



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Полипилл: результаты применения в клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 16.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Внедрение в практику простых, алгоритмизированных и доступных подходов к менеджменту сердечно-сосудистых заболеваний на основе комплексной коррекции факторов риска является одной из ключевых задач клинической медицины и организации здравоохранения. Одним из таких перспективных подходов является концепция применения поликомпонентного лекарственного препарата мультитаргетного действия (полипилла) в качестве базисного средства сердечно-сосудистой профилактики. Широкое применение полипиллов сдерживается недостаточной информированностью и первичным скепсисом врачебного сообщества и организаторов здравоохранения, в особенности в странах и системах здравоохранения с недостаточной доступностью и опытом применения полипиллов. В данном практико-ориентированном обзоре представлены данные об опубликованном опыте применения в условиях, соответствующих или близких к реальной клинической практике, лекарственного препарата Эквамер, содержащего в одной лекарственной форме амлодипин, лизиноприл и розувастатин в различных вариантах дозировок. Накопленные объективные данные указывают на высокую антигипертензивную и гиполипидемическую эффективность полипилла Эквамер при благоприятном профиле безопасности и высокой степени приверженности рекомендованному лечению со стороны пациентов, что связано с хорошей переносимостью и удобством применения. Имеются данные о синергизме действия компонентов препарата Эквамер в отношении морфофункционального состояния сосудистого русла. Обеспечение систематической долгосрочной доставки в организм пациента необходимой дозы розувастатина является важнейшим преимуществом стратегии применения полипилла. Обосновано широкое применение полипилла состава «блокатор ренин-ангиотензиновой системы длительного действия + дигидропиридиновый антагонист кальция длительного действия + розувастатин» в качестве базового средства первичной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и легкой и умеренной гиперхолестеринемией при любом расчетном риске сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: комбинированные препараты, полипилл, фиксированные комбинации, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, дислипидемия, статины, рациональная фармакотерапия, реальная клиническая практика

Sergey A. Golubev
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Polypill: Clinical Usage Outcomes

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 16.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

Implementing in practice simple, algorithmic and accessible approaches to cardiovascular disease management based on a comprehensive correction of risk factors is one of key tasks for clinical medicine and healthcare. One of such promising approaches is the concept of using a multicomponent multitarget drug (polypill) as a basic means of cardiovascular prevention. The widespread use of polypills is hampered by lack of awareness and initial skepticism among medical community and healthcare providers, especially in countries and healthcare systems with limited availability and experience of polypills use. This practice-oriented review presents data on published experience of using the drug Ekvamer, containing amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in a single dosage form with various strengths, in conditions relevant or close to real clinical practice. Actual cumulative objective data indicate a high antihypertensive and hypolipidemic efficacy of Ekvamer polypills along with a favorable safety profile and a high degree of patients' compliance with the recommended treatment, which is associated with good tolerability and convenience of use. There is evidence of a synergistic effect of Ekvamer polypill components regarding the morphofunctional state of the vascular bed. Ensuring systematic long-term delivery of the required dose of rosuvastatin into patient's body is the most important advantage of polypill usage strategy. A wide use of the polypill containing a composition of long-acting renin-angiotensin system blocker + long-acting dihydropyridine calcium antagonist + rosuvastatin as a basic means of primary cardiovascular prevention in patients with mild to moderate arterial hypertension and mild to moderate hypercholesterolemia at any estimated cardiovascular risk is substantiated.

Keywords: combination drugs, polypill, fixed combinations, cardiovascular disease, arterial hypertension, dyslipidemia, statins, rational pharmacotherapy, real-world clinical practice

■ ВВЕДЕНИЕ

Концепция «полипилюли» (англ. polypill) в сердечно-сосудистой профилактике была впервые сформулирована в начале текущего столетия [1, 2]. Ее авторы логично полагали, что объединение в одной лекарственной форме средств воздействия на различные патологические процессы, приводящие к атеротромботическим клиническим осложнениям, может способствовать приверженности пациентов долгосрочному лечению и, следовательно, его эффективности. При этом предложения по составу такого многокомпонентного препарата разнонаправленного действия



были довольно разнообразными как по количеству, так и по составу компонентов. Очевидно, что составы полипиллов для первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики могут различаться, а непосредственная реализация идеи прямо зависит от возможностей фармацевтической индустрии. Однако следует отметить, что имеется консенсус специалистов касательно необходимости первоочередного включения в состав «кардиологической» полипилюли двух-трех антигипертензивных средств и статина [3].

