа пациентов, достигающих целевых значений как АД, так и ХС ЛНП, указанных в клинических рекомендациях, и улучшить СС исходы. В настоящее время данные о клинической эффективности ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла в реальной практике у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией представлены только в исследовании CORAL [18]. Данных об эффективности этого препарата в популяции российских пациентов нет. Именно поэтому основной целью настоящего исследования явилось описание антигипертензивной и гиполипидемической эффек-

тивности ФК амлодипина/аторвастатина/ периндоприла у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией в российской повседневной клинической практике. Также мы изучили предикторы достижения целевого АД и ХС ЛНП в этой популяции пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведенное в РФ в период с мая по ноябрь 2023 года наблюдательное исследование ТАРГЕТ было 12-недельным амбиспективным и многоцентровым. В исследовании могли участвовать амбулаторные пациенты, которым лечащий врач назначил ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла. Назначение ФК амлодипин/аторвастатин/периндоприл не зависело от решения о включении пациента в исследование и проводилось в течение одного месяца, предшествующего дате включения в исследование. Сопутствующая антигипертензивная и гиполипидемическая терапия назначалась по усмотрению врача-исследователя. Информация о соответствии пациентов критериям включения в исследование и исходные данные, включая систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ХС ЛНП, были извлечены ретроспективно из медицинских карт пациентов и соответствовали значениям, имеющимся в записях в течение 1 месяца до начала приема ФК – ретроспективный визит). Для других параметров исходные данные были получены проспективно во время визита включения. Пациентам было назначено два последующих визита в исследовательский центр после визита включения (приблизительно через 2–6 недель после начала приема ФК): на 4-ой (±2 недели) и 12-ой неделе (±2 недели) соответственно.

К моменту визита включения в исследование все пациенты получали ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла в одной из следующих доз: 5/10/5 мг; 5/20/5 мг и 5/20/10 мг. Доза могла быть изменена в ходе исследования по усмотрению исследователя.

Пациенты

Исследуемая популяция состояла из мужчин и женщин с АГ и гиперхолестеринемией в возрасте 18–79 лет. Критериями исключения были следующие: любые противопоказания к применению ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла согласно утвержденной общей характеристике лекарственного препарата в Российской Федерации; любое сопутствующее применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокатора рецепторов ангиотензина (БРА), блокатора кальциевых каналов (БКК) или статина; любое серьезное декомпенсированное или нестабильное заболевание или медицинское состояние (инфаркт миокарда в анамнезе в течение последних 3 месяцев, нестабильная стенокардия, декомпенсированный сахарный диабет 1 или 2 типа, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, тяжелые желудочно-кишечные и/или печеночные и/или панкреатические расстройства, тяжелые заболевания соединительной ткани и аллергические реакции); вторичная АГ; злоупотребление алкоголем и/или любыми другими наркотическими веществами; планируемое хирургическое вмешательство на сердце и/или коронарных сосудах в течение следующих 3 месяцев; скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/м²; и участие в другом исследовании (текущее или в течение 30 дней до предоставления согласия на участие в исследовании ТАРГЕТ).

Конечные точки эффективности

Основной целью было описание антигипертензивной и гиполипидемической эффективности ФК амлодипина/аторвастатина/

периндоприла к 12-й неделе у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией в повседневной клинической практике. Основные вторичные цели включали: долю пациентов, достигших целевых значений САД и ДАД к 4-й и 12-й неделям в соответствии с российскими рекомендациями по лечению АГ 2020 г. [19] и рекомендациям ESC/ESH 2018 г. по лечению АГ [20] и целевых значений ХС ЛНП к 12-й неделе наблюдения в соответствии с Евразийскими рекомендациями по лечению дислипидемии и атеросклероза 2020 г. [21] и рекомендациями ESC/EAS 2019 г. по лечению дислипидемий [22]; оценку качества жизни (КЖ); изменение приверженности от исходного уровня к 4-й и 12-й неделям; и определение предикторов достижения целевых значений АД и ХС ЛНП в исследуемой популяции.

Первичными конечными точками исследования были средние изменения САД и ДАД, а также среднее изменение ХС ЛНП к 12-й неделе наблюдения по сравнению с исходными значениями. Данные о САД и ДАД и других гемодинамических параметрах, а также об уровне ХС ЛНП собирались врачом-исследователем при каждом визите и вносились в электронную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Офисное АД измерялось на правой руке после 5 минут отдыха, при положении пациента сидя, с использованием метода Короткова. Три измерения проводились с интервалами 1–2 минуты, после 5 минут отдыха. САД и ДАД рассчитывались как среднее значение двух последних измерений. Если различия между двумя последовательными измерениями САД составляли 15 мм рт. ст. или более, проводились повторные измерения. Измерения ХС ЛНП проводились в местных лабораториях исследовательских центров. КЖ и приверженность к терапии оценивались на 4-й и 12-й неделях по сравнению с исходным уровнем. КЖ оценивалось с помощью опросника SF-36 (физический и психологический компоненты). Приверженность к антигипертензивной терапии измерялась с помощью российского опросника, разработанного для пациентов с АГ и валидированного в Национальном медицинском исследовательском кардиологическом центре имени акад. Е.И. Чазова. Приверженность определялась как «высокая», если общий балл был ≥ 8 ; общий балл < 8 определялся как умеренная или низкая приверженность.

В исследуемой популяции дополнительно изучались предикторы достижения целевого АД и ХС ЛНП. Целевые значения АД соответствовали национальным клиническим рекомендациям по АГ, согласно которым первой задачей лечения должно быть снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов, и при условии хорошей переносимости лечения целевые значения АД должны составлять 130/80 мм рт. ст. или ниже у большинства пациентов. Целевые значения ХС ЛНП также соответствовали действующим на момент проведения исследования рекомендациям. Для пациентов с очень высоким или экстремальным СС риском (согласно SCORE) целевое значение должно составлять $\leq 1,4$ ммоль/л или снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня. Для пациентов с высоким СС риском целевой уровень ХС ЛНП составляет $\leq 1,8$ ммоль/л или снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня. Целевые уровни ХС $\leq 2,6$ ммоль/л и $\leq 3,0$ ммоль/л рекомендуются для пациентов с умеренным и низким СС риском соответственно [19].

Исследование соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (МКЭ) 25 октября 2022 года. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Исследование было зарегистрировано под номером NCT05764317 на сайте clinicaltrials.gov.

Статистический анализ

Непрерывные переменные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного размаха (при отсутствии нормального распределения). Категориальные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Распределение непрерывных переменных проверялось на нормальность по критерию Шапиро-Уилка с установленным значением p менее 0,05, указывающим на ненормальное распределение. Уровень статистической значимости менее 0,05 был выбран для всех тестов, проведенных для первичных и вторичных исходов. Параметрический двусторонний t -критерий использовался для описания изменений непрерывных переменных с нормальным распределением, тогда как непараметрический критерий хи-квадрат Мак-Нимара использовался для описания изменений категориальных параметров.

Общее линейное моделирование (ОЛМ) было построено для изучения и описания прогностической ценности объясняющих переменных для результирующих переменных. Мы провели линейный регрессионный анализ для количественных результирующих переменных и логистическую регрессию для качественных переменных. Уровень значимости для каждого предиктора в одномерных и многомерных моделях был установлен как ниже 0,05.

Поскольку нулевая гипотеза исследования представляла собой предположение об отсутствии значимых изменений САД/ДАД до и после начала приема ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла, были сделаны допущения относительно минимальной клинической эффективности для расчета необходимого количества пациентов для исследования. Расчетный размер выборки, необходимый для обеспечения статистической мощности 90%, был оценен как минимум 274 пациента. Таким образом, с учетом частоты выбывания приблизительно 30%, для включения в исследование требовалось 400 амбулаторных пациентов.

Анализ эффективности и безопасности проводился в модифицированной популяции intention-to-treat (mITT) на основе данных пациентов, включенных в исследование, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата в течение периода наблюдения и у которых основные интересующие параметры (САД/ДАД и ХС ЛНП) были зарегистрированы в электронной ИРК по крайней мере один раз после включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и исходные характеристики пациентов

В общей сложности 418 амбулаторных пациентов были включены в исследование. Критериям включения не соответствовали девять пациентов, поэтому полную популяцию для анализа (FAS) составили 409 пациентов. Четыре пациента (1,0%) досрочно выбыли из исследования: два пациента (0,5%) были потеряны для последующего наблюдения; один пациент (0,2%) перенес нежелательное явление и один пациент (0,2%) принял решение преждевременно выйти из исследования.

Демографические и исходные клинические характеристики представлены в **таблице 1**. Медиана возраста в исследуемой популяции составила 61,0 (54,0–67,0) год. Сто сорок пациентов были в возрасте 65 лет и старше (34,2%). Чуть более половины (52%, 213/409) пациентов были мужчинами, и менее трети мужской популяции были в возрасте 55 лет и старше (31,1%, 127/409). Среди участниц женского пола 22% (90/409) были в возрасте 65 лет и старше.

Высокая доля участников исследования имела по крайней мере один СС фактор риска в дополнение к АГ и гиперхолестеринемии: 85,3% (349/409) имели избыточную массу тела или ожирение (медиана индекса массы тела (ИМТ) составила

29,0 кг/м² [26,5-32,1]); 30,6% (125/409) были курильщиками на момент исследования; 20,8% (85/409) имели СД2; и 26,9% (110/409) имели семейный анамнез раннего ССЗ в возрасте <55 лет для мужчин и <65 лет для женщин.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов [собственные данные]

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients [own data]

Параметр	Общая популяция (n=409)
Возраст (Me [МКР], годы)	61,0 (54,0-67,0)
Пол, n (%)	
Мужской	213 (52,1)
Женский	196 (47,9)
САД (среднее (СО), мм рт. ст.)	157,3 (15,6)
ДАД (среднее (СО), мм рт. ст.)	92,3 (9,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	
Степень 1	113 (27,6)
Степень 2	228 (55,7)
Степень 3	68 (16,6)
Длительность АГ (Me [МКР], годы)	6,0 (3,0-13,0)
Общий холестерин (среднее (СО), ммоль/л)	6,2 (1,1)
ХС ЛНП (среднее (СО), ммоль/л)	3,7 (1,0)
Курящие в настоящее время, n (%)	125 (30,6)
ИМТ (Me [МКР], кг/м ²)	29,0 (26,5-32,1)
СД 2 типа, n (%)	85 (20,8)
Семейный анамнез раннего начала ССЗ, n (%)	110 (26,9)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	32 (7,8)
ИМ в анамнезе, n (%)	40 (9,8)
ЗПА, n (%)	80 (19,6)
ХСН, n (%)	125 (30,6)
Исходный СС риск в когорте первичной профилактики (по шкале SCORE), n (%)	261 (63,8)
Низкий	12 (4,6)
Умеренный	70 (26,8)
Высокий	116 (44,4)
Очень высокий	61 (23,4)
Экстремальный	2 (0,8)
Исходный СС риск в когорте вторичной профилактики (по шкале оценки 10-летнего ССР), n (%)	148 (36,2)
Низкий	0 (0)
Умеренный	1 (0,7)
Высокий	50 (33,8)
Очень высокий	93 (62,8)
Экстремальный	4 (2,7)
Сопутствующая терапия, n (%)	
Диуретики	91 (22,2)
Бета-блокаторы	139 (34,0)
Антитромбоцитарные препараты	129 (31,5)
Гиполипидемические препараты (кроме статинов)	13 (3,2)
Время от начала приема ФК до включения в исследование, Me [МКР], дни	13,0 (4,0-27,0)
Время от начала приема ФК до ближайшей регистрации ХС ЛНП и АД, Me [МКР], дни	0,0 (0,0-1,0)
Время от ближайшей регистрации ХС ЛНП и АД до исходного визита, Me [МКР], дни	14,0 (5,0-28,0)

Примечание/Note: Me – медиана (Me – median); МКР – межквартильный размах (IQR – interquartile range); СО – стандартное отклонение (SD – standard deviation); АГ – артериальная гипертензия (AG – arterial hypertension); ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol); АД – артериальное давление (BP – blood pressure); САД – систолическое артериальное давление (SBP – systolic blood pressure); ДАД – диастолическое артериальное давление (DBP – diastolic blood pressure); СС – сердечно-сосудистый (CC – cardiovascular); ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); СД2 – сахарный диабет 2 типа (T2DM – type 2 diabetes); ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания (CVD – cardiovascular disease); ТИА – транзиторная ишемическая атака (TIA – transient ischemic attack); ИМ – инфаркт миокарда (MI – myocardial infarction); ХСН – хроническая сердечная недостаточность (CHF – chronic heart failure); ССР – сердечно-сосудистый риск (CVR – cardiovascular risk); ФК по NYHA – функциональный класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA functional class – New York Heart Association functional class)

Сопутствующие ССЗ также были распространены: 19,6% (80/409) имели ЗПА; 8,8% (36/409) имели реваскуляризацию в анамнезе; 7,6% (31/409) перенесли инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА); 9,8% (40/409) - инфаркт миокарда; 13,7% (56/409) имели ишемическую болезнь сердца (ИБС); и 30,6% (125/409) – ХСН (функциональный класс I-III по NYHA).

Медиана продолжительности АГ составила 6,0 (3,0–13,0) лет. На момент начала приема ФК у большинства пациентов была АГ 1-й или 2-й степени (23,2% [95/409] и 40,8% [171/409] соответственно), в то время, как только у 7,1% (29/409) пациентов были оптимальные, нормальные или высокие нормальные значения АД. Большинство пациентов имели экстремальный/очень высокий или высокий СС риск: 39,1% (160/409) и 40,6% (166/409) соответственно. Только 36,2% (148/409) участников имели сопутствующие одно или более ССЗ атеросклеротического генеза и составили группу вторичной СС профилактики.

Средние значения САД/ДАД составили 157,3 (15,6)/92,3 (9,1) мм рт. ст. на момент начала приема ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла. Только у четырех пациентов (1,0%) САД составляло менее 120 мм рт. ст. и у одного пациента (0,2%) САД/ДАД было менее 120/70 мм рт. ст. на момент начала приема ФК. Средние значения общего холестерина и ХС ЛНП составили 6,2 (1,1) и 3,7 (1,0) ммоль/л соответственно на момент начала приема ФК и остались практически неизменными при визите включения: 6,0 (1,2) ммоль/л и 3,4 (1,2) ммоль/л соответственно. Медиана временного промежутка между началом приема политаблетки и включением в исследование составила 13,0 (4,0–27,0) дней.

Наиболее часто назначаемой дозой ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла была 5/20/10 мг (36,4%), затем 5/20/5 мг (33,0%) и 5/10/5 мг (30,6%). Доли пациентов, принимавших различные дозы ФК при каждом визите исследования, представлены в **таблице 2**. У большинства пациентов не было изменений в дозировках ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла ни на визите на неделе 4 (90,7%), ни на визите на неделе 12 (94,6%).

Таблица 2. Количество пациентов, получающих дозы фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин/периндоприл при каждом визите исследования [собственные данные]

Table 2. Number of patients receiving doses of the fixed combination of amlodipine/atorvastatin/perindopril at each study visit [own data]

Амлодипин/ аторвастатин/ периндоприл Доза	Количество (%) пациентов		
	Исходно	Неделя 4	Неделя 12
Амлодипин 5 мг/ аторвастатин 10 мг/ периндоприл 5 мг	125 (30,6)	114 (27,9)	110 (26,9)
Амлодипин 5 мг/ аторвастатин 20 мг/ периндоприл 5 мг	135 (33,0)	134 (32,8)	134 (32,8)
Амлодипин 5 мг/ аторвастатин 20 мг/ периндоприл 10 мг	149 (36,4)	161 (39,4)	161 (39,4)

Помимо ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла, пациенты получали другие сердечно-сосудистые препараты, за исключением ингибиторов АПФ, БРА, БКК и статинов, применение которых являлось критерием исключения. Наиболее распространенными сопутствующими препаратами были β-блокаторы (34,0%), затем

антиагрегантные препараты (31,5%) и диуретики (22,2%). Доля пациентов, получавших эти сопутствующие препараты, оставалась стабильной с очень незначительными изменениями в течение периода наблюдения. Стоит отметить, что только 3,2% пациентов (13/409) получали другие гиполипидемические препараты исходно, в то время как к 12-й неделе наблюдалось значимое увеличение доли таких пациентов до 7,1% (29/409; p=0,05).

Эффективность снижения АД

К 12-й неделе среднее САД снизилось на 32,4 (15,3) мм рт. ст. (95% ДИ от -33,9 до -30,9) со 157,3 (15,6) мм рт. ст. на исходном уровне до 125,0 (7,9) мм рт. ст., а ДАД снизилось на 15,0 (9,9) мм рт. ст. (95% ДИ от -16 до -14 мм рт. ст.) с 92,3 (9,1) мм рт. ст. до 77,4 (5,9) мм рт.ст. на 12-й неделе, оба показателя p<0,0001 (рис. 1). Статистически значимое снижение показателей АД по сравнению с исходным уровнем наблюдалось уже на 4-й неделе со средним снижением САД и ДАД на 27,3 (15,0) и 12,6 (9,6) мм рт. ст. соответственно (p<0,0001).

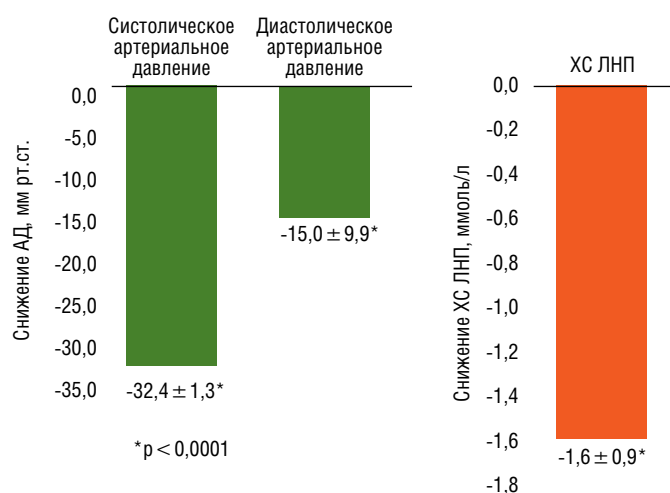


Рисунок 1. Антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина/аторвастатина/периндоприла через 12 недель [собственные данные]

Figure 1. Antihypertensive and lipid-lowering efficacy of the triple fixed-dose combination of amlodipine/atorvastatin/perindopril after 12 weeks [own data]

Значительное число пациентов достигло целевого уровня АД<140/90 мм рт. ст. на 4-й неделе: 75,1% (202/269) у пациентов в возрасте 18-64 лет и 75,7% (106/140) у пациентов в возрасте 65 лет и старше, увеличившись до 92,6% (249/269) и 92,1% (129/140) соответственно на 12-й неделе. Более строгий целевой показатель САД ≤130 и ≥120 мм рт. ст. и ДАД 70-79 мм рт. ст. был достигнут у 29% пациентов (78/269) в возрасте 18-64 лет на 12-й неделе. У пациентов 65 лет и старше 10,7% (15/140) достигли целевого САД ≤139 и ≥130 мм рт. ст. и ДАД 70-79 мм рт. ст., а 26,4% (37/140) пациентов в этой возрастной группе достигли целевого САД ≤130 и ≥120 мм рт. ст. и ДАД 70-79 мм рт. ст. на 12-й неделе.

Доля пациентов, достигших целевого АД <140/90 мм рт. ст., составила 86,9% (139/160), 92,8% (154/166), 94,4% (67/71) и 100% (12/12) среди пациентов с экстремальным/очень высоким, высоким, умеренным и низким СС риском соответственно.

Когда применялись более строгие критерии для целевых значений АД (САД ≤130 и ≥120 мм рт. ст. и ДАД 70-79 мм рт. ст.), доля пациентов с экстремально/очень высоким, высоким, умеренным и низким СС риском, достигших этого целевого значения, составила: 30% (48/160); 24,1% (40/166); 29,6% (21/71); и 33,3% (4/12) соответственно.

Эффективность снижения липидов

Среднее значение ХС ЛНП снизилось на 1,6 (0,9) ммоль/л (95% ДИ от -1,7 до -1,5, $p < 0,0001$) от исходного уровня к визиту на 12-й неделе (рис. 1). Пациенты, достигшие целевых значений ХС ЛНП, преобладали среди пациентов с умеренным (74,6%, 53/71) и низким (100,0%, 12/12) СС риском, в то время как только 33,0% (53/160) и 51,8% (86/166) пациентов с экстремальным/очень высоким и высоким СС риском достигли целевых значений ХС ЛНП (рис. 2).

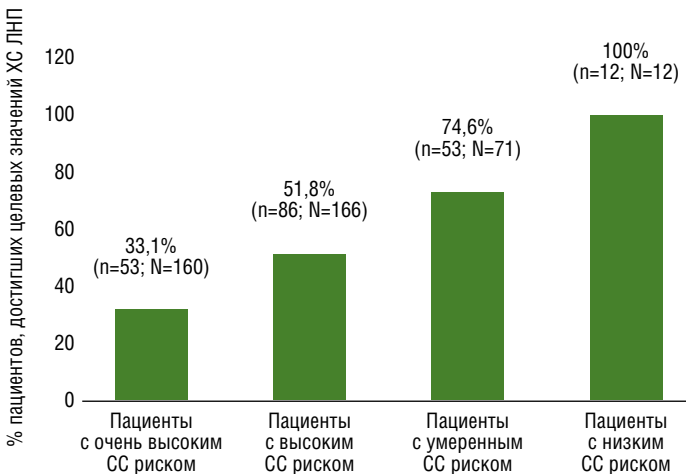


Рисунок 2. Доля пациентов в различных категориях ССР, достигших целевых значений ХС ЛНП согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации по АГ от 2020 года [17]

Figure 2. The proportion of patients in different cardiovascular risk categories who achieved target LDL-C values according to the 2020 clinical guidelines of the Russian Federation for hypertension [17]

Примечание: Целевой ХС ЛНП для пациентов экстремального/очень высокого ССР составляет $\leq 1,4$ ммоль/л или снижение не менее чем на 50%; целевой ХС ЛНП для пациентов высокого ССР составляет $\leq 1,8$ ммоль/л или снижение не менее чем на 50%; целевой ХС ЛНП для пациентов умеренного ССР составляет $\leq 2,6$ ммоль/л и целевой ХС ЛНП для пациентов низкого ССР составляет $\leq 3,0$ ммоль/л

Note: The LDL-C target for patients with extreme/very high CV risk is ≤ 1.4 mmol/L or a reduction of at least 50%; the LDL-C target for patients with high CV risk is ≤ 1.8 mmol/L or a reduction of at least 50%; the LDL-C target for patients with moderate CV risk is ≤ 2.6 mmol/L, and the LDL-C target for patients with low CV risk is ≤ 3.0 mmol/L

Доля пациентов с экстремально/очень высоким СС риском, достигших ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л или снижения $\geq 50\%$ от исходного уровня, составила 40,4% (19/47), 34,5% (20/58) и 27,3% (6/22) среди тех, кто получал дозы ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла 5/20/5 мг, 5/20/10 мг и 5/10/5 мг соответственно.

Доля пациентов с высоким СС риском, достигших ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л или снижения $\geq 50\%$ от исходного уровня, составила 60,4% (29/48), 42,6% (20/47) и 50% (22/44) среди тех, кто получал дозы ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла 5/20/5 мг, 5/20/10 мг и 5/10/5 мг соответственно.

Доля пациентов с умеренным СС риском, достигших уровня ХС ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л, составила 86,7% (13/15), 85,0% (17/20) и 60,7% (17/28) среди тех, кто получал ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла в дозах 5/20/5 мг, 5/20/10 мг и 5/10/5 мг соответственно.

Качество жизни

У пациентов, получавших ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла, наблюдалось значительное улучшение как физического, так и психологического компонентов качества жизни

по шкале SF-36 (рис. 3). Изменение средних баллов по опроснику качества жизни SF-36 после 4 и 12 недель составило к 4-ой неделе 3,4 (7,5) и к 12-ой неделе 5,7 (8,2), ($p < 0,0001$) для физического компонента. Для психического компонента изменение составило 5,0 (9,2) к 4-ой и 7,7 (9,9), ($p < 0,0001$) к 12-й неделе.

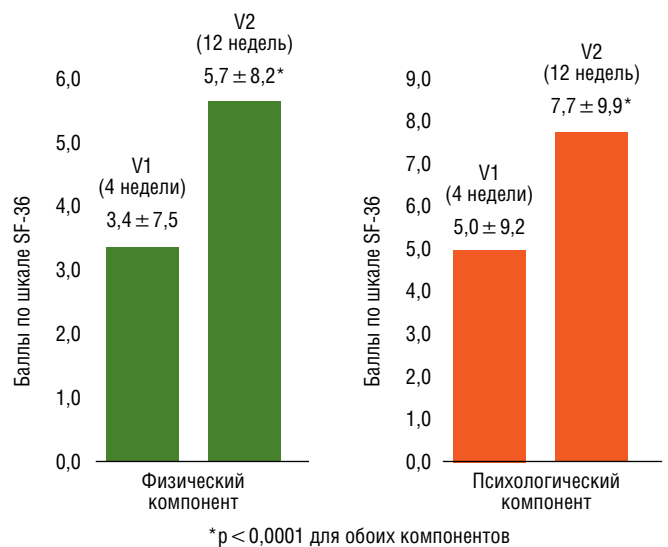


Рисунок 3. Изменения в физическом и психологическом доменах SF-36 [собственные данные]

Figure 3. Changes in the physical and psychological domains of the SF-36 [own data]

Приверженность терапии

Доля пациентов с низкой/умеренной и высокой приверженностью на исходном уровне составила 17,4% (71/409) и 82,6% (338/409) соответственно. Доля пациентов с низкой/умеренной приверженностью снизилась до 4,9% (20/409) к 4-й неделе и до 1,5% (6/409) к 12-й неделе. При каждом визите доля пациентов с высокой приверженностью была значительно выше по сравнению с исходным уровнем. К концу исследования доля пациентов с высокой приверженностью составила 97,5% (399/409) (рис. 4).

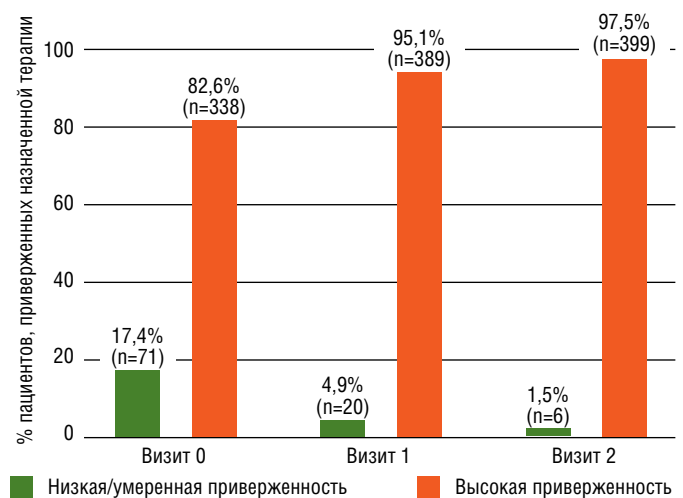


Рисунок 4. Приверженность назначенной терапии [собственные данные]

Figure 4. Adherence to prescribed therapy [own data]

Дополнительные анализы эффективности

Ассоциации между клиническими и демографическими параметрами и достижением целевых уровней АД и ХС ЛНП в качестве зависимых переменных были изучены в однофакторном и

многофакторном анализе. Возраст как непрерывная переменная (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,94–0,99) наряду с наличием ЗПА (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,22–0,91) были единственными характеристика-

ми, значимо и независимо связанными со снижением шансов достижения целевого АД согласно российским рекомендациям по АГ 2020 года (табл. 3) [17].

Таблица 3. Взаимосвязи между демографическими и клиническими характеристиками и достижением целевого АД и ХС ЛНП [собственные данные]

Table 3. Associations between demographic and clinical characteristics and achievement of target BP and LDL-C [own data]

Параметр	Достижение целевого АД* к 12-й неделе		Достижение целевого уровня ХС ЛНП* к 12-й неделе	
	Одномерный ОШ (95% ДИ)	Многомерный ОШ (95% ДИ)	Одномерный ОШ (95% ДИ)	Многомерный ОШ (95% ДИ)
Возраст (увеличение на 1 год на исходном уровне)	0,97 (0,94 до 0,99)	0,97 (0,94 до 0,99)	0,97 (0,95 до 0,99)	0,98 (0,95 до 1,00)
Возраст				
50-64 года	1,31 (0,67 до 2,56)	-	0,54 (0,29 до 1,01)	-
65-80 лет	0,37 (0,16 до 0,82)	-	0,34 (0,18 до 0,65)	-
ИМТ исходно >30 кг/м ²	1,32 (0,61 до 2,87)	-	0,94 (0,52 до 1,69)	-
Изменение дозировки ФК в течение исследования†	0,94 (0,48 до 1,83)	-	0,90 (0,52 до 1,57)	-
Длительность АГ (годы)	0,98 (от 0,95 до 1,01)	-	0,98 (0,95 до 1,00)	-
Степень АГ на исходном уровне‡				
2	0,84 (0,49 до 1,45)	-	1,76 (1,11 до 2,78)	1,58 (0,93 до 2,69)
3	1,54 (0,78 до 3,04)	-	0,84 (0,45 до 1,57)	0,74 (0,35 до 1,55)
Уровень ХС ЛНП исходно (как непрерывная переменная)	1,06 (0,84 до 1,33)	-	1,02 (0,84 до 1,24)	-
Изменение ХС ЛНП к 12-й неделе	НД	-	0,28 (0,21 до 0,38)	0,28 (0,21 до 0,39)
САД исходно (как непрерывная переменная)	1,01 (1,0 до 1,03)	-	1,00 (0,98 до 1,01)	-
Курение (в настоящее время)	1,61 (от 0,99 до 2,61)	-	0,92 (0,61 до 1,41)	-
Наличие ИБС‡	0,93 (0,47 до 1,84)	-	0,90 (0,51 до 1,59)	-
Инфаркт миокарда/инсульт/ ТИА в анамнезе	0,87 (0,46 до 1,64)	-	0,50 (0,29 до 0,86)	1,01 (0,53 до 1,91)
ЗПА	0,42 (0,21 до 0,86)	0,44 (0,22 до 0,91)	0,82 (0,50 до 1,35)	-
Наличие СД2	0,89 (0,50 до 1,60)	-	0,51 (0,31 до 0,83)	0,50 (0,28 до 0,89)
Риск СС3 по шкале SCORE на исходном уровне‡				
Умеренный	0,78 (0,21 до 2,90)	-	0 (0 до NA)	-
Высокий	0,43 (0,12 до 1,52)	-	0 (0 до NA)	-
Очень высокий	0,67 (0,19 до 2,34)	-	0 (0 до NA)	-
Экстремальный	1,0 (0,13 до 8,0)	-	0 (0 до NA)	-
Сопутствующее лечение с:		-		-
ВВ	0,98 (0,58 до 1,65)	-	0,84 (0,54 до 1,30)	-
Диуретики	0,78 (0,39 до 1,53)	-	1,00 (0,51 до 1,97)	-
Центральные агонисты	0 (0 до NA)	-	НД	-
Нитраты	0 (от 0 до NA)	-	0 (0 до NA)	-
иНГЛТ2	0,37 (0,05 до 2,93)	-	0,95 (0,27 до 3,32)	-
арГПП-1	0 (0 до NA)	-	0,98 (0 до NA)	-
Эзетимиб	НД	-	0 (0 до NA)	-
ЭПК	НД	-	1,90 (0,17 до 21,13)	-
Изменение приверженного поведения к концу исследования (непрерывная)	0,98 (0,90 до 1,07)	-	0,99 (0,92 до 1,06)	-

Примечание/Note: ДИ – доверительный интервал (CI – confidence interval); ОШ – отношение шансов (OR – odds ratio); ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); АГ – артериальная гипертензия (AG – arterial hypertension); ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol); САД – систолическое артериальное давление (SBP – systolic blood pressure); ЭПК – эйкозапентаеновая кислота (EPA – eicosapentaenoic acid); ИБС – ишемическая болезнь сердца (CHD – coronary artery disease); СС – сердечно-сосудистый (CS – cardiovascular); ББ – бета-блокаторы (BB – beta-blockers); иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2i – sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors); арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 aragon – glucagon-like peptide-1 receptor agonists); ЭПК – эйкозапентаеновая кислота (EPA – eicosapentaenoic acid), НД – не достигнуто (ND – not reached)

* Согласно российским клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых, 2020 [39]: АД < 140/90 мм рт. ст., целевой уровень ХС ЛНП для пациентов экстремально/очень высокого СС риска составляет ≤ 1,4 ммоль/л или снижение не менее чем на 50%; целевой уровень ХС ЛНП для пациентов высокого СС риска составляет ≤ 1,8 ммоль/л или снижение не менее чем на 50%; целевой уровень ХС ЛНП для пациентов умеренного СС риска составляет ≤ 2,6 ммоль/л и целевой уровень ХС ЛНП для пациентов низкого СС риска составляет ≤ 3,0 ммоль/л (According to the Russian clinical guidelines for arterial hypertension in adults, 2020 [39]: BP < 140/90 mmHg, the target LDL-C level for patients with extreme/very high CV risk is ≤ 1.4 mmol/L or a decrease of at least 50%; the target LDL-C level for patients with high CV risk is ≤ 1.8 mmol/L or a decrease of at least 50%; the target LDL-C level for patients with moderate CV risk is ≤ 2.6 mmol/L and the target LDL-C level for patients with low CV risk is ≤ 3.0 mmol/L)

† – Референтная группа или значение для категориальных переменных: для возраста – возраст до 50 лет; для степеней АГ – степень 1; отсутствие диагностированной ИБС – для наличия ИБС; отсутствие изменений в дозировке ФК в течение исследования – для изменений дозировки ФК; низкий СС риск по SCORE – для СС риска на исходном уровне; отсутствие сопутствующего лечения указанным классом препаратов – для сопутствующего лечения (Reference group or value for categorical variables: for age – age up to 50 years; for degrees of hypertension – degree 1; absence of diagnosed coronary artery disease – for the presence of coronary artery disease; no changes in the dosage of FC during the study – for changes in the dosage of FC; low CV risk according to SCORE – for CV risk at baseline; absence of concomitant treatment with the specified class of drugs – for concomitant treatment.)

Некоторые клинические характеристики были значимо ассоциированы с достижением целевого уровня ХС ЛНП. В одномерном анализе возраст как непрерывная переменная (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,95–0,99), а также возраст старше 65 лет (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,18–0,65), инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,29–0,86) и наличие СД2 (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,31–0,83) были значимо ассоциированы со снижением шансов достижения целевых уровней ХС ЛНП. Однако эти ассоциации не были подтверждены в многофакторном анализе. АГ 2-й степени на исходном уровне была единственным выявленным положительным предиктором достижения целевого уровня ХС ЛНП (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,11–2,78) у пациентов, получавших ФК в течение периода наблюдения. Многофакторный анализ показал, что только СД2 оставался значимо ассоциированным со снижением шансов достижения целевого ХС ЛНП (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,28–0,89) (табл. 3).

Мы также изучили факторы, связанные со значительными изменениями в приверженности пациентов к лечению. В однофакторном анализе возраст как непрерывная переменная, а также возраст старше 65 лет по сравнению с возрастом до 50 лет были значимо связаны со снижением приверженности пациентов к 12-й неделе наблюдения на 0,01 ($p=0,017$) и 0,37 ($p=0,045$) балла по опроснику приверженности соответственно. Наличие СД2 также негативно и значимо влияло на приверженность, снижая показатель приверженности на 0,38 ($P=0,007$) балла к концу наблюдения. В многофакторном анализе возраст как непрерывная переменная ($P=0,046$) и наличие СД2 ($P=0,019$) продолжали значимо ассоциироваться с худшей приверженностью (табл. 4).

Безопасность

Популяция анализа безопасности включала 409 пациентов. Одно нежелательное явление (сухой кашель) было зарегистрировано у одного пациента. Это нежелательное явление не было серьезным и было расценено как связанное с приемом ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла. Кашель прекратился после отмены препарата. Также была зарегистрирована одна

особая ситуация на 12-й неделе – недостаточная гиполипидемическая эффективность, которая привела к отмене терапии ФК амлодипин/аторвастатин/периндоприл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования ТАРГЕТ подтверждают эффективность ФК амлодипин/аторвастатин/периндоприл в отношении снижения АД и ХС ЛНП в повседневной клинической практике в популяции российских пациентов. Статистически и клинически значимое снижение АД наблюдалось уже на 4-й неделе, когда почти три четверти пациентов достигли целевого АД <140/90 мм рт. ст. в обеих возрастных группах: 18-64 года и старше 65 лет. Более того, более 90% пациентов в обеих возрастных группах достигли этого целевого АД к концу исследования (12-я неделя). Тот факт, что основное снижение АД наблюдалось к 4-й неделе со снижением САД на 27,0 (ДИ 95% 35,0-20,0) мм рт. ст. и снижением ДАД на 10,0 (ДИ 95% 20,0-5,0) мм рт. ст., согласуется с наблюдениями из систематического обзора 18 исследований, который показал, что 50% максимального расчетного эффекта снижения АД было достигнуто в течение первой недели [23]. В исследовании CORAL также была продемонстрирована статистически и клинически значимая антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность – за 3 месяца терапии АД снизилось на 26,3 (16,6)/ 11,6 (9,9) мм рт. ст. ($p<0,0001$) и ХС ЛНП 0,61 (0,72) ммоль/л ($p<0,0001$). Отмечен более выраженный гиполипидемический и антигипертензивный эффект ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла в исследовании ТАРГЕТ. Возможно, отличия в эффективности объясняются целым рядом причин: популяционные отличия, особенности систем здравоохранения в двух странах, отличия в приверженности к приему, иные, «скрытые», вмешивающиеся факторы, которые повлияли на клиническую эффективность приема ФК и обусловили имеющуюся разницу [18].

Почти половина пациентов в исследовании ТАРГЕТ ранее не получали какой-либо антигипертензивной терапии, и поэтому ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла была их первым антигипертензивным и гиполипидемическим лекарственным препара-

Таблица 4. Связи между демографическими и клиническими характеристиками и приверженным поведением пациента [собственные данные]

Table 4. Associations between demographic and clinical characteristics and patient adherence behavior [own data]

Параметр	Коэффициент (95% ДИ)	Значение p
Исходное САД	0 (-0,01 до 0)	0,45
Изменение САД к 12 неделе	0 (-0,01 до 0,01)	0,94
Изменение ХС ЛНП к 12 неделе	-0,05 (-0,17 до 0,07)	0,4
Возраст		
на каждое увеличение на 1 год на исходном уровне	-0,01 (-0,03 до 0)	0,02
50-64 года	-0,16 (-0,5 до 0,18)	0,35
65-80 лет	-0,37 (-0,73 до -0,01)	0,05
Длительность АГ	-0,02 (-0,03 до 0)	0,05
Количество препаратов в дополнение к ФК (как непрерывная переменная)	-0,08 (-0,17 до 0,01)	0,08
ИМ в анамнезе пациента	-0,08 (-0,46 до 0,30)	0,69
Инсульт в анамнезе пациента	-0,09 (-0,51 до 0,34)	0,68
СД2	-0,38 (-0,66 до -0,11)	0,01
Достижение целевого САД и ДАД (согласно КР 2020) к 12-й неделе	0,17 (-0,10 до 0,44)	0,20

Примечание/Note: САД – систолическое артериальное давление (SBP – systolic blood pressure); ДАД – диастолическое артериальное давление (DBP – diastolic blood pressure); ДИ – доверительный интервал (CI – confidence interval); ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol); АГ – артериальная гипертензия (AG – arterial hypertension); ИМ – инфаркт миокарда (MI – myocardial infarction); СД2 – сахарный диабет 2 типа (T2DM – type 2 diabetes mellitus); КР – клинические рекомендации (CG – clinical guidelines)

ратом. Кроме того, доля пациентов, получающих другие классы антигипертензивных препаратов, незначительно снизилась в течение периода наблюдения, что позволяет предположить, что большая часть наблюдаемой антигипертензивной эффективности может быть отнесена на счет полиполипилл. С другой стороны, только 30% пациентов в возрастной группе 18-64 года и 26,4% в возрастной группе 65 лет и старше достигли более строгого целевого уровня САД ≤ 130 и ≥ 120 мм рт. ст. и ДАД 70-79 мм рт. ст. Этот факт можно объяснить некоторыми исходными характеристиками пациентов: почти все пациенты имели по крайней мере один дополнительный СС фактор риска (курение, избыточная масса тела, семейный анамнез ССЗ и т.д.), и значительная часть имела сопутствующие кардиометаболические заболевания (наиболее распространенными были СД2, ХСН и ЗПА). Многие из вышеупомянутых состояний связаны с ухудшением контроля АД [24]. Кроме того, считаем важным сказать, что по нашему мнению врачи, участвующие в исследовании, проявляли инертность в интенсификации антигипертензивной терапии, о чем свидетельствовал тот факт, что дозировки как ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла, так и других антигипертензивных препаратов оставались стабильными на протяжении всего исследования, несмотря на субоптимальную частоту достижения пациентами более жестких целевых значений как АД, так и ХС ЛНП.

Преимущества комбинированной терапии амлодипином в сочетании с периндоприлом и аторвастатином были продемонстрированы в исследовании ASCOT LLA, которое показало значительное снижение частоты основных неблагоприятных СС событий по сравнению с альтернативной антигипертензивной комбинацией (атенолол ± бендрофлуметиазид) в комбинации с аторвастатином [25]. На сегодняшний день на российском рынке доступна ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла только с дозировкой аторвастатина 10 или 20 мг. Применение препарата в указанных дозах позволило пациентам достичь статистически значимого снижения ХС ЛНП на 43% к 12-й неделе. Величина этого снижения ХС ЛНП соответствует той, что наблюдалась в ранее проведенном метаанализе, где было продемонстрировано, что применение аторвастатина 10 мг обеспечивает снижение ХС ЛНП на 37% от исходного уровня, в то время как применение аторвастатина 20 мг связано со снижением ХС ЛНП на 43% [26]. Различные доли пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП среди пациентов различных категорий СС риска, можно объяснить более строгими целевыми уровнями ХС ЛНП, установленными для пациентов с экстремальным/очень высоким и высоким СС риском согласно российским клиническим рекомендациям по АГ [17]. Наблюдаемые низкие доли пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП в категориях экстремально/очень высокого и высокого СС риска, можно объяснить весьма ограниченной интенсификацией липидснижающей терапии в течение периода исследования.

Улучшенная приверженность пациентов к ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла привела к большей антигипертензивной и гиполипидемической эффективности. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами Li и соавт., которые продемонстрировали, что высокая приверженность к антигипертензивной терапии связана с достижением целевых значений АД и меньшей вариабельностью АД [27]. Аналогичным образом, Khunt и соавт. показали, что стратегии, улучшающие приверженность к гиполипидемической терапии, могут существенно снизить СС риск и привести к снижению частоты серьезных СС событий [28].

Улучшенная приверженность, наблюдаемая в исследовании ТАРГЕТ, может быть объяснена удобством для пациента при-

ема трех активных ингредиентов в одной таблетке. Ранее было продемонстрировано, что увеличение количества принимаемых пациентом антигипертензивных препаратов приводит к снижению приверженности [29]. В ретроспективном наблюдательном анализе данных, извлеченных из итальянских административных баз данных здравоохранения за 2010-2020 годы, было продемонстрировано, что доля приверженных пациентов была значительно выше при использовании ФК амлодипин/индапамид/периндоприл по сравнению с теми, кто получал индапамид/периндоприл с амлодипином в свободной комбинации [30].

Недостаточная приверженность к терапии статинами также является широко признанной проблемой. Среди пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ только 47,2% были привержены к терапии статинами в условиях реальной клинической практики [31]. Показатели прекращения приема статинов варьируют от 14% до 26,5% после 12 месяцев лечения как в крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, так и в национальных регистрах [32,33]. С другой стороны, в метаанализе, опубликованном Weisser B и соавт., показано, что назначение ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла приводит к лучшей приверженности и большему времени нахождения на терапии у пациентов с АГ и/или дислипидемией. Риск СС исходов снизился на 55% у пациентов с высокой приверженностью по сравнению с теми, у кого приверженность была низкой [34].

Результаты ранее проведенных исследований демонстрируют, что улучшенный контроль АД значительно коррелирует с лучшим связанным со здоровьем КЖ [35], что также наблюдалось в текущем исследовании со значительными улучшениями как физического, так и психологического компонентов КЖ после 12 недель лечения полипилл. Закон Нормана» предлагает стандартную минимальную клинически значимую разницу в 5 единиц (половина СО) для Физического Компонентного Суммарного показателя SF-36 для всех хронических состояний с любой степенью тяжести [36], поэтому улучшения как физического, так и психологического компонентов КЖ в исследовании ТАРГЕТ могут быть оценены как клинически значимые. Между тем, следует отметить, что нет прямых доказательств, сообщающих о минимальной клинически значимой разнице для балла по опроснику SF-36 у пациентов с первичной АГ. Для пациентов с ССЗ, проходящих такие вмешательства, как аортокоронарное шунтирование (АКШ), недавние высококачественные исследования установили, что наименьшая клинически значимая разница (MCID), также известная как MCID для физического компонента опросника SF-36, составляет приблизительно 15-17 баллов, а ментального компонента — 12-14 баллов [37]. Однако АГ обычно вызывает меньшую симптоматическую нагрузку по сравнению с ИБС, требующей проведения АКШ, поэтому MCID для АГ может разумно находиться в пределах 5 единиц. Это согласуется с другими данными. Исследование UMPIRE показало, что оценка по визуальной аналоговой шкале EQ-5D была значительно выше в группе полипилл (2,43, 95% ДИ, 0,87-3,99; $p=0,002$) по сравнению с группой стандартной терапии, что указывает на лучшее воспринимаемое пациентами состояние здоровья на фоне применения полипилл [38].

В исследовании ТАРГЕТ предикторами антигипертензивной и гиполипидемической эффективности тройной ФК были возраст пациента и наличие СД2, оба из которых были независимо и значимо связаны со снижением приверженности лечению. Увеличение возраста на 1 год на исходном уровне было связано со значимым, но клинически не выраженным снижением приверженного поведения пациента на 0,01 балла ($p=0,017$). Возраст

старше 65 лет более заметно снижал приверженность к лечению на 0,37 балла ($p=0,045$) по сравнению с пациентами моложе 50 лет. Эти результаты подтверждают данные ранее проведенных анализов, показывающих, что возраст является одним из наиболее сильных предикторов приверженности пациентов к антигипертензивной и гиполипидемической терапии [39]. В нашем исследовании наличие СД2 было значимо и отрицательно связано с приверженностью, снижая её на 0,34 балла ($p=0,019$) по сравнению с пациентами без СД2. Известно, что наличие СД2 является спорной характеристикой, которая неоднозначно связана с приверженностью у пациентов с ССЗ. В крупном ретроспективном анализе данных из базы данных Health Search/Thales Database наличие СД2 не выявило каких-либо значимых ассоциаций с приверженностью к антигипертензивной и гиполипидемической терапии [39]. Напротив, некоторые данные реальной клинической практики продемонстрировали, что СД2 был положительно связан с лучшим уровнем приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ [40-41].

Антигипертензивная эффективность ФК была значительно подвержена влиянию двух клинических характеристик: возраста и наличия ЗПА, оба из которых независимо и значительно снижали шансы достижения целевого уровня АД. Увеличение исходного возраста на 1 год или наличие ЗПА были связаны со снижением вероятности достижения пациентом целевых показателей АД на 0,97 и 0,44 соответственно. Эти результаты в целом согласуются с данными, полученными в крупных ретроспективных анализах, в которых продемонстрировано, что пожилые пациенты с АГ (в возрасте старше 65 лет) имеют более низкие шансы достижения целевого уровня АД по сравнению с более молодыми пациентами [42-43]. Одним разумным объяснением этого результата является то, что с возрастом у пациентов с АГ могут развиваться некоторые сопутствующие заболевания, требующие приема большего количества лекарств. Более того, увеличение возраста может изменить клиническое течение АГ, повышая её тяжесть и вариабельность АД. Всё вышеперечисленное потенциально может влиять как на приверженность, так и на эффективность антигипертензивной терапии, снижая вероятность достижения целевого АД, несмотря на прием антигипертензивных препаратов. ЗПА является хорошо известным маркером системного атеросклероза, который имеет прогрессирующий характер и повышает риски СС событий [44-45]. АГ и ЗПА — это состояния, тесно связанные с атеросклерозом, и оба способствуют отложению холестерина и других веществ в стенках сосудов, делая их более жесткими [46]. Успех антигипертензивной терапии у пациентов с ЗПА может поэтому зависеть от сопутствующего применения гиполипидемической терапии.

Наличие СД2 было определено как независимый и значимый предиктор, связанный со снижением вероятности достижения целевых уровней ХС ЛНП. Максимальная доза аторвастатина в ФК, принимаемой пациентами в нашем исследовании, составляла 20 мг, что может быть недостаточным для снижения ХС ЛНП как минимум на 50% от исходного уровня, как рекомендовано большинством клинических руководств для пациентов с СД2 с сопутствующими атеросклеротическими ССЗ или без них [15,16,48].

Принимая во внимание небольшой размер выборки, все результаты анализа подгрупп следует рассматривать как генерирующие гипотезы, и они должны быть исследованы в дальнейших исследованиях.

Ограничения и сильные стороны исследования

Наблюдательные исследования предоставляют важные данные об эффективности и безопасности лекарственных пре-

паратов, используемых в повседневной клинической практике, которые дополняют профили соотношения польза/риск, оцененные в рандомизированных клинических исследованиях. Однако необходимо признать некоторые ограничения, связанные с наблюдательным характером данного исследования. Во-первых, дизайн исследования не позволяет сделать какие-либо выводы о сравнительной эффективности и безопасности с другими антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. Следует учитывать потенциальное смещение и систематические ошибки распределения. Приверженность и качество жизни оценивались с использованием данных, сообщаемых самими пациентами, и могли быть связаны с риском систематической ошибки при воспоминании. Во-вторых, несмотря на проведение анализа чувствительности для изучения влияния некоторых важных демографических и клинических характеристик на наблюдаемую клиническую эффективность ФК, остается возможным, что некоторые неидентифицированные факторы смещения могли повлиять на эффективность снижения АД и липидов, наблюдаемую в нашем исследовании. Доступность на российском рынке ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла с дозировками аторвастатина 10 и 20 мг не позволила нам оценить полный спектр гиполипидемической эффективности этой ФК. Период наблюдения в исследовании был ограничен 12 неделями, что не позволило нам оценить долгосрочные эффекты лечения ФК. Во-четвертых, влияние модификации образа жизни на АД не анализировалось, поскольку такие данные не собирались. Поскольку это было исследование реальной практики, следует учитывать, что система здравоохранения России может отличаться от других стран, чтобы избежать каких-либо обобщений.

Данное исследование имеет ряд сильных сторон. Выборка исследования отражает особенности пациентов, получающих антигипертензивную и гиполипидемическую терапию в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Участие в исследовании как врачей общей практики, так и кардиологов позволило включить пациентов как из когорт первичной, так и вторичной СС профилактики. Кроме того, полученные данные о предикторах клинической эффективности и приверженности могут способствовать отбору пациентов, которые получают наибольшую пользу от лечения ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла в условиях реальной практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании ТАРГЕТ применение ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла привело к быстрому и значительному снижению АД и ХС ЛНП у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией в условиях реальной клинической практики. Продемонстрированы улучшение приверженности терапии, а также значимое положительное влияние на качество жизни применения ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла.

Лечение ФК амлодипина/аторвастатина/периндоприла хорошо переносилось пациентами с АГ и гиперхолестеринемией в условиях реальной клинической практики.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим участников исследования: д-ра Мирошину А.М. (Ростов-на-Дону), д-ра Азнаурову Н.Р. (Москва), Алейникову Ю.А. (С.-Петербург), Александрову В.Н. (Краснодар), Хасанову А.Х. (Москва), Алентьеву М.Д. (Красноярск), Калинин Е.В. (Москва), Анастасидис А.Я. (Санкт-Петербург), Ашкамакину М.И. (Новосибирск), Бабуева Н.С. (Санкт-Петербург), Багрову Н.В. (Санкт-Петербург), Береговскую Ю.А. (Москва), Бобохонову А.С. (Москва), Бубен О.М. (Н. Новгород), Булычеву-Самохину Л.В. (Санкт-Петербург), Вилаеву А.Л. (Санкт-Петербург), Войнову Е.А.

(Ростов-на-Дону), Володову С.И. (Москва), Габараеву Н.Р. (Москва), Герасименко И.А. (Краснодар), Желтухину М.Е. (Москва), Демирханову В.А. (Красноярск), Юрову О.В. (Москва), Елисееву Н.П. (Санкт-Петербург), Аляутдинову И.А. (Москва), Жаркова Е.О. (Новосибирск), Александрову Е.Г. (Москва), Захарову С.А. (Новосибирск), Зименко Е.А. (Кемерово), Ибрагимову А.Р. (Москва), Иванскую Ю.С. (Краснодар), Самсонову О.С. (Москва), Гуменьяк О.Ю. (Москва), Колесниченко М.Г. (Санкт-Петербург), Лазарева А.В. (Москва), Копылову Н.Б. (Екатеринбург), Куликову Т.Б. (Красноярск), Магомедову А.Ю. (Москва), Леонтьеву М.А. (Санкт-Петербург), Лукину Е.Ю. (Санкт-Петербург), Фадееву Е.В. (Москва), Лукьянчикову Н.С. (Москва), Мамедова В.Ф. (Москва), Мамонову А.В. (Н. Новгород), Мамонтову М.Н. (Красноярск), Масагутову С.Р. (Москва), Матвееву О.В. (Ростов-на-Дону), Мильцеву Е.С. (Екатеринбург), Миронову Т.В. (Н.Новгород), Млечкову Ю.С. (Красноярск), Моренко А.А. (Ростов-на-Дону), Морозова М.В. (Новосибирск), Никитенко Ю.И. (Краснодар), Павлову Е.Г. (Санкт-Петербург), Петрову М.М. (Красноярск), Писаренко В.А. (Н.Новгород), Пономаренко А.Д. (Москва), Породенко Н.В. (Краснодар), Поспелову Н.В. (Екатеринбург), Рожнева В.В. (Кемерово), Рубан М.С. (Москва), Савкова А.С. (Екатеринбург), Колпачкову Е.В. (Москва), Смирнова Л.В. (Кемерово), Смирнову Л.А. (Ростов-на-Дону), Степанову А.Ю. (Екатеринбург), Стратович И.В. (Москва), Темникову Т.Б. (Кемерово), Тынянкину Е.Е. (Санкт-Петербург), Кледева Д.В. (Москва), Ермакова П.М. (Москва), Цветкову О.В. (Н.Новгород), Цыбисову А.Б. (Н.Новгород), Чадину О.С. (Москва), Четвертных А.В. (Екатеринбург), Ширяева И.В. (Красноярск), Щапину Л.Н. (Москва), Евстафьеву Л.Н. (Москва).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Masenga SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1205475. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1205475>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и соавт. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. EDN: YRUNIX. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785> [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3785. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>]
- Meher M, Pradhan S, Pradhan SR. Risk factors associated with hypertension in young adults: a systematic review. *Cureus.* 2023;12;15(4):e37467. <https://doi.org/10.7759/cureus.37467>
- Laufs U, Catapano AL, De Caterina R et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: the ACS EuroPath IV project. *Vascul Pharmacol.* 2023;148:107141. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107141>
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.039>
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2361-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
- Lee EKP, Poon P, Yip BHK et al. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e026582. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026582>
- Ротарь О.П., Ильянова И.Н. Бояринова М.А. и соавт. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал 2024;29(5):5931. EDN: EMCJRB. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931> [Rotar O.P., Ilyanova I.N., Boyarinova M.A., et al. 2023 All-Russian screening for hypertension: results. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(5):5931. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931>]
- Алиева А.С., Усова А.С., Звартау Н.Э., Е.В. Шляхто и соавт. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1):5724. EDN: ADVLHL. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5724> [Aliieva A.S., Usova E.I., Zvartau N.E., Shlyakhto E.V. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(1):5724. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5724>]
- Шальнова С.А., Белова В.Н., Валиахметов М.Н. и соавт. Пути увеличения приверженности терапии статинами. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(2):81-7. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-81-87> [Shalnova S.A., Belov V.N., Valiakhmetov M.N., et al. Approaches to statin therapy adherence improvement. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(2):81-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-81-87>]
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55(2):399-407. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал 2024;29(9):6117. EDN: GUEWLU. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117> [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>]
- Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В. и соавт. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2024). Системные гипертензии 2024;21(4):5-110. <https://doi.org/10.38109/2075-082x-2024-4-5-109> [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Medical Society on arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian association of Cardiologists (EaC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024). *Systemic Hypertension.* 2024;21(4):5-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082x-2024-4-5-109>]
- Sedhom R, Hamed M, Tan W et al. Meta-Analysis on the Clinical Outcomes With Polypills for Cardiovascular Disease Prevention. *Am J Cardiol.* 2023 Aug 15;201:211-218. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.06.001>
- 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 Aug;36(8):2010-2020. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01002-8>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

- [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>]
20. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
21. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и соавт. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) Евразийский Кардиологический Журнал. 2020; (2):6-29 <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
- [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Eurasian Association Of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal*. 2020;(2):6-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>]
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
23. Lasserson DS, Buclin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data. *Heart*. 2011;97:1771e1775. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.221473>
24. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4(6):393-404. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x>
25. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
26. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423>
27. Li J, Zhang Z, Si S, Wang B, Xue F. Antihypertensive medication adherence and cardiovascular disease risk: a longitudinal cohort study. *Atherosclerosis*. 2021;320:24-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.005>
28. Khunti K, Danese MD, Kutikova L et al. Association of a combined measure of adherence and treatment intensity with cardiovascular outcomes in patients with atherosclerosis or other cardiovascular risk factors treated with statins and/or ezetimibe. *JAMA Network Open*. 2018;1(8):e185554. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5554>
29. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C et al. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: an Italian awareness-raising campaign on hypertension by Senior Italia FederAnziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(5):457-66. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00465-7>
30. Borghi G, Jayagopal PB, Konradi A et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: findings from real-world analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023; 40(4):1765-72. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02451-y>
31. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036>
32. Navar AM, Roe MT, White JA et al. Medication Discontinuation in the IMPROVE-IT Trial. *Medication discontinuation in the IMPROVE-IT trial*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(1):e005041. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005041>
33. Boklage SH, Malangone-Monaco E, Lopez-Gonzalez L et al. Statin utilization patterns and outcomes for patients with acute coronary syndrome during and following inpatient admissions. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(3):273-80. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6800-3>
34. Weisser B, Predel HG, Gillessen A et al. Single pill regimen leads to better adherence and clinical outcome in daily practice in patients suffering from hypertension and/or dyslipidemia: results of a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):157-64. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00370-5>
35. Lee CJ, Park WJ, Suh JW et al. Relationship between health-related quality of life and blood pressure control in patients with uncontrolled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(8):1415-24. <https://doi.org/10.1111/jch.13941>
36. Norman G.R., Sloan J.A., Wyrwich K.W. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life: The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation. *Med Care* 2003; 41:582-592. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000062554.74615.4c>
37. Masterson Creber R, Dimagli A, Niño de Rivera S et al. Minimal clinically important differences in patient-reported outcomes after coronary artery bypass surgery in the arterial revascularization trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024 Jul 1;66(1):ezae208. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae208>
38. Thom S, Poulter N, Field J. et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(9):918-929. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>
39. Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging*. 2008;25(10):885-92. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825100-00008>
40. Kobalava Z, Kvasnikov B, Burtsev Y. PRIDE study investigators. Effectiveness and Tolerability of Bisoprolol/Perindopril Single-Pill Combination in Patients with Arterial Hypertension and a History of Myocardial Infarction: The PRIDE Observational Study. *Adv Ther*. 2023;40(6):2725-40. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02462-9>
41. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120(16):1598-605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299>
42. Costa Filho FF, Timerman A, Saraiva JFK et al. Independent predictors of effective blood pressure control in patients with hypertension on drug treatment in Brazil. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):125-32. <https://doi.org/10.1111/jch.13139>
43. Zemaitis MR, Boll JM, Kato M, Golla MSG. Peripheral Arterial Disease. 2025 Dec 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28613496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/>
44. Nordanstig J, Behrendt CA, Bradbury AW et al. Peripheral arterial disease (PAD) – A challenging manifestation of atherosclerosis. *Prev Med*. 2023;171:107489. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2023.107489>
45. Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 4;2013(12):CD003075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003075.pub3>
46. Семенцова Н.А., Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Скаржинская Н.С. Особенности артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом артерий нижних конечностей. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):386-95. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-386-395>
- [Sementsova N.A., Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Skarzhinskaya N.S. Arterial stiffness in hypertensive patients with peripheral artery disease. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(4):386-395. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-386-395>]
47. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
48. Клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа. Министерство здравоохранения РФ от 2022 года. [Clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)]