

<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>

УДК (UDC) 616.12-008.331.1+615.225.03

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией

Кисляк О.А.¹, *Жернакова Ю.В.², Аксенова А.В.², Чазова И.Е.²¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Резюме

Несмотря на большой арсенал антигипертензивных средств, контроль АД, как в Европе, так и в России по-прежнему остается на низком уровне, более 50% пациентов не достигают целевых уровней АД. Вместе с тем, данные результатов крупных РКИ демонстрируют, что достижение целевых значений АД возможно у большинства пациентов, резистентность к антигипертензивной терапии имеют не более 5-10% больных. Накоплено достаточно данных о том, что низкая приверженность к лечению остается фундаментальным фактором, способствующим недостаточному контролю АД. Получены доказательства того, что приверженность к лечению тесно коррелирует со сложным режимом дозирования препаратов и количеством принимаемых таблеток. Доказано, что низкая приверженность связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, фактические данные свидетельствуют о том, что медицинская инерция способствует неэффективности лечения у пациентов, остающихся на монотерапии или получающих неадекватную субоптимальную терапию. Использование комбинированной терапии, в том числе с применением фиксированных комбинаций у большинства пациентов может способствовать решению обеих этих проблем. Настоящий консенсус посвящен различным вопросам, связанным с назначением комбинированной терапии в виде фиксированных комбинаций и полипилл.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации, антигипертензивная терапия, полипилл**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Чазова И.Е. — концептуализация; Жернакова Ю.В. — администрирование, подготовка и написание рукописи; Кисляк О.А. — подготовка и написание рукописи; Аксенова А.В. — подготовка и написание рукописи.**Конфликт интересов.** Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», автор статьи Кисляк О.А. является членом редакционной коллегии журнала «Системные гипертензии», автор статьи Жернакова Ю.В. является ответственным секретарем журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8(495) 414-63-00, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068**Кисляк Оксана Андреевна**, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748**Аксенова Анна Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882**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 «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8(495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357**Для цитирования:** Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2024;21(1):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>

REVIEW

Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension

Oksana A. Kisliak¹, *Juliya V. Zhernakova², Anna V. Aksenova², Irina E. Chazova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

²A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

Resume

Despite the large arsenal of antihypertensive agents, BP control, both in Europe and in Russia, remains at a low level, more than 50% patients do not reach the goal BP levels. At the same time, data from the results of RCTs demonstrate that the achievement of goal BP values is possible in most patients, no more than 5-10% of patients have resistance to antihypertensive therapy. Sufficient evidence has been accumulated that low adherence to treatment remains a fundamental contributing factor to insufficient BP control. There is evidence that adherence to treatment closely correlates with the complex dosing regimen of the drugs and the number of tablets taken. Low adherence has been shown to be associated with an increased risk of cardiovascular complications. Furthermore, evidence suggests that medical inertia contributes to treatment failure in patients remaining on monotherapy or receiving inadequate suboptimal therapy. The use of combination therapy, including the use of fixed combinations in most patients, can help to solve both problems. This consensus focuses on various issues related to the prescription of combination therapy in the form of fixed combinations and polypill.

Key words: arterial hypertension, fixed combinations, antihypertensive therapy, polypill

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. Deposit using the Credit system: Irina E. Chazova – Conceptualization; Juliya V. Zhernakova – Project administration, Writing-Review & Editing; Oksana A. Kisliak – Writing-Review & Editing; Anna V. Aksenova – Writing-Review & Editing.

Conflict of Interest. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension", author of the article Oksana A. Kisliak is editorial board member of the journal "System Hypertension", author of the article Yuliya V. Zhernakova is responsible secretary of the journal "System Hypertension" but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Juliya V. Zhernakova**, Dr. of Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Oksana A. Kisliak, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation, E-mail: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Anna V. Aksenova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: akseanovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

For citation: Oksana A. Kisliak, Juliya V. Zhernakova, Anna V. Aksenova, Irina E. Chazova. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2024;21(1):5-13 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 28.02.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 01.03.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире, по данным ВОЗ в мире АГ страдают около 1,3 миллиарда взрослых в возрасте 30-79 лет, две трети из которых живут в странах с низким и средним уровнем дохода. В 2020 году глобальный стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ в мире составил 34% у мужчин и 32% у женщин [1]. Аналогичная распространенность АГ наблюдается в Европейских странах, с более низкими значениями в Западной Европе и более высокими в Восточной [1]. В РФ по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность АГ составляет 45,4% [2]. При этом более 50% пациентов, находящихся на терапии, не достигают целевых уровней артериального давления (АД).