Инновационная концепция полипилла вступила в противоречие с традиционным подходом в планировании и осуществлении профилактической фармакотерапии, подразумевавшим постепенное присоединение препаратов антигипертензивного и гиполипидемического действия при недостаточной эффективности используемого средства в максимальных дозах. Такая схема «позаппного раскошеления», выглядевшая на бумаге стройной и логичной, на практике наталкивалась на проблемы недостаточного рационального выбора компонентов терапии, недостаточно своевременного увеличения фармакологической активности, а главное – прогрессивно снижающейся со временем приверженности пациентов долгосрочной фармакотерапии, сводящей на нет все усилия лечащих врачей и системы здравоохранения [4, 5]. Интересно, что за прошедшие 20 лет этот подход в сфере контроля артериальной гипертензии (АГ) уже не рекомендуется современными клиническими руководствами, поскольку фиксированные комбинации малых и средних доз базовых антигипертензивных средств доказали свои клинические преимущества, в том числе при стартовой терапии [6].

Важным аспектом концепции полипилла является также идея универсального подхода к применению, которое не ограничивается пациентами лишь высокого и/или точно определенного сердечно-сосудистого риска или конкретными нозологиями. Этот подход опирается, в частности, на результаты крупного международного рандомизированного клинического исследования (РКИ) HOPE-3, в котором были изучены различные стратегии первичной профилактики (антигипертензивная терапия, статинотерапия или их сочетание) у мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет с наличием как минимум одного фактора сердечно-сосудистого риска, а также у женщин старше 60 лет с наличием как минимум двух таких факторов [7]. Оказалось, что у таких пациентов относительно невысокого сердечно-сосудистого риска, получавших комбинацию двух антигипертензивных средств (блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) кандесартан и тиазидный диуретик гидрохлортиазид) в сочетании со статином (розувастатин), наблюдалось максимальное улучшение сердечно-сосудистого прогноза – снижение на 38%, по сравнению с плацебо, частоты сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта [8]. При этом было установлено, что вклад в эти результаты терапии статином является наиболее значимым. К сожалению, на практике систематическое применение адекватных доз статинов является нерешенной проблемой, в основе которой лежат различные аспекты терапевтической инерции врачей и некомплаентности пациентов [9, 10].

В свое время в качестве аргументов против фиксированных комбинаций высказывались соображения о возможности роста нежелательных реакций, ограничении в маневре дозой и компонентами, фармацевтических сложностях создания лекарственной формы [11]. К счастью, современные достижения доказательной медицины,

равно как и фарминдустрии, позволяют успешно преодолевать эти возражения. Использование полипилюли, содержащей два препарата, снижающих артериальное давление, и статин для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), в настоящее время рекомендовано для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений действующими клиническими рекомендациями Европейского общества по АГ [6]. Однако внедрение в клиническую практику таких актуальных рекомендаций может сталкиваться с первичным скепсисом врачебного сообщества и организаторов здравоохранения, в особенности в странах и системах здравоохранения с недостаточной доступностью и опытом применения полипиллов. Поэтому знакомство с опубликованными научными данными о результатах использования поликомпонентных препаратов в условиях, соответствующих или близких к реальной клинической практике, представляет особый интерес.

Целью настоящего сообщения является анализ и обобщение опубликованных результатов клинического применения полипилла на примере поликомпонентного мультитаргетного лекарственного препарата Эквамер, содержащего в одной лекарственной форме амлодипин, лизиноприл и розувастатин в различных вариантах дозировок (5 мг + 10 мг + 10 мг; 5 мг + 10 мг + 20 мг; 10 мг + 20 мг + 10 мг; 10 мг + 20 мг + 20 мг соответственно). Эквамер зарегистрирован в Евразийском экономическом союзе и доступен к применению в широкой клинической практике, в частности в Российской Федерации с 2016 г., в Республике Беларусь – с 2024 г.

■ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНЫХ КОМБИНАЦИЙ КОМПОНЕНТОВ ПОЛИПИЛЛА

Проведено несколько клинических исследований по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии, включающей компоненты полипилла Эквамер. В них использовалась фиксированная антигипертензивная комбинация амлодипина и лизиноприла (лекарственный препарат Экватор) в сочетании с различными дозами розувастатина (лекарственный препарат Мертенил) [12, 13].

