



Кучмин А.Н., *Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ (АМЛОДИПИН, ПЕРИНДОПРИЛ, АТОРВАСТАТИН) В ФОКУСЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

¹ФГБ ВОЕННОЕ ОУВО «ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, УЛИЦА АКАДЕМИКА ЛЕБЕДЕВА, Д. 6, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 194044, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

***Ответственный автор:** Окишева Елена Андреевна, Свеклина Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВМедА имени С.М. Кирова; почтовый адрес: Суворовский пр., 63 а, г. Санкт-Петербург 191124, Российская Федерация, e-mail: Sveklinats@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9546-7049

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID:0000-0003-2888-9625

Октысюк Полина Дмитриевна, слушатель 5 курса, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1956-2110

Речкалова Алина Игоревна, слушатель 5 курса, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3542-9013

Коняев Владислав Вячеславович, слушатель 5 курса, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-8347-2286

РЕЗЮМЕ

В обзоре отражены современные представления о значении комбинации антигипертензивного препарата на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагониста медленных кальциевых каналов и селективного конкурентного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Обозначены сферы возможного клинического применения данной комбинации с учетом особенностей сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Приведены основные положения клинической фармакологии препаратов раз-

личных поколений и их роль в реальной клинической практике. В обзоре сделан акцент на фиксированную комбинацию амлодипина, аторвастатина, периндоприла. В краткой форме приводятся данные рандомизированных клинических и обсервационных исследований, в которых изучались эффективность его основных составляющих. Сфокусировано внимание на кардиопротективных свойствах всех компонентов и профиля безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, комбинация препаратов, кардиоваскулярная терапия.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

✉ SVEKLINATS@MAIL.RU

Для цитирования: Кучмин А.Н., Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В. Фиксированная комбинация (амлодипин, периндоприл, аторвастатин) в фокусе кардиоваскулярной эффективности и безопасности. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):76-80. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-76-80>

Рукопись получена: 03.07.2023 | Рецензия получена: 11.07.2023 | Принята к публикации: 20.07.2023

© Кучмин А.Н., Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В., 2023

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>



Alexey N. Kuchmin, *Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev

FIXED TRIPLE COMBINATION OF AMLODIPINE, PERINDOPRIL AND ATORVASTATIN IN THE FOCUS OF CARDIOVASCULAR EFFECTIVENESS AND SAFETY

¹S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY,
6 AKADEMIKA LEBEDEVA STR., SAINT PETERSBURG 194044, RUSSIAN FEDERATION

***Corresponding author: Tatiana S. Sveklina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Internal diseases propedeutics, S.M. Kirov Military Medical Academy, mailing address: Suворovskiy pr., 63 a, Saint Petersburg 191124, Russian Federation, e-mail: Sveklinats@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9546-7049
Alexey N. Kuchmin, Dr. of Sci. (Med.), Head and Professor Department of propedeutics of internal diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, ORCID: 0000-0003-2888-9625
Polina Dmitrievna Oktysyuk, 5th year student, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg 194044, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1956-2110
Rechkalova Alina Igorevna, 5th year student, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg 194044, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3542-9013
Vladislav Vyacheslavovich Konyaev, 5th year student, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg 194044, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-8347-2286

SUMMARY

The review outlines modern concepts of the relevance of fixed-dose combination therapy comprising angiotensin-converting enzyme inhibitor and dihydropyridine calcium channel antagonist as an antihypertensive component with the HMG-CoA reductase inhibitor when treating hypertensive patients. We have identified the realms of its possible clinical use taking into consideration the comorbidity peculiarities. In addition, we provide main features of the current drugs' clinical pharmacodynamics and outline their role in real clinical practice. Nevertheless the emphasis was

placed on the modern single-pill combination of amlodipin, atorvastatin and perindopril. We concisely report the results data collected from the large, randomized, double-blind major clinical trials regarding the effectiveness of single pill combination of amlodipine, atorvastatin and perindopril, primary focusing on their cardioprotective features and overall safety profile.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular diseases, combination of drugs, cardiovascular therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding for the article. The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

✉ SVEKLINATS@MAIL.RU

For citation: Alexey N. Kuchmin, Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev. Fixed triple combination of amlodipine, perindopril and atorvastatin in the focus of cardiovascular effectiveness and safety. Eurasian heart journal. 2023;(3):76-80 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-76-80>

Received: 03.07.2023 | **Revision Received:** 11.07.2023 | **Accepted:** 20.07.2023

© Alexey N. Kuchmin, Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev, 2023

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) и дислипидемии являются ведущими по распространенности факторами сердечно-сосудистого риска, приводящими к формированию атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а их сочетание не только в 8 раз потенцирует риск ишемического инсульта, но и в 11 раз повышает риск развития сердечно-сосудистой смерти. Внедрение в практику фиксированных комбинаций антигипертензивных и липидснижающих препаратов в рамках первичной и вторичной профилактики позволяет значительно улучшить не только приверженность пациентов к медикаментозной терапии, но и расширить спектр ее направленности [1].

Патофизиологическое обоснование применения периндоприла и амлодипина

Препаратами первой линии при лечении АГ являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК) – блокаторы медленных кальциевых каналов и тиазидные (тиазидоподобные) диуретики. К числу показаний, определяющих приоритет (I класс рекомендаций) назначения комбинации ИАПФ с АК в случае коморбидности, относятся стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), подагра, сахарный диабет (СД), а также субклинический и симптомный атеросклероз любого бассейна [2]. Комбинацию с АК следует также рассмотреть в случае гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), при метаболическом синдроме, изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста.

Периндоприл, как наиболее исследованный ИАПФ, потенциальные кардиопротективные и ангиопротективные эффекты оказывает за счет антиапоптотического действия на эндотелиоциты. Снижение скорости деградации брадикинина и простаглицина стимулирует высвобождение оксида азота, а подавление активности стимулируемой ангиотензином II симпатно-адреналовой системы уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет регрессии ГЛЖ [3]. Ангиопротекторный эффект оригинального периндоприла был ярко продемонстрирован в исследованиях EUROPA, PERFECT, где оценивали в течение 3-х лет его влияние на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных стабильной ИБС без клинических признаков ХСН. Среди испытуемых, принимавших 8 мг/сут, было выявлено значительное улучшение в функциональном состоянии эндотелия плечевой артерии. Гипотензивное действие продемонстрировало исследование ПРИВИЛЕГИЯ, в котором периндоприл показал большую эффективность как по скорости снижения систолического и диастолического АД, так и по частоте достижения целевых значений АД в сравнении с эналаприлом. Положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию описывает исследование PERTINENT (субисследование EUROPA). В результате годовой терапии периндоприлом в дозе 8 мг/сут у пациентов с ИБС наблюдали не только значимое повышение уровня брадикинина (15%), но и снижение уровня АТII на 27%, экспрессии и активности NO-синтазы – на 19% и 27% соответственно, а также уменьшение скорости апоптоза эндотелия на треть [4].

В свою очередь, амлодипин, как главный представитель БКК, в лечении АГ обладает широким спектром клинических эффектов, выходящих за рамки гипотензивного воздействия. Об этом свидетельствуют результаты таких исследовательских проектов, как VHAS, INSIGHT, NORDIL ACTION, PREVENT, CAMELOT, ELSA [5] и ряд крупных рандомизированных клинических исследований (ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH). Механизм действия препарата направлен на уменьшение пост-

нагрузки на сердце за счёт его периферического вазодилатирующего эффекта, сопровождающегося падением уровня системного сопротивления. Стимуляция синтеза эндотелиального оксида азота (eNO) позволяет не только снизить сопротивление коронарных артерий, но и предупредить их спазм, тем самым улучшить перфузию миокарда при ишемии. Плейотропные эффекты амлодипина позволяют использовать его в качестве антиатеросклеротического и органопротективного средства. Препарат существенно подавляет атерогенез, способствует улучшению коронарного кровообращения, стабилизации артериального давления (АД). Вазодилатирующий и, как следствие, кардиопротективный эффект препарата опосредован как амплификацией выработки eNO, так и прямой стимуляцией гладких миоцитов сосудов. Это значительно улучшает коронарный кровоток и препятствует развитию ишемии. Так, в ходе эксперимента на открытом собачьем сердце с лигированием передней нисходящей коронарной артерии для 50% регрессии кровотока, введение минимальной дозы амлодипина увеличило концентрацию аденозина в крови и суммарную фракцию нитратов/нитритов, что сопровождалось усилением коронарного кровотока [6]. Защитный эффект амлодипина изучали и на изолированных перфузированных кровью кошачьих сердцах, подвергнутых глобальной ишемии на 60 минут с последующей реперфузией на 60 минут. Отслеживались изменения давления в левом желудочке, вызванные ишемией, и осложнения. В 11 контрольных сердцах и 7 сердцах, получавших медикаментозную терапию, амлодипин вызывал значительное снижение потребления кислорода миокардом и коронарное сосудистое сопротивление, оцениваемое по изменениям перфузионного давления. Восстановление сократительной функции через 60 минут после реперфузии значительно улучшилось в группе, получавшей амлодипин, по сравнению с контрольной группой, и наблюдалось лучшее поддержание концентрации Na^+ , Ca^{2+} и K^+ в тканях [7].

Эффективность комбинации (периндоприл 5 мг + амлодипин 10 мг), а именно влияния антигипертензивной составляющей на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра оценивали в исследовании ASCOT-BPLA. У пациентов с АГ и неэффективной предшествующей антигипертензивной терапией отмечено положительное влияние фиксированной комбинации (ФК) амлодипина и периндоприла на ремоделированный левый желудочек. Препарат не оказывал влияния на липидный и углеводный обмен. У пациентов до начала лечения были выявлены структурные и функциональные изменения в артериях разного калибра. В течение 12-месячной терапии ФК амлодипина и периндоприла оказывал положительное влияние на функцию эндотелия, обладающую большой прогностической значимостью в развитии неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний: прирост концентрации эндотелиального NO составил 0,3 ($p < 0,00005$). Рассматривая эффект терапии ФК амлодипина и периндоприла на уровне сосудов крупного калибра, стоит отметить увеличение сдвига фаз с 6,0 до 10,3 ($p < 0,00005$), что свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий зависимой вазодилатации [8].

В субисследовании ASCOT-CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) была отмечена особенность комбинации периндоприла с амлодипином с точки зрения влияния на центральное АД, повышение которого увеличивает риск инсульта, ишемии миокарда и ГЛЖ.

При оценке эффективности дополнительного назначения периндоприла к долгосрочной монотерапии БКК (амлоди-

пин) в ходе исследования EUROPA были получены следующие эффекты: почти двукратное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 54% и частоты инфаркта миокарда – на 28%. Данные исследования подтверждают большую выраженность медикаментозного эффекта при сочетании периндоприла и амлодипина по сравнению с монотерапией [8].

Гиполипидемическая терапия у пациентов с АГ

Всецело доказана атерогенез инициирующая роль дислипидемии, характеризующаяся накоплением холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также аполипопротеин В (АпоВ)-содержащих липопротеинов в стенке артериальных сосудов у пациентов с АГ. Конкурентное угнетение ГМГ-КоА-редуктазы, главного фермента лимитирующего этапа биосинтеза ХС, является точкой приложения действия статинов. Возникающее на фоне снижения концентрации эндогенного ХС, компенсаторное увеличение экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов стимулирует печеночный захват последних, тем самым снижая плазменный уровень ХС ЛПНП [9]. Тем не менее, кардиопротективное действие настоящих препаратов не ограничено их депрессорным влиянием на уровни ЛПНП. Так, к плейотропным эффектам статинов относят не только антиоксидантное и противовоспалительное, но и ангиопротективное действие, реализующееся посредством их антитромботической активности и способности корректировать функцию эндотелиоцитов, тем самым предотвращая ишемию [10].

Фармакодинамика антиоксидантного и противовоспалительного эффектов статинов изучена достаточно подробно. Блокада NADPH оксидазы значительно снижает содержание ROS, препятствуя становлению апоптоз индуцирующего TXNIP/Nlrp3 биохимического каскада. В свою очередь, подавление PRC/NF-κB сигнального пути снижает выраженность экспрессии VCAM 1 и выработку провоспалительных цитокинов и триггеров адгезии активированных лейкоцитов, а способность ингибировать секрецию MMPs-1, -2, -3, -9 гладких миоцитов и макрофагов стабилизирует атеросклеротические бляшки, снижая частоту эпизодов острого нарушения коронарного и церебрального кровотока [11]. Так, в соответствии с результатами исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) среди 10305 пациентов, регулярно получавших 10 мг аторвастатина в сравнении с группой плацебо, общее количество кардиоваскулярных эпизодов составило 389 против 486 (0,79 [0,69-0,90]), $p=0,0005$, а число непосредственных коронарных событий 178 против 247 (0,71 [0,59-0,86]) соответственно [12]. Дополнительно, в рамках контролируемого исследования MIRACL (аторвастатин 80 мг/плацебо, 16 недель) в группе аторвастатина в течение первого месяца терапии было обнаружено снижение частоты инсультов в двое (12/24 events; $p=0,045$).

Сосудорасширяющее и как следствие антиишемическое влияние статинов на миокард напрямую связано с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Стимуляция активности eNOS на фоне не только подавленного NF-κB сигнального пути, но и сниженной выработки эндотелина-1 и блокады AGTR-2 способствует восстановлению вазомоторного статуса эндотелия, снижению ОПСС и нормализации венозного кровотока.

Эффективность использования статинов при ОКС с целью снижения риска повторной острой ишемии миокарда рассматривали в рамках контролируемых исследований MIRACL

(аторвастатин 80 мг против плацебо, 16 нед.) в ходе которого было установлено, что прием 80 мг аторвастатина снижает частоту осложнений требующих повторной госпитализации (6,2% vs 8,4%; 95% CI, 0,57-0,95; $p=0,02$) [13]. В свою очередь, по результатам исследования ESTABLISH для стабилизации атеросклеротических бляшек и замедления их дальнейшего прогрессирования у пациентов, перенесших ОКС, достаточен регулярный прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. [14]. В основе антитромботического эффекта статинов лежит подавление экспрессии тканевого фактора (III), ингибитора активатора плазминогена-1 и активации тромбоцитов, на фоне повышенной экспрессии тканевого активатора плазминогена (tPA).

Немаловажное значение играет профиль безопасности. Результаты ретроспективного мета-аналитического исследования C.B. Newman et al. (2003), охватывающие данные 44 завершённых испытаний (общее количество пациентов с дислипидемией – 16 495), в ходе которых 9416 пациентов получали соответствующую гиполипидемическую терапию, подтвердили профиль безопасности аторвастатина у взрослого населения [15]. Кроме того, неоднократно проведенные исследования доказали безопасность применения аторвастатина у детей раннего возраста и подростков с наследственными формами нарушения липидного обмена [16,17].

АГ препараты на основе комбинаций с БКК и статины: о чем говорят данные доказательной медицины и клинической практики

Патофизиологическая общность формирования осложнений при АГ и дислипидемии объясняет преемственность и эффективность фиксированных комбинаций гипотензивного средства со статином, в частности амлодипина и аторвастатина. Результаты 10 масштабных исследований клинического потенциала данной комбинации сопоставимы между собой. Например, в исследованиях GEMINI и GEMINI-AAL, на фоне приема сочетания аторвастатин/амлодипин средние величины снижения артериального давления составили 17,1/9,4 мм рт. ст. и 20,2/11,4 мм рт. ст. соответственно, а содержание ХС ЛПНП понизилось на 32,7% и 28,6%, соответственно. По результатам CRUCIAL, по окончании 52 дневного курса фиксированной медикаментозной терапии из 1481 человек 58% достигли целевых значений АД и 83% – плазменного уровня ХС ЛПНП [18,19]. Позднее В.А. Ference et. al. (2019) подтвердили, что комбинированное снижение уровней ХС ЛПНП на 1 ммоль/л и систолического АД на 10 мм рт. ст. на 80% снижает риск развития ССЗ и на 67% снижает ССЗ-ассоциированную смертность [20]. Положительный дозозависимый эффект комбинации на интенсивность выработки eNO был в том числе ранее подтвержден результатами исследования AVALON-AWC [21].

Принимая во внимание положительное влияние комбинации амлодипина и аторвастатина на функцию эндотелия, интерес представляет оценка воздействия тройной комбинации, а именно, периндоприла, амлодипина и аторвастатина. Именно на этом акцентировали внимание в ходе исследования LIPITENSION, по результатам которого одновременное применение тройной фиксированной комбинации значительно расширило возможность управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с дислипидемией и АГ [22]. Основным звеном синергетического действия периндоприла, амлодипина и аторвастатина, потенцирующим гипотензивный и антиишемический потенциалы каждого из них, является положительное воздействие на функцию эндотелия, улучшающее сосудистый комплаенс. Признание дисфункции эндотелия ранним диагностическим признаком атеросклероза позволяет использовать

степень ее выраженности в качестве отправной точки определения тактики первичной профилактики атеросклероз-ассоциированных ССЗ и соответствующих осложнений.

В клинике пропедевтики внутренних болезней ВМедА им. С.М. Кирова проведено исследование по оценке функции эндотелия методом неинвазивной поток-индуцированной дилатации плечевой артерии у 48 пациентов с АГ и различными факторами риска атеросклероза. Помимо определения референтных значений нами показано статистически значимое увеличение поток-индуцированной дилатации плечевой артерии при применении комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина [23].

Доказав многогранную эффективность вышеуказанной тройной комбинации, крайне важным для клинического применения является относительно недавнее начало применения многоцелевой фиксированной комбинации гипотензивных и липидснижающего препарата – амлодипина, периндоприла, аторвастатина. Широкий спектр дозировок, составляющих фиксированную комбинацию амлодипина, аторвастатина и периндоприла, определяет возможность применения препарата у широкого круга пациентов с различными уровнями АД и ХС ЛПНП как в плане первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Кашталап В.В. Медикаментозная терапия АГ и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5285. [Kashtalap V.V. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5285 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5285>
2. 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. [Kobalava Z.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>
3. Syed Y.Y. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(2):219-230. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00521-0>
4. Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(8):55-62. [Leonova M.V. Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(8):55-62 (In Russ.)].
5. Sever P.S., Poulter N.R., Elliott W.J. et al. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation*. 2006;113(23):2754-2774. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588020>
6. Аронов Д.М. Значение амлодипина (норваска) в кардиологии. *CardioСоматика*. 2014;5(2):15-23. [Aronov D.M. The role of amlodipine (norvasc) in Cardiology. *CardioSomatics*. 2014;5(2):15-23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/CS45075>
7. Hoff P.T., Tamura Y., Lucchesi B.R. Cardioprotective effects of amlodipine in the ischemic-reperfused heart. *Am J Cardiol*. 1989;64(17):1011-1161. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90967-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90967-3)
8. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Бондарец О.В. Опыт применения фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина в условиях клинической практики: реальный путь к повышению эффективности антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2013;5(5):44-49. [Ostroumova O.D., Guseva T.F., Bondarets O.V. Experience of using a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine in the clinical practice settings: a real-world opportunity to increase antihypertensive therapy effectiveness. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;5(5):44-49 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-44-49>
9. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
10. Morofuji Y., Nakagawa S., Ujifuku K. et al. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2):151. <https://doi.org/10.3390/ph15020151>
11. Luan Z., Chase A.J., Newby A.C. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):769-775. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000068646.76823.AE>
12. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
13. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>
14. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4>
15. Newman C.B., Palmer G., Silbershatz H., Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol*. 2003;92(6):670-676. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00820-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00820-8)
16. Fiorentino R., Chiarelli F. Statins in Children, an Update. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1366. <https://doi.org/10.3390/ijms24021366>
17. Ferrari F., Martins V.M., Rocha V.Z., Santos R.D. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):483-495. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1832991>
18. Ivanovic B., Tadic M. Fixed combination of amlodipine/atorvastatin: from mechanisms to trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6):544-549. <https://doi.org/10.1177/1074248413492907>
19. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J Hum Hypertens*. 2009;23(3):196-210. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.114>
20. Ference B.A., Bhatt D.L., Catapano A.L. 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):1381-1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
21. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(8):571-583. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.05636.x>
22. Dalal J.J., Padmanabhan T.N., Jain P. et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240-245. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93742>
23. Октысюк П.Д., Свеклина Т.С. Использование неинвазивного метода определения поток-опосредованной дилатации плечевой артерии в качестве раннего предиктора атеросклероза у пациентов с различными факторами риска. Итоговая конференция военно-научного общества курсантов, студентов и слушателей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: Материалы итоговой конференции. 2023:438-446. [Oktysyuk P.D., Sveklina T.S. Application of non-invasive assessment of brachial artery's flow-mediated vasodilatation as an early atherosclerosis predictor in patients with various cardiovascular risk-factors. Itogovaya konferentsiya voenno-nauchnogo obschestva kursantov, studentov i slushateley Voenno-meditsinskoy akademii imeni S.M. Kirova: Materialy itogovoy konferentsii. 2023:438-446 (In Russ.)].