Существует постоянная непрерывная связь между повышением АД и риском ССЗ, а также терминальной стадией почечной недостаточности, начинающаяся с достаточно низких значений, каждое повышение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. (клиническое) удваивает риск смертельного инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта [3]. Вместе с тем среднее снижение офисного САД/ДАД на 10/5 мм рт. ст. существенно снижает риск основных сердечно-сосудистых событий ($p \leq 0,001$), инсульта на 36%, хронической сердечной недостаточности на 43%, ишемической болезни сердца на 16%, а также сердечно-сосудистой смертности на 18% и смертности от всех причин на 11% [4]. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) также подтверждают возможности антигипертензивной терапии (АГТ) в отношении предотвращения поражения сердца [5-7], почек [8] и когнитивной дисфункции, связанной с повышением АД [9,10]. Эти защитные эффекты наблюдаются независимо от исходного АД, степени СС риска, наличия сопутствующих заболеваний и состояний (диабета, дислипидемии и хронической болезни почек (ХБП)), пола, возраста и этнической принадлежности. Кроме того, клинические преимущества АГТ, показанные более новым мета-анализом [11], аналогичны тем, что были представлены ранее [12], и указывают на то, что польза антигипертензивного лечения не зависит от сопутствующей терапии, широко применяемой в современной медицине (сахароснижающей, липидснижающей, антиагрегантной) у пациентов высокого риска.

Однако возможности любого класса антигипертензивных препаратов (АГП), назначенных в режиме монотерапии, весьма ограничены и составляют не более 50%. Тогда как мета-анализ 42 независимых испытаний показал, что добавление второго класса антигипертензивного препарата к тиазидному диуретику (ТД), бета-адреноблокатору (ББ), ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатору кальциевых каналов (БКК) привело к удвоению среднего снижения САД по сравнению с плацебо [13]. Это же исследование показало, что добавление препарата из другого класса привело к пятикратному снижению САД, по сравнению с удвоением дозы исходного препарата. Это справедливо для всех изученных классов лекарственных препаратов [13].

Тактика повышения дозы одного препарата с последующей возможной заменой занимает много времени, сни-

жает уверенность пациента в успехе, что в конечном итоге ведет к низкой приверженности лечению АГ. Недооценка роли комбинированной терапии в качестве стартовой стратегии является одной из частых причин неудовлетворительного контроля АД [14-16]. В исследовании Rea F. и соавторов, включившем 125 635 жителей Ломбардии с АГ, в 80,4% случаев назначали монотерапию на старте, 36% из которых перешли на комбинированную терапию в течение 3-х лет, в группе стартовой комбинированной терапии через 3 года на комбинации были 78% пациентов [16]. Больные, у которых лечение начиналось с монотерапии, редко в последующем получали дополнительный препарат, несмотря на неадекватный контроль АД. Таким образом, в реальной клинической практике большое количество пациентов, которым назначена первоначальная монотерапия, не переходит к комбинированному лечению, как регламентировано документами. Исследование подтверждает, что терапевтическая инерция препятствует эскалации терапии, играя важную роль в отсутствии достижения адекватного контроля АД, который остается низким во всем мире.

На настоящий момент не осталось сомнений в необходимости старта АГТ с комбинации препаратов у большинства пациентов. Несмотря на то что, современная парадигма лечения АГ состоит в персонализированном подходе к каждому конкретному пациенту авторы европейских и национальных рекомендаций пришли к консенсусу в отношении начальной терапии двумя лекарствами для большинства пациентов с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. с применением определенных классов препаратов в качестве первой линии, унифицировав алгоритм назначения АГТ [17,18].

Универсальное соглашение о старте терапии с двухкомпонентной комбинации у больных АГ не было в достаточной степени реализовано в реальной клинической практике, что приводит к низкой эффективности лечения. Доказательства, подтверждающие необходимость этой стратегии лечения, включают более быстрый и устойчивый контроль АД, более выраженный органопротективный эффект и более значимое снижение сердечно-сосудистого риска на фоне приемлемого профиля безопасности даже у лиц с невысокими степенями АГ, комбинация из двух препаратов способствует меньшей терапевтической инерции, большей приверженности пациента и экономии денег. Уровень АД не должен являться определяющим критерием начала комбинированной терапии. Пациенты с высоким и очень высоким риском независимо от уровня АД должны получать комбинацию двух препаратов в низкой дозе на старте лечения, у этой категории пациентов комбинированная терапия АГ является философией лечения.

Фиксированные комбинации, как инструмент увеличения приверженности к антигипертензивной терапии

Помимо свободных комбинаций АГП, начиная с середины 20 века используются фиксированные комбинации представителей разных классов АГП в одной таблетке. К ранним представителям таких фиксированных комбинаций относятся Адельфан (комбинация резерпина и дигидралазина), Адельфан-Эзидрекс (комбинация резерпина, дигидралазина и гидрохлортиазида), Кристепин (комбинация резерпина, клопамида и дигидроэргокристина), Тразидрекс (комбинация окспренолола и циклопентиазида) и некоторые

другие. В этих таблетках комбинировались так называемые «старые» препараты (бета-адреноблокаторы, различные диуретики, альфа-адреноблокаторы, симпатолитики, периферические вазодилататоры), что отвечало представлениям о медикаментозной терапии АГ в тот период времени. В последующем многие из этих препаратов перестали использоваться, или их выпуск был прекращен. Кроме того, следует отметить, что их применение не было обосновано сколько-нибудь сформулированной концепцией преимуществ комбинированной терапии, тем более необходимостью приема пациентами фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

На следующем этапе арсенал антигипертензивных средств пополнился высокоэффективными и безопасными блокаторами РААС, прежде всего ингибиторами АПФ, а также антагонистами кальция и их фиксированными комбинациями друг с другом и со «старыми» препаратами. Среди таких фиксированных комбинаций можно назвать комбинации каптоприла, эналаприла, периндоприла, рамиприла, лизиноприла и других ингибиторов АПФ, а позднее блокаторов рецепторов ангиотензина лозартана, олемсартана, ирбесартана, телмисартана и других сартанов с антагонистами кальция разных поколений, тиазидными и тиазидоподобными диуретиками, реже с бета-адреноблокаторами. Появились и более редкие фиксированные комбинации, например, антагонисты кальция с диуретиками или бета-адреноблокаторами. В конце 1990-х - начале 2000-х годов были опубликованы результаты исследований и мета-анализы, в которых впервые проводились сравнения фиксированных комбинаций с монотерапией и использованием свободных комбинаций с учетом различных дозировок [19-21]. Важнейшей особенностью этих и других публикаций было привлечение внимания врачей не только к эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций, но и к необходимости улучшения приверженности пациентов к лечению [22,23].

Наиболее известный из этих мета-анализов, мета-анализ Gupta A.K. и соавт. [24]. В него были включены результаты 15 исследований, из которых 9 являлись клиническими исследованиями, а 6 – ретроспективными когортными исследованиями. Общее число пациентов с АГ в этих исследованиях было 32 331 в возрасте 18-79 лет (20 267 пациентов получали фиксированные комбинации, 13 242 пациента получали соответствующие свободные комбинации), продолжительность наблюдений варьировала от нескольких месяцев до 5 лет. В большинстве этих исследований применение фиксированных комбинаций приводило к более выраженному снижению АД, уменьшению числа побочных эффектов, но главный вывод касался улучшения приверженности пациентов к такой терапии по сравнению с лечением свободными комбинациями тех же антигипертензивных препаратов. Существенным вкладом в продвижение идеи о пользе фиксированных комбинаций для лечения АГ была публикация результатов канадского ретроспективного когортного исследования лечения пожилых пациентов фиксированными комбинациями со сроком наблюдения 5 лет, так как в этом исследовании удалось доказать влияние этого вида терапии не только на приверженность, но и на клинические исходы [25]. Первичной композитной точкой для оценки исходов была смерть от любых причин, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или мозгового инсульта. Вторичной

точкой являлось любое событие первичной точки, а также госпитализация в связи с гипокалиемией или гипонатриемией (для оценки безопасности), а также прекращение приема медикаментозного препарата. В результате первичная композитная точка была на существенно более низком уровне при приеме фиксированных комбинаций в сравнении со свободными (3,4 против 3,9 событий на 100 пациенто-лет; ОР 0,89, 95% ДИ 0,81–0,97, $P<0,01$), а вторичная конечная точка достоверно отличалась по смерти от любых причин (2,4 против 2,8 смертей на 100 пациенто-лет; ОР 0,85, 95% ДИ 0,77–0,94, $P<0,01$).

К 2017 году эти и другие исследования сформировали представления о пользе использования фиксированных комбинаций. Однако следует отметить, что в Руководстве по артериальной гипертензии под редакцией академика Е.И. Чазова и профессора И.Е. Чазовой 2005 года [26] уже были сформулированы преимущества таких лекарственных форм как фиксированные комбинации: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению, взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму, увеличение доли отвечающих на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет того, что дозы входящих в состав таблетки препаратов невелики, так и за счет взаимной нейтрализации их побочных эффектов, исключение возможности использования нерациональных комбинаций.

Тем не менее, только в 2018 году в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии, а затем в рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2019 года и клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года [17,18,27] была четко сформулирована необходимость у подавляющего большинства пациентов с момента инициации лечения не только использовать комбинированную терапию, но и отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивных средств. Было отмечено, что применение фиксированной комбинации 2-х антигипертензивных препаратов уменьшает число принимаемых таблеток, что в свою очередь приводит к повышению приверженности к лечению и к увеличению числа пациентов, контролируемых АД, что было подтверждено определением содержания лекарственных препаратов в крови и моче. Положительные результаты лечения фиксированными комбинациями связывали также с большим выбором различных дозировок компонентов, входящих в состав таблетки, и с использованием рациональных и рекомендуемых комбинаций. Важным достоинством фиксированных комбинаций был признан тот факт, что увеличение числа представителей антигипертензивных классов от монотерапии до применения трехкомпонентной комбинации возможно без увеличения числа принимаемых таблеток. В этих рекомендациях также акцентировалось внимание на возможности использования фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов в сочетании со статином или низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (полипилл), так как у многих пациентов с АГ имеются сопутствующие заболевания, увеличивающие сердечно-сосудистый риск. Важно, что в такой таблетке все ее составля-

ющие сохраняют свои положительные эффекты [28] и улучшают приверженность к лечению [39].