В крупном венгерском наблюдательном 6-месячном исследовании, включавшем 2452 пациентов с легкой или умеренной гипертензией и гиперхолестеринемией, имевших высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, было изучено влияние амлодипина-лизиноприла (5/10, 5/20 или 10/20 мг/сутки соответственно) плюс розувастатина (10 или 20 мг/сутки) на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) и ХС ЛПНП [12]. В исследование были включены как ранее не леченные пациенты (32%), так и получавшие антигипертензивную моно- (65%) или комбинированную терапию, однако без эффекта. Чуть менее половины (48%) получали ранее статины. Стартовая терапия фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл или перевод на нее определялись врачом, предпочтительной дозой для АГ I степени была 5/10 мг, для АГ II степени – 5/20 или 10/20 мг соответственно. Терапия розувастатином начиналась с дозы 10 или 20 мг/сут в соответствии со стратификацией риска: для группы очень высокого риска и/или пациентов, принимавших статины ранее, начальная доза составляла 20 мг/сут. Дозы повышались, если это было необходимо для достижения целевых значений АД или ХС ЛПНП, допускалось проведение необходимой сопутствующей терапии согласно действовавшим стандартам. Через 6 месяцев 91% из 2241 пациента, доступного для оценки, достигли целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.); целевые уровни



ХС ЛПНП <3, <2,5 и 1,8 ммоль/л были достигнуты у 67, 49 и 40% пациентов соответственно. Нежелательные явления (4,4%) были в основном легкими. Снижение АД и уровня ХС ЛПНП было одинаково выражено как у пациентов с сахарным диабетом второго (СД 2) типа, так и без него; как у пациентов, впервые начавших лечение, так и у пациентов, ранее принимавших лекарственные препараты. Выявлено существенное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), мочевой кислоты, глюкозы крови и микроальбуминурии к окончанию исследования. Авторы сделали заключение, что комбинация лизиноприла и амлодипина в сочетании с розувастатином хорошо переносилась и была эффективна у пациентов с легкой/умеренной гипертензией и гиперхолестеринемией. Заметим, что этот результат был продемонстрирован на большой когорте гетерогенных пациентов в условиях реальной клинической практики.

В Российской Федерации было проведено подобное исследование ТРИУМВИРАТ [13]. В данной открытой многоцентровой несравнительной программе продолжительностью 3 месяца принимали участие кардиологи и терапевты амбулаторного звена из 31 региона России. Пациентам с АГ различной степени тяжести, включенным в программу (1165 человек), по решению лечащего врача назначали фиксированную комбинацию амлодипин/лизиноприл 1 раз в сутки, утром, в одном из дозовых режимов: пациентам без предшествующего лечения или принимавшим ранее 1 препарат – доза 5/10 мг, принимавшим 2 препарата – доза 5/20 мг, и принимавшим 3 препарата – доза 10/20 мг; в последующем допускалась коррекция доз. Проводимая ранее недостаточно эффективная антигипертензивная терапия (85,9% пациентов) отменялась, за исключением β -адреноблокаторов в стандартной дозе у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС); другая необходимая фармакотерапия продолжалась. Пациентам, принимавшим или не принимавшим статины и имевшим повышенный (нецелевой) уровень ХС ЛПНП, назначали розувастатин в дозе (диапазон от 5 до 40 мг/сут), необходимой для достижения целевого уровня в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями, при условии нормального уровня трансаминаз в крови. Розувастатин был назначен в дозе 5 мг 20,4% пациентов, 10 мг – 48,6%, 20 мг – 23,9% и 40 мг – 7,1% пациентов, без последующей коррекции по соображениям эффективности. Интересно, что в отличие от обсуждавшейся выше венгерской популяции, частота применения статинов при включении в российское исследование составила лишь 0,17%, притом что при включении в программу 79% пациентов относились к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Через 3 месяца наблюдения САД статистически значительно снизилось со 165 до 130 мм рт. ст.; ДАД – с 97 до 80 мм рт. ст.; целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 80% пациентов. Терапия розувастатином продемонстрировала значимый и дозозависимый гиполипидемический эффект. В результате в относительно короткие сроки доля лиц с высоким и очень высоким риском снизилась и составила к концу наблюдения 67%. При этом терапия хорошо переносилась и была безопасна: по разным причинам выбыли из исследования только 30 (2,6%) человек, из них 9 – в связи с нежелательными явлениями. Таким образом, изученный в исследовании систематический подход к инициации терапии статином на фоне фиксированной двухкомпонентной антигипертензивной комбинации оказался применимым и полезным для достижения целей наблюдения и лечения.

Приведенные работы убедительно продемонстрировали целесообразность детального изучения терапевтических возможностей применения полипила,

содержащего амлодипин, лизиноприл и розувастатин в различных дозах, в условиях обычной клинической практики; основные результаты такого изучения рассмотрены ниже.

■ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИПИЛЛА

Резюме опубликованных данных по влиянию полипилла Эквамер на артериальное давление, оцененному в доступных наблюдательных исследованиях, представлено в табл. 1. Во всех работах осуществлялся перевод с того или иного варианта лечения (при его наличии исходно) на прием 1 полипилла. При переводе ранее недостаточно эффективно леченных (судя по исходным цифрам АД) пациентов на прием Эквамера отмечено значимое снижение цифр офисного АД и улучшение степени контроля АГ. Последний показатель демонстрировал тенденцию к улучшению при более продолжительных сроках наблюдения и лечения. В отличие от исследования «АлРОЗА» [14, 15], в котором пациенты исходно имели удовлетворительный контроль АД на моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также исследования Недогоды и соавт. [17, 18], в исследованиях «ФЕНОТИП-АГ» [16] и АНИЧКОВ [19] применялась стратегия титрования доз компонентов полипилла (замена полипилла) в процессе наблюдения при необходимости увеличения антигипертензивного эффекта. В работе Недогоды и соавт. для оценки эффекта использовалось также суточное мониторирование АД; было продемонстрировано, что перевод на полипилл амлодипин + лизиноприл + розувастатин позволяет статистически и клинически значимо снизить среднедневные САД на 16% и ДАД на 22%, средненочные САД на 15% и ДАД на 19% при уменьшении вариабельности АД [17, 18].

Таблица 1
Влияние применения полипилла Эквамер на артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией (по данным публикаций наблюдательных исследований)
Table 1
Polypill Ekvamer effect on blood pressure in patients with arterial hypertension and dyslipidemia (according to published observational studies)

Первый автор (год) [ссылка]	Количество пациентов [#]	Характеристика пациентов с АГ	Исходное офисное АД, мм рт. ст.	Срок наблюдения	Динамика офисного АД, мм рт. ст.
Агеев Ф.Т. (2018) [14, 15]	113	Старше 40 лет, с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (высокого риска)	127/79* Целевое АД** 68%	12 мес.	123/75* (-4/-4) Целевое АД** 100%
Савенков М.П. (2021) [16]	12 813	35–80 лет, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска	162/94 Целевое АД** 0%	12 нед.	128/78 (-34/-16) Целевое АД** 98/100%
Недогода С.В. (2018) [17, 18]	60	18–65 лет, леченные не менее 6 мес. двухкомпонентными фиксированными комбинациями	156/98	24 нед.	134/80 Целевое АД** 73%
Сергиенко И.В. (2019) [19]	311 (в группе полипилла 190)	Старше 18 лет, с уровнем ХС ≥7,5 ммоль/л и/или ХС ЛПНП ≥4,9 ммоль/л	152/88	12 мес.	132/76** Целевое АД** 84%**

Примечания: [#] завершивших исследование; ^{**} оценка у комплаентных пациентов; * медиана; ** <140/90 мм рт. ст. АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

■ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИПИЛЛА

Резюме опубликованных данных по влиянию полипилла Эквамер на показатели липидного обмена, оцененному в доступных наблюдательных исследованиях, представленных выше в контексте антигипертензивного эффекта, приведено в табл. 2. Можно сделать вывод, что в изученных популяциях пациентов с исходно низкой частотой применения статинов полипилл, содержащий розувастатин, демонстрирует снижение уровня ХС ЛПНП до –50% от исходного.

Исследование АНИЧКОВ [19] имело первичный фокус на включение пациентов с выраженными нарушениями липидного обмена (уровень общего холестерина (ХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л), а также довольно сложный дизайн. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия АГ. Лицам без АГ (390 пациентов) назначали розувастатин (Мертенил), при необходимости дозу титровали; пациенты с АГ (311 человек) были рандомизированы на группу, получавшую полипилл Эквамер, и группу, получавшую фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла (препарат Экватор) и розувастатин (препарат Мертенил), также с возможностью увеличения доз всех компонентов лечения. Кроме того, лицам с гипертриглицеридемией (21% пациентов) дополнительно назначался фенофибрат.

Таблица 2
Влияние применения полипилла Эквамер на липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией (по данным публикаций наблюдательных исследований)
Table 2
Polypill Ekvamer effect on lipid metabolism in patients with arterial hypertension and dyslipidemia (according to published observational studies data)

Первый автор (год) [ссылка]	Количество пациентов*	Наличие проявлений атеросклероза	Исходная частота применения статинов	Исходные показатели липидов	Срок наблюдения	Динамика показателей липидов
Агеев Ф.Т. (2018) [14, 15]	113	Пациенты с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий	19%	ХС ЛПНП 3,9 ммоль/л*	12 мес.	ХС ЛПНП 2,0 ммоль/л* (–1,9 ммоль/л)
Савенков М.П. (2021) [16]	12 813	Полиморбидные пациенты, у 70% – ХС >6 ммоль/л. ИБС – 43% пациентов	>50%	ХС 6,4 ммоль/л	12 нед.	ХС 4,5 ммоль/л (–1,9 ммоль/л)
Недогода С.В. (2018) [17, 18]	60	Скорость пульсовой волны >10 м/с	21%	ХС ЛПНП 4,1 ммоль/л	24 нед.	ХС ЛПНП 2,5 ммоль/л (–1,6 ммоль/л)
Сергиенко И.В. (2019) [19]	311 (в группе полипилла 190)	Старше 18 лет, с уровнем ХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л. Атеросклероз брахиоцефальных артерий – 79% пациентов	13%	ХС ЛПНП 5,7 ммоль/л*. Для группы с АГ данные не приведены	12 мес.	В подгруппе высокого риска ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л 18% пациентов**; в подгруппе очень высокого риска ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л 6% пациентов**

Примечания: * завершивших исследование; ** оценка у комплаентных пациентов; * для всей когорты исследования, включавшей лиц без артериальной гипертензии; * медиана. ХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

У комплаентных (соблюдавших схему лечения) пациентов из общей когорты исследования (590 из 702) снижение ХС составило 41%, ХС ЛПНП – 47%. Однако целевых уровней ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л и $<1,8$ ммоль/л (определенных в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска) достигли только 17% и 6% пациентов соответственно. Такой результат можно объяснить прежде всего весьма высоким исходным уровнем показателя ХС ЛПНП. Существенных различий в гиполипидемическом эффекте между тремя группами не было отмечено, хотя в цифровом выражении наилучший результат по достижению целевого уровня ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л был достигнут в группе применения полипилла. При этом в остальных группах допускалось увеличение дозы розувастатина до 40 мг/сут, в то время как к концу наблюдения полипилл с содержанием розувастатина 20 мг принимали лишь 31% пациентов.

■ ВЛИЯНИЕ ПОЛИПИЛЛА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ

Скорость пульсовой волны как мера эластичности крупных артерий является признанным фактором сердечно-сосудистого риска, в связи с чем ее определение в клинической практике и коррекция представляют особый интерес [6]. Можно полагать, что остаточный сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ при удовлетворительном контроле АД может быть дополнительно снижен коррекцией дислипидемии и жесткости сосудистой стенки. В исследовании «АлРОЗА» [14, 15] был изучен перевод пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска (с атеросклерозом брахиоцефальных артерий) и недостаточным применением статинов с различных вариантов эффективной антигипертензивной терапии на полипилл Эквамер в дозах 5 мг / 10 мг / 10 мг (43% пациентов) или 5 мг / 10 мг / 20 мг (57% пациентов) по усмотрению лечащего врача. Кроме контроля АД и уровня ХС ЛПНП (табл. 1 и 2), всем пациентам исходно и спустя 12 месяцев проводилась аппланационная тонометрия для определения параметров центрального АД и скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте сосудистого русла (СПВкф) (прибор Sphygmocor, AtcorMedical, Австралия). Независимо от характера предшествовавшей антигипертензивной терапии (монотерапия блокатором РАС, его сочетание с диуретиком или антагонистом кальция) наблюдалось дополнительное и безопасное снижение как центрального, так и периферического АД, а также СПВкф (с 11 до 9 м/с).

Аналогичные данные были получены в исследовании Недогоды и соавт. [17, 18] с использованием той же методики оценки параметров жесткости артериального русла на контингенте пациентов с АГ, получавших предшествующую комбинированную фармакотерапию продолжительностью не менее 6 мес. Исходно контроль АД был недостаточным, лишь каждый пятый пациент получал статины. Помимо позитивного влияния на АД и ХС ЛПНП (табл. 1 и 2), после перевода пациентов на полипилл амлодипин + лизиноприл + розувастатин отмечено статистически значимое снижение СПВкф на 15%, индекса аугментации на 14% и центрального САД на 8%, что, по расчетам авторов, позволило снизить сосудистый возраст на 10%.

Федоришина и соавт. [20] провели долгосрочное РКИ по оценке динамики показателей сосудистого ремоделирования у 75 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при добавлении розувастатина 20 мг к фиксированной комбинации амлодипин + лизиноприл в стартовой дозе 5/10 мг/сут, с ее увеличением при необходимости.



Период наблюдения составил 52 недели. Добавление розувастатина к фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла сопровождалось более выраженным снижением АД (что отражалось в большей частоте достижения целевого уровня офисного АД), а также показателей эластичности сосудов (индекс аугментации, уменьшение каротидно-феморальной и каротидно-радиальной СПВ) на фоне значимого снижения толщины комплекса интима-медиа и высоты бляