

Перспективы и реальность максимального снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с артериальной гипертонией

DOI: <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.6.5-11>

^{1,2}С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, ¹М.В. ГОЛШМИД, ²И.М. КУЗЬМИНА, ¹Г.Ю. ЗАХАРОВА, ¹И.И. СИНИЦИНА

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва; ²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

Контактная информация: Гиляревский С.Р. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

В статье рассматриваются современные тенденции к достижению более низких целевых уровней артериального давления и концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности в крови у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, включая больных с артериальной гипертонией. Обсуждается несоответствие между потребностями в более интенсивных режимах антигипертензивной терапии и низкой приверженностью к такой терапии в реальной клинической практике. Приводятся данные о возможностях повышения степени соблюдения предписанного режима терапии у больных с артериальной гипертонией и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний за счет применения комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы антигипертензивных средств и статина.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, статины, приверженность, амлодипин, лизиноприл, розувастатин.

Perspectives and Reality of the Maximum Reduction in the Risk of Complications of Cardiovascular Diseases in Patients With Arterial Hypertension

DOI: <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.6.5-11>

^{1,2}S.R. GILYAREVSKY, ¹M.V. GOLSHMID, ²I.M. KUZMINA, ¹G.Yu. ZAKHAROVA, ¹I.I. SYNICINA

¹Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia; ²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Critical Care, Moscow, Russia

Contact information: Gilyarevskiy S.R. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

The article considers current trends towards achieving lower blood pressure target levels and low density lipoprotein cholesterol concentrations in the blood in a wide range of patients with a high risk of complications of cardiovascular diseases, including patients with arterial hypertension. A discrepancy is discussed between the needs for more intensive regimens of antihypertensive therapy and low adherence to such therapy in real clinical practice. Data are given on the possibilities of increasing the degree of compliance with the prescribed treatment regimen in patients with arterial hypertension and a high risk of developing complications of cardiovascular diseases through the use of combined drugs containing constant doses of antihypertensive agents and statin.

Key words: antihypertensive therapy; statins; adherence; amlodipine; lisinopril; rosuvastatin.

После длительного периода определенного «застоя» в изменении тактики первичной и вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последние годы, наконец, были получены данные, свидетельствующие о новых возможностях в этой области. Если в течение предшествующих десятилетий основное внимание уделялось оценке эффектов применения определенных лекарственных средств и классов препаратов для снижения риска развития осложнений ССЗ, то в течение последнего времени велись интенсивные поиски подходов, связанных с достижением новых целевых уровней артериального давления (АД) и концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови, которые отличаются от ранее принятых. Такие изменения тактики, в первую очередь, обусловлены результатами 2 крупных рандомизированных исследований — FOURIER [1] и SPRINT [2].

Результаты исследования FOURIER свидетельствовали о том, что подавление пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводило к снижению кон-

центрации ХС ЛНП до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений ССЗ. Такие данные указывают на то, что у больных с ССЗ, обусловленным атеросклерозом, имеются преимущества снижения до более низких уровней ХС ЛНП по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время. Осознание возможности снижения риска развития осложнений у больных с неблагоприятным прогнозом за счет более выраженного снижения концентрации ХС ЛНП стало основанием для рекомендаций по изменению целевого уровня ХС ЛНП у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ. Такие рекомендации недавно были представлены и опубликованы экспертами Американского общества клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов [3]. В этом документе, посвященном тактике лечения дислипидемии и подходам к профилактике ССЗ, указано, что у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ (т.е. при наличии прогрессирующего ССЗ, обусловленного атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию, несмотря на достижение концентрации ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л; при наличии диагностированного ССЗ у больного с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, соответствующей III или IV стадии, или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также

© Коллектив авторов, 2017

© Кардиология, 2017

Kardiologiia 2017; 6: 91—95

в случае семейного анамнеза преждевременного развития ССЗ, обусловленного атеросклерозом, в возрасте моложе 55 и 65 лет у мужчин и женщин соответственно), целевой уровень ХС ЛНП в крови должен быть менее 1,4 ммоль/л.

В ходе выполнения исследования SPRINT была подтверждена гипотеза о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие СД, снижение систолического АД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. приводит к снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивного режима терапии [2].

Такие данные исследования SPRINT в целом были подтверждены недавно опубликованными результатами мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [4], которые свидетельствовали о том, что достижение уровня систолического АД, менее высокого по сравнению с принятым в настоящее время целевым уровнем АД, приводит к статистически значимому снижению риска развития осложнений ССЗ и смерти от любой причины. Такие результаты, по мнению авторов мета-анализа, подтверждают мнение о целесообразности более выраженного снижения АД у больных с артериальной гипертензией (АГ) [4].

Обоснованность снижения АД у широкого круга больных с АГ до более низкого целевого уровня по сравнению с принятым в настоящее время отражена в обновленном варианте клинических рекомендаций по лечению больных с сердечной недостаточностью (СН) рабочей группы Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов, а также экспертов Американского общества специалистов по лечению СН [5]. По мнению авторов рекомендаций, у больных с повышенным риском развития СН (стадия А СН) и АГ оптимальный уровень АД должен быть <130/80 мм рт.ст. Причем такие рекомендации имеют класс I, т.е. предлагаются в качестве стандартной тактики у широкого круга больных с АГ. Напомним, что в соответствии с классификацией СН, принятой в США, стадия А СН диагностируется не только в отсутствие клинических проявлений СН, но даже морфологического субстрата СН, а только при наличии заболеваний, которые с высокой вероятностью приводят к развитию СН, в первую очередь АГ.

Проблема приверженности к терапии, направленной на снижение риска развития осложнений ССЗ, и подходы к ее решению. Очевидно, что в ближайшее время возможности достижения очень низких концентраций ХС ЛНП даже у больных, имеющих крайне высокий риск развития осложнений ССЗ, будут ограничены в связи с высокой стоимостью ингибиторов PCSK9, а более низкий целевой уровень АД пока не принят большинством национальных и международных обществ кардиологов и специалистов по лечению АГ. Однако очевидно, что приведенные ранее данные подчеркивают необходимость более тщательного подхода к достижению целевого уровня ХС ЛНП и АД, которые широко приняты в настоящее время, но, к сожалению, не достигаются во многих случаях в условиях клинической практики. Одной из наиболее частых причин такого несоответствия между доказанными в ходе выполнения РКИ возможностями и недостаточно частым достижением требуемых показателей в клинической практике считается низкая степень соблюдения предписанного режима терапии, или низкая приверженность к лечению [6].

Установлено, что в Европе около 9% осложнений ССЗ могут быть обусловлены низкой степенью соблюдения предписанного режима терапии [7]. Считается, что достижение высокой приверженности к длительной комбинированной терапии для лечения и профилактики ССЗ остается основным подходом к улучшению результатов лечения больных с высоким риском развития осложнений ССЗ. Однако во всех странах мира приверженность к терапии у таких больных остается неоптимальной [8–10]. По мнению экспертов, в США и Европе низкая приверженность к терапии может ежегодно обуславливать сотни тысяч смертельных исходов и нерационально потраченные средства, сумма которых достигает сотни миллионов долларов [11].

Напомним, что строгое соблюдение предписанного режима терапии, или приверженность к терапии, обозначают как применение больными лекарственных средств в соответствии с назначениями работников здравоохранения [12, 13].

Известно, что приверженность к лекарственной терапии снижается с увеличением продолжительности периода после ее назначения [14]. Результаты относительно недавно выполненного мета-анализа [7] свидетельствовали о том, что из почти 2 млн участников исследований только у 60% отмечалась приемлемая степень соблюдения предписанного режима приема препаратов для профилактики осложнений ССЗ (т.е. прием таких средств в течение не менее 80% периода наблюдения). Следовательно, для улучшения приверженности к приему средств для профилактики и лечения ССЗ с последующим снижением частоты развития осложнений, смертности и затрат на лечение, необходимы вмешательства, направленные на повышение степени соблюдения больными предписанного режима терапии.

Считается, что сложность дозирования препаратов существенно влияет на приверженность к терапии. В 2014 г. были опубликованы результаты мета-анализа РКИ, посвященных сравнению разных режимов дозирования препаратов (т.е. 1 раз в день, 2 раза в день или более) и оценке степени соблюдения предписанного режима терапии у больных с хроническим течением ССЗ [15]. Причем в анализ включали только исследования с продолжительностью периода наблюдения не менее 5 мес. Заранее принятым критериям соответствовали 4 РКИ, в целом включавших 2557 больных. Результаты обобщенного анализа свидетельствовали о том, что однократный прием препаратов приводил к статистически значимому снижению вероятности несоблюдения предписанного режима терапии на 56% (относительный риск 0,44 при 95% доверительном интервале от 0,35 до 0,54). Таким образом, полученные в ходе мета-анализа результаты подтверждают гипотезу о том, что прием лекарственного препарата 1 раз в сутки приводит к снижению на 50% вероятности несоблюдения предписанного режима терапии, т.е. существенно увеличивает приверженность к терапии. К сожалению, недостаточная статистическая мощность анализа не позволяла оценить влияние более высокой степени соблюдения предписанного режима терапии на прогноз.

В то же время многие данные подтверждают связь между приверженностью к терапии и прогнозом. Более того, можно предполагать, что в ходе выполнения исследований абсолютное различие по смертности, обусловленное низкой приверженностью к терапии, может превышать преимущество новых типов терапии, которое часто выражается в относительных величинах [16–19].

Недавно опубликованы результаты исследования [20], выполненного в Соединенном Королевстве и Чехии, которые свидетельствовали о том, что по данным оценки антигипертензивных препаратов в крови с помощью высококачественной жидкостной хроматографии у 1348 больных с АГ, несоблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии в этих странах отмечалось у 41,6 и 31,5% больных соответственно. Причем в ходе выполнения исследования было установлено, что при увеличении числа антигипертензивных препаратов на каждый 1 препарат у больных с АГ частота несоблюдения предписанного режима терапии в Соединенном Королевстве и Чехии увеличивалась статистически значимо на 85 и 77% соответственно ($p < 0,001$). Результаты специально выполненного анализа свидетельствовали о том, что число принимаемых таблеток относилось к модифицируемым факторам риска несоблюдения предписанной терапии.

Практические подходы к реализации современных тенденций к снижению уровня ХС в крови и уровня АД. Следует отметить, что в ходе реализации одной из успешных программ по лечению АГ, которая выполняется организацией Kaiser Permanente (штат Северная Каролина, США) и охватывает более 3 млн человек, за счет определенных подходов были достигнуты очень хорошие результаты в лечении АГ. Такие подходы включали, в первую очередь, создание и поддержание электронного регистра больных с АГ; организацию обратной связи для оценки эффективности лечения АГ; разработку и своевременное изменение рекомендаций по лечению АГ, которые основываются на имеющихся доказательствах; **широкое внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке два антигипертензивных средства.** В период с 2001 по 2009 г. число больных с АГ, наблюдавшихся в этой программе, увеличилось с 349 937 до 652 763, а доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД, возросла с 44 до 80% и продолжала увеличиваться до 87% в 2011 г. [21].

Известно, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и амлодипина, существенно улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии [22].

Имеются данные о том, что при сочетанном назначении антигипертензивных препаратов и статинов в виде отдельных препаратов проблема приверженности к такой терапии становится еще выше по сравнению с проблемой приверженности только к антигипертензивной терапии. Так, результаты ретроспективного анализа данных о 8406 больных, которые в течение предшествующих 90 дней начали прием антигипертензивных и гиполипидемических средств, свидетельствовали о быстром уменьшении доли больных с высокой приверженностью к терапии, которая через 3, 6 и 12 мес после начала приема составляла 44,7, 35,9 и 35,8% соответственно [23]. По мнению авторов исследования, основными подходами к повышению приверженности к терапии следует считать одновременное назначение антигипертензивной и гиполипидемической терапии, а также уменьшение числа применяемых таблеток за счет применения комбинированных препаратов [23].

Эффективность сочетанного применения амлодипина, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и статина в клинической практике. Очевидно, что сочетанный прием диги-

дропиридинового антагониста кальция (в первую очередь, амлодипина), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и статина, включенных в один комбинированный препарат, представляется важным подходом к максимальному снижению риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных АГ. Обоснованность такой терапии имеет надежную доказательную базу. Возможность использования такой терапии в виде комбинированного препарата, содержащего 3 препарата, расширяет возможности профилактики осложнений у больных АГ и обеспечивает улучшение приверженности к терапии. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина (препарат эквамер), определяется исходным и целевым уровнем АД у конкретного больного, а также исходным риском развития осложнений ССЗ и возрастом (при среднем риске и у больных в возрасте 75 лет и старше доза розувастатина может быть 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет — 20 мг/сут).

Очевидно, что оценить эффективность сочетанного приема препаратов, включенных в эквамер, в ходе выполнения крупного РКИ не представляется возможным. В связи с этим заслуживают внимание результаты крупного проспективного обсервационного исследования [24], в которое были включены 2452 больных с высоким и очень высоким риском развития осложнений ССЗ, АГ 1-й или 2-й степени и гиперхолестеринемией. Исследование выполнялось в условиях реальной клинической практики Венгрии и в нем участвовало 256 лечебных учреждений.

В исследование включали больных АГ в возрасте 18 лет и старше, которые либо ранее не принимали антигипертензивные средства, либо предшествующая антигипертензивная терапия у них была неэффективна. Всех больных, включенных в исследование, можно было разделить на 3 категории: больные с высоким риском развития осложнений ССЗ и уровнем АД 140/90 мм рт.ст. или более, больные с СД и уровнем АД 130/80 мм рт.ст. или более и больные старше 79 лет с уровнем АД 150/90 мм рт.ст. и более. Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы у больных имелась гиперхолестеринемия, которую диагностировали на основании определенной концентрации ХС ЛНП в зависимости от исходного риска развития осложнений ССЗ: у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие клинических проявлений ССЗ такой уровень составлял 3 ммоль/л и более; для больных с высоким риском развития осложнений ССЗ при наличии диагностированного СД, коронарной болезни сердца или заболевания периферических артерий — 2,5 ммоль/л и более, а для больных с очень высоким риском развития осложнений ССЗ — 1,8 ммоль/л и более.

Эффективность терапии оценивали по таким основным показателям, как достигнутый уровень систолического и диастолического АД, концентрация ХС ЛНП в крови, изменение уровня АД по данным амбулаторного мониторинга в течение 6 мес наблюдения, а также по шкале клинической оценки изменений общей функциональной способности.

Прием комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и амлодипин, начинали с доз 10/5, 20/5 или 20/10 мг 1 раз в сутки. Начальная доза антигипертензивных препаратов выбиралась по усмотрению лечащего врача: при АГ 1-й степени она составляла 10/5 мг, при АГ 2-й степени — 20/5 и

20/10 мг. Прием розувастатина начинали с дозы 10 или 20 мг в зависимости от рассчитанного риска развития осложнений ССЗ; причем у больных с очень высоким риском и/или больных, ранее принимавших статины, начальная доза достигала 20 мг/сут. При необходимости доза розувастатина могла увеличиваться для достижения целевого уровня ХС ЛНП или изменяться при наличии соответствующих показаний. В случае недостаточного снижения АД и концентрации ХС ЛНП допускалось применение дополнительных антигипертензивных средств и гиполипидемических средств. После завершения исследования больные продолжали применять терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

Через 6 мес после начала терапии целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 91% больных, а целевой уровень ХС ЛНП менее 3,0, 2,5 и 1,8 ммоль/л — у 67, 49 и 40% больных соответственно. Нежелательные явления были только слабо выраженными, а их частота составляла лишь 4,4%.

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о хорошей переносимости и эффективности сочетан-

ного применения лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных со слабо выраженной и умеренной АГ и гиперхолестеринемией, у которых имеется очень высокий или высокий риск развития осложнений ССЗ.

Заключение

Полученные в последние годы данные в целом подтверждают обоснованность более выраженного снижения уровня артериального давления и концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности в крови, что обуславливает необходимость создания и широкого внедрения в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы антигипертензивных препаратов и статинов, так как уменьшение числа принимаемых таблеток остается одним из основных подходов к повышению приверженности к терапии. В настоящее время потребность в таком комбинированном препарате может быть удовлетворена за счет применения препарата зквамер, в состав которого входит лизиноприл, амлодипин и розувастатин.

Сведения об авторах:

Гиляревский С.Р. – д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва; вед.н.с. отделения неотложной кардиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

Кафедра клинической фармакологии и терапии

Голшмид М.В. – к.м.н., доцент кафедры.

Захарова Г.Ю. – к.м.н., доцент кафедры.

Синицина И.И. – д.м.н., проф. кафедры.

ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

Кузьмина И.М. – к.м.н., руков. науч. отделения неотложной кардиологии.

E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Information about the author:

Russian Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, professor.

E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Литература/References

1. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
2. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
3. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D., et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2): 1– 87.
4. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017 May 31. [Epub ahead of print]
5. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017 Apr 28. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509. [Epub ahead of print].
6. Ho P.M., Bryson C.L., Rumsfeld J.S. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–3035.
7. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940–2948.
8. Bowry A.D., Shrank W.H., Lee J.L., et al. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med* 2011;26:1479–1491.
9. Hamood H., Hamood R., Green M.S., Almog R. Determinants of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:975–985.
10. O'Connor P.J. Improving medication adherence: challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med* 2006;166: 1802–1804.
11. Vrijens B., De Geest S., Hughes D.A., et al. A new taxonomy for

- describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705.
12. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
 13. Kolandaivelu K., Leiden B.B., O’Gara P.T., Bhatt D.L. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J* 2014;35:3267–3276.
 14. Nieuwlaat R., Schwalm J.D., Khatib R., et al. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2013;34:1262–1269.
 15. Caldeira D., Vaz-Carneiro A., Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol* 2014;33:431–437.
 16. Ho P.M., Spertus J.A., Masoudi F.A., et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842–1847.
 17. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–360.
 18. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
 19. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
 20. Gupta P., Patel P., Štrauch B., et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension* 2017;69:1113–1120.
 21. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013;310:699–705.
 22. Kotchen T.A. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? *Hypertension* 2011;58:550–551.
 23. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147–1152.
 24. Kónyi A., Sárszegi Z., Hild G., Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res* 2016;5:355–364.

Поступила 15.03.17 (Received 15.03.17)