В 2016 году Patel P. и соавт. [30] предложил «идеальные» характеристики фиксированных комбинаций АГП: высокая эффективность (снижение АД); дополнительное/синергичное гипотензивное действие; наличие доказательств, полученных в клинических исследованиях; ослабление выраженности побочных эффектов одного или обоих компонентов терапии; доступность, в том числе ценовая; безопасность и эффективность при различных демографических характеристиках пациентов (раса, этнические особенности, место проживания, пол, возраст); дозированные лекарственные формы с однократным приемом; делимые таблетки в разных дозировках для облегчения титрации и подбора дозы.

В настоящее время в Европе доступны следующие фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов: ИАПФ + ТД, ИАПФ + тиазидоподобный диуретик, ИАПФ + петлевой диуретик, ИАПФ + БКК, БРА + ТД, блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + БКК, антагонист минералкортикоидных рецепторов + ТД, антагонист минералкортикоидных рецепторов + петлевой диуретик, ББ + ТД, ББ + тиазидоподобный диуретик, ББ + ИАПФ, БКК + тиазидоподобный диуретик, ИАПФ + тиазидоподобный диуретик + БКК, БРА + тиазидоподобный диуретик + БКК, а также комбинации БРА, ИАПФ, БКК со статинами [31].

Сформулированы следующие требования к составу фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов:

- У препаратов должен быть различный и взаимодополняющий механизм действия (например, блокаторы РААС и БКК или блокаторы РААС и ТД).

Это положение полностью соответствует современному алгоритму лечения АГ, согласно которому основу терапии должна составлять комбинация представителей 5-ти основных классов антигипертензивных препаратов: блокатора РААС (ИАПФ или БРА) либо с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком, либо с БКК с возможностью добавления ББ, так как такая комбинация позволяет влиять на разные патогенетические механизмы поддержания высокого АД (активность РААС, повышение объема циркулирующей крови (ОЦК), общее периферическое сопротивление (ОПС), сосудистый тонус и гиперсимпатикотония) и позволяет контролировать АД более чем у половины пациентов с АГ при использовании 2-х препаратов и у 90% пациентов при использовании 3-х препаратов [32]. Польза от применения взаимодополняющих классов в фиксированных комбинациях заключается еще и в том, что позволяет не учитывать возраст, этническую и расовую принадлежность пациентов. При назначении монотерапии в момент инициации антигипертензивной терапии, как правило, требуется учитывать этническую принадлежность и возрастные и расовые особенности чувствительности и патогенеза АГ. При применении фиксированных комбинаций препаратов с взаимодополняющими свойствами суммарные гипотензивные эффекты представителей различных классов позволяют достичь целевого АД. Примером такого результата является использование фиксированных комбинаций блокаторов РААС и БКК даже в случаях, когда их применение в монотерапии будет неэффек-

тивным. Подтверждение этому было получено в ряде крупных исследовательских программ, в частности, в программах, которые проводились американским медицинским консорциумом Kaiser Permanente в Калифорнии [33], в которых было продемонстрировано значительное увеличение числа лиц, контролируемых АД с помощью фиксированных комбинаций (до 85% контроля), с различными демографическими характеристиками (включающими возраст, пол, расу и этническую принадлежность).

- Каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным антигипертензивным средством. Комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и улучшению переносимости по сравнению с монотерапией компонентами.

В состав фиксированных комбинаций, применяемых при инициации терапии, должны входить современные представители 5-ти основных классов антигипертензивных средств, которые доказали свою эффективность и безопасность как в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в сериях клинических исследований. Этими препаратами могут быть как оригинальные препараты, так и воспроизведенные генерические копии с доказанной биоэквивалентностью. Стратегия одной таблетки и отказ от монотерапии у большинства пациентов обосновывается еще и тем, что титрация низкой до полной дозы может привести к увеличению побочных эффектов, в том время как добавление второго препарата, как было показано, дает в 5 раз больший эффект в отношении снижения АД, чем титрация до полной дозы [13]. Именно поэтому использование при инициации терапии фиксированных комбинаций, в которые зачастую входят препараты в низких дозах, рекомендуется для достижения более низких цифр АД при минимизации побочных эффектов. Избежать появления побочных эффектов при использовании фиксированных комбинаций возможно еще и потому, что представители одних классов способны уменьшать побочные эффекты других классов.

- Комбинация должна обеспечивать стабильный 24-часовой контроль АД с низкой суточной вариабельностью.

Результаты исследования ASCOT [34] позволили по-новому взглянуть на выбор антигипертензивных препаратов и их комбинаций. Оказалось, что важную роль в улучшении прогноза пациентов с АГ играет стабильность поддержания целевых уровней АД в течение суток, а именно низкая суточная вариабельность АД [17]. Достижение стабильного контроля АД возможно при использовании в фиксированной комбинации препаратов длительного действия, что позволяет контролировать гипертензию в ночное время, в том числе с характеристиками non-dipper, а также избыточный утренний подъем АД даже при пропуске утренней дозы. Примером максимальной длительности действия препаратов в составе фиксированной комбинации является комбинация телмисартана, у которого период полувыведения составляет 24 часа и амлодипина, у которого период полувыведения составляет 36 часов. Однако стабильный контроль АД может быть достигнут, когда один из препаратов обладает максимальной продолжительностью, а другой

препарат не дает 24 часового контроля, например, при комбинации лозартана или валсартана с амлодипином или при комбинации телмисартана с гидрохлортиазидом. Важное значение имеет и соотношение пиковых концентраций препаратов, входящих в фиксированную комбинацию. Так, пиковая концентрация валсартана фиксируется через 2-3 часа от приема, а амлодипина – через 6-12 часов.

- Выбор класса АГП (ИАПФ, БРА, БКК, ТД, ТПД, ББ) и конкретных представителей класса должен быть обусловлен фенотипом АГ, наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ), поражений органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний.
- Многочисленные исследования, которые проводились в последние годы, позволили выработать примерный алгоритм выбора антигипертензивных препаратов в зависимости от фенотипа АГ, наличия ФР ССЗ, ПОМ и сопутствующих заболеваний [31,32].
- При АГ 1 степени у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска назначение фиксированных комбинаций АГП при инициации терапии не рекомендуется. Назначаются блокаторы РААС либо БКК (+/- Статин)
- При отсутствии контроля АД на монотерапии, а также при инициации лечения у пациентов высокого и очень высокого риска рекомендуется назначение фиксированных комбинаций, в состав которых входит ИАПФ или БРА с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком или с БКК (+/- Статин) (таблетка полипилл). В зависимости от степени АГ могут быть назначены низкодозовые или полнотазовые комбинации. Возможно также назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик).
- При отсутствии контроля АД на комбинированной терапии (свободные или фиксированные комбинации) рекомендуется назначать трехкомпонентную фиксированную комбинацию (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик) (+/- Статин) (таблетка полипилл).
- Пациентам с ожирением показана терапия фиксированной комбинацией блокатора РААС ИАПФ или БРА с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком; учитывая трудности достижения целевых цифр АД при ожирении, можно инициировать лечение тройной комбинацией (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик) (+/- Статин) (таблетка полипилл).
- Пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа могут быть назначены фиксированные комбинации ИАПФ или БРА с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком или с БКК (+/- Статин) (таблетка полипилл), а также тройная комбинация (блокатор РААС + БКК + тиазидный или тиазидоподобный диуретик).
- Пациентам с ХБП рекомендуется назначение блокатора РААС + БКК. В зависимости от уровня СКФ могут быть назначены фиксированные комбинации блокатора РААС + тиазидный или тиазидоподобный диуретик (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²), а при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² в состав фиксированной

комбинации помимо блокатора РААС должен входить петлевой диуретик (назначение такой комбинации в индивидуальном порядке может быть предложено и для пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²).

- При ишемической болезни сердца (ИБС) рекомендуются фиксированные комбинации блокатора РААС (предпочтение отдается ИАПФ) + ББ, при наличии стенокардии к лечению целесообразно подключить БКК, поэтому такие пациенты могут получать фиксированную комбинацию ИАПФ + ББ, а в качестве дополнительного назначения – БКК, возможен и другой вариант – назначается фиксированная комбинация БКК + ББ, а в качестве дополнительного назначения – ИАПФ. Может быть и применена фиксированная комбинация ИАПФ + Статин (+/- ББ/аспирин).
- Пациентам с инсультом, ТИА или с когнитивным дефицитом могут быть назначены фиксированные комбинации блокаторов РААС как с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком, так и с БКК (+/- Статин) (таблетка полипилл).

Таким образом, современные международные и российские рекомендательные документы едины во мнении о неоспоримых преимуществах фиксированных комбинаций АГП при лечении АГ у большинства пациентов. Однако необходимо отметить, что несмотря на эти неоспоримые и очевидные преимущества внедрение рекомендаций по использованию фиксированных комбинаций для контроля АД остается неудовлетворительным, а доля фиксированных комбинаций в общем числе назначений АГП в разных странах составляет в 2020 году не более 13%, причем отмечается снижение этого показателя по сравнению с 2016 годом [35, 36], что говорит об инертности врачебного мышления недостаточной имплементации клинических рекомендаций в реальную клиническую практику.

Концепция полипилл

Рекомендации по лечению АГ последних лет поддерживают назначение фиксированных двух- и трехкомпонентных препаратов с различными дозами входящих в их состав компонентов, в том числе и в качестве стартовой терапии. Многокомпонентный подход к терапии АГ приводит как к более быстрому достижению целевых значений АД и более продолжительному эффекту, так и к улучшению клинических исходов [37]. Прием одной таблетки вместо нескольких значительно повышает приверженность лечению, снижение риска развития ССЗ и неблагоприятных исходов [38], что отражается в снижении частоты госпитализаций обращений за медицинской помощью [39]. Для минимизации побочных эффектов и улучшения переносимости терапии была разработана концепция использования комбинаций низких или даже сверхмалых доз антигипертензивных препаратов при сохранении эффективного снижения АД [40, 41]. В настоящее время эпидемиологические исследования демонстрируют высокую частоту наличия у одного человека двух и более ФР ССЗ. Сочетание АГ и дислипидемии колеблется от 40% [42] до 62% [43] и только 10-20% пациентов с АГ не имеют дополнительных ФР ССЗ [44]. Решение о необходимости назначения больным АГ гипотлипидемической терапии базируется на оценке СС риска. При его повышении больным с

АГ помимо проведения антигипертензивной терапии показано проведение и гиполипидемической терапии с определением целевых значений в зависимости от степени его повышения. В реальной клинической практике 80% больных АГ имеют высокий и очень высокий СС риск [45]. При высоком риске рекомендован старт терапии с максимально переносимых доз статинов в качестве препаратов первой линии [32]. При определении показаний к антиромбоцитарной терапии у больных АГ, наряду с первичной или вторичной профилактикой, учитывается индивидуальный СС риск (особенно у больных СД) и риск кровотечений. В настоящее время терапия ацетилсалициловой кислотой (аспирином) рекомендована только для вторичной профилактики у больных АГ, т.к. доказательств его защитного действия для больных артериальной гипертонией в условиях первичной профилактики получено не было (Кокрейновский систематический обзор [46], $n = 61\,015$ пациентов, первичная профилактика ($n = 41\,695$), вторичная профилактика ($n = 19\,320$)). При этом, увеличение количества принимаемых препаратов снижает приверженность пациентов к терапии и увеличивает частоту госпитализаций среди пациентов с ССЗ [47, 48]. Описанные выше причины объясняют возникновение идеи использования препаратов различных фармакологических групп в одной таблетке – полипилл. Использование полипилл отсрочи-

вает развитие ССЗ и неблагоприятных исходов в среднем на 12 лет у мужчин и на 11 лет у женщин, причем не только пациентам с наличием ССЗ или ФР, но и лицам старше определенного возраста, вне зависимости от наличия или отсутствия ФР развития ССЗ (табл. 1) [49].

Впервые концепция полипилла была предложена в 2003 году. В статье, опубликованной в Британском медицинском журнале [49], полипилл определялся как препарат, содержащий 6 компонентов лекарственной терапии ССЗ, непосредственно влияющих на ФР развития ССЗ: уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), АД, агрегации тромбоцитов и содержал в своем составе статин, три АГП разных классов в половине стандартной дозировки (ТД, ББ и ИАПФ), фолиевую кислоту и ацетилсалициловую кислоту (аспирин). В настоящее время существует много вариантов полипилл [50], включающих в свой состав различные комбинации лекарственных средств. В его состав могут входить: ацетилсалициловая кислота в дозе от 75 до 100 мг, ИАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), статин, диуретик и/или ББ, и/или БКК. При объединении в «полипилл» входящие в состав ЛС сохраняют свою эффективность [51]. В течение нескольких десятилетий проводятся клинические исследования полипилл для первичной и вторичной профилактики ССЗ (таб. 2).

Таблица 1. Ожидаемые результаты у 100 мужчин и 100 женщин без известных сосудистых заболеваний, при начале терапии полипилл в 55 лет. Расчеты основаны на модели Маркова и учитывают другие причины смерти [адаптировано из 49]

Table 1. Expected benefits in 100 men and 100 women without a known vascular disease who start taking the Polypill at age 55. Calculations are based on a Markov model and allow for other causes of death [adapted from 49]

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	N человек *	N лет **	N человек *	N лет **
<65	7	21	3	24
<75	18	16	11	18
<85	30	13	24	14
Любой возраст	36	12	35	11

Примечание/Note: *Количество человек, у которых ИБС, ИМ, ОНМК не развилось или их развитие было отсрочено (Ischaemic heart disease event or stroke avoided or delayed.)

** Среднее количество лет без ИБС, ИМ, ОНМК, добавленное в результате приема «полипилла» (** Average years of life gained without an IHD event or stroke in those who benefit)

Таблица 2. Клинические исследования применения полипилл [адаптировано из 50]

Table 2. Drugs used in CVD [adapted from 50]

Название	Тип исследования	Количество пациентов, чел.	Состав «полипилла»
TIPS-1 (2009), TIPS-2 (2012)	Двойное слепое рандомизированное исследование	2053	Атенолол, гидрохлоротиазид, рамиприл, симvastатин, аспирин
PILL (2011)	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	518	Аспирин, гидрохлоротиазид, лизиноприл, симvastатин
Wald et al. (2012)	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	85	Амлодипин, гидрохлоротиазид, лозартан, симvastатин
UMPIRE (2013)	Рандомизированное открытое исследование с маскированием критериев оценки	2004	Аспирин, лизиноприл, симvastатин, атенолол или гидрохлоротиазид
IMPACT (2014)	Рандомизированное открытое исследование	513	Аспирин, лизиноприл, симvastатин, атенолол или гидрохлоротиазид
FOCUS Phase II (2014)	Рандомизированное открытое контролируемое исследование	695	Аспирин, рамиприл, симvastатин
TEMPUS (2015)	Рандомизированное открытое с маскированием критериев оценки	78	Аспирин, гидрохлоротиазид, лизиноприл, симvastатин
Kanyini GAP (2015)	Рандомизированное открытое исследование	623	Аспирин, лизиноприл, симvastатин, атенолол или гидрохлоротиазид
Munoz D. et al. (2019)	Рандомизированное открытое исследование	303	Аспирин, амлодипин, лозартан, гидрохлоротиазид
PolyIran (2019)	Кластер-рандомизированное исследование	50 000	Аспирин, аторvastатин, гидрохлоротиазид, эналаприл или валсартан

Мета-анализ трех исследований (TIPS-3, HOPE-3 и PolyIran, N=18 162) продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 38% (ИМ на 48%, ОНМК на 41%, реваскуляризации на 46%) для первичной профилактики (полипилл (2 АГП + статин)), для вторичной профилактики (в комбинации присутствовал аспирин) – на 47%. Польза полипилл была продемонстрирована у больных различных подгрупп (разные уровни липидов и АД, пациенты с СД, курение, ожирение), наименьший эффект был отмечен у больных младше 55 лет [52]. Пятилетний показатель NNT (number needed to treat – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое событие) составил 66 для первичной профилактики и 37 для вторичной. К ограничениям применения полипилл можно отнести его использование у пациентов с лабильными цифрами АД, а также у пациентов, имеющих склонность к гипотонии, ограниченной гибкости дозирования компонентов полипилл. Дозы антигипертензивных препаратов и статинов должны быть адаптированы к степени гипертензии и уровню холестерина ЛПНП каждого пациента, которые могут быть различными у пациентов одной категории ССР. Не существует однозначных рекомендаций по инициации лечения полипилл в качестве стартовой терапии или по смене оптимальной многокомпонентной терапии. Несмотря на кажущуюся легкость в переходе от одной терапии к другой и наличие таблиц, описывающих эквивалентность доз различных препаратов внутри одной группы, переход на полипилл может иметь свои трудности, связанные в первую очередь с индивидуальными особенностями того или иного пациента. Некоторыми научными обществами предлагался этапный подход к терапии полипилл: назначение многокомпонентной терапии до достижения опти-

мального фармакологического эффекта, затем переход на полипилл с эквивалентными дозировками входящих в него компонентов, через 3-4 недели оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии использования нового препарата и, при необходимости, добавление к полипилл других препаратов, не входящих в состав конкретно используемого полипилл, с целью достижения оптимального антигипертензивного (например, БКК и/или диуретик) или гиполипидемического (например, блокатор PCSK9 рецепторов) эффекта с последующей оценкой эффективности и безопасности терапии [53]. Опубликованы работы, подвергающие сомнению практическую проверку эффективности комбинации компонентов в отдельных таблицах перед переходом на полипилл [28].

Достоинства терапии «полипилл» очевидны, однако препараты все еще не получили широкого распространения. Несмотря на впечатляющие оптимистичные результаты исследований, все еще остается ряд нерешенных вопросов: точное определение когорты больных, которым может быть осуществлен переход на терапию «полипиллом», отдаленные прогнозы терапии, а также проблема недостаточной эффективности из-за отсутствия широкого выбора дозировок. В настоящее время возможно использование полипилл у больных с АГ и дислипидемией и повышенным риском ССЗ. Полипилл без добавления низких доз аспирина можно использовать для первичной профилактики, с добавлением аспирина – для вторичной профилактики ССЗ. Применение полипилл может значительно повысить эффективность терапии, приверженность пациентов лечению [54] и снизить риск развития ССЗ, ИМ, ОНМК, смертность, частоту госпитализаций и финансовые затраты государства [55].

Список литературы/References:

- 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; 398:957–980. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1)
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014, 14(4):4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECDC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>]
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000378>
- Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, Gaziano T, Wu Y, Mbanya JC, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities. 3rd edition. *Lancet* 2018; 391:1224–1236. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32471-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32471-6)
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)
- Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:435–443. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00805-3)
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, et al. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177:792–799. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0197>
- Agabiti Rosei E, Muesan, M.L. Evaluation of Cardiac Damage in Hypertension: Echocardiography. In: Mancia EA-RaG, editor. *Assessment of Preclinical Organ Damage in Hypertension*: Springer; 2015. pp. 13–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15603-3_2
- White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttman CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation* 2019; 140:1626–1635. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041603>
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:553–561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>
- Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:28–36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
- Savare L, Rea F, Corrao G, Mancia G. Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. *J Hypertens* 2022; 40:1768–1775. <https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000003215>
- Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res* 2019; 124:1113–1123. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313294>
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979) 2018; 72:846–853. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11308>
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019;16(1):6–31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>]
- Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Hum Hypertens*. 1999;13:477–483. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000855>
- Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther* 2004;26:257–270. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)90024-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90024-0)
- Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med*. 1996;156:1969–78. <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440160081011>
- Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:1279–1283. <https://doi.org/10.2146/ajhp060434>
- Schroeder K, Fahay T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:722–

732. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.722>
24. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.139816>
 25. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM (2018) Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 15(6): e1002584. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002584>
 26. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005, с.655-677.
 27. Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of arterial hypertension. In the book: Guide to arterial hypertension. Edited by Acad. E.I. Chazov, prof. I.E. Chazova. M.: Media Medica, 2005, pp. 655-677. (in Russ.)
 27. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.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., Shlyakhto E.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>]
 28. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cirkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The poly pill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1546–1553. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001390>
 29. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A poly pill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2071-2082. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021>
 30. Patel P, Ordunez P, DiPette D, et al. Improved blood pressure control to reduce cardiovascular disease morbidity and mortality: the standardized hypertension treatment and prevention project. *J Clin Hypertens*. 2016;18(12):1284-1294. <https://doi.org/10.1111/jch.12861>
 31. Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, Spannella F, Giulietti F. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022;13. <https://doi.org/10.1177/20406223221102754>
 32. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>
 33. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699-705. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.108769>
 34. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2005; 366: 895–906. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67185-1)
 35. Essa M, Ross JS, Dhruva S et al. Abstract 13591: Utilization and Spending on Fixed-Dose Combination Treatment for Hypertension in Medicare and Medicaid, 2016-2020. *Circulation*. 6 Nov 2023;148:A13591. https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl_1.13591
 36. Mahfoud F, Kieble M., Enners S et al. Use of fixed dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. *Clinical Research in Cardiology* (2023) 112:197–202. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-01993-5>
 37. Cicero AFG, Landolfo M, Borghi C. Are monotherapies still valuable to the treatment of hypertension? *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(13):1523-1526. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1770728>
 38. Cho HW, Kang SH, Kim CH. Medication persistence and adherence: A key approach to improve hypertension management. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(14):e17-e19. <https://doi.org/10.1177/2047487320905191>
 39. Shani M, Lustman A, Comaneshter D, Schonmann Y. Associations of Chronic Medication Adherence with Emergency Room Visits and Hospitalizations. *J Gen Intern Med*. 2022;37(5):1060-1064. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06864-9>
 40. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017;389(10073):1035-1042. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30260-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30260-X)
 41. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10305):1043-1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X)
 42. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточно-сибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2865>
 - [Grinstein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2865. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2865>]
 43. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
 44. Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept. *J Hypertens Suppl*. 2006;24(2):S17-S24. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220099.12154.c1>
 45. Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив. 2022;94(1):9–17. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>
 - [Aksenova AV, Oshepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):9–17. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>]
 46. Shantsila E, Koziel-Siolkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;7:CD003186. Published 2022 Jul 28. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003186.pub4>
 47. Wakai E, Ikemura K, Kato C, Okuda M. Effect of number of medications and complexity of regimens on medication adherence and blood pressure management in hospitalized patients with hypertension. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252944. Published 2021 Jun 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252944>
 48. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, Cappuccio FP, George S, Hinton T, Kapil V, Lenart J, Lobo MD, Martin U, Menon M, Nightingale A, Rylance PB, Webb DJ, Dasgupta I. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1165-1173. PMID: 32371807. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002398>
 49. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% [published correction appears in *BMJ*. 2003 Sep 13;327(7415):586] [published correction appears in *BMJ*. 2006 Sep;60(9):823]. *BMJ*. 2003;326(7404):1419. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419>
 50. Khan AA, Siddiqui SA, Yasmin F, et al. The Era of Polypills in the Management of Cardiovascular Diseases: Are We There Yet? *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101233. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101233>
 51. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
 52. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-1146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
 53. Coca A, Kreutz R, Manolis AJ, Mancia G. A practical approach to switch from a multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(10):1890-1898. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002464>
 54. Rao S, Jamal Siddiqi T, Khan MS, et al. Association of polypill therapy with cardiovascular outcomes, mortality, and adherence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;73:48-55. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.01.005>
 55. Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(4):579-587. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002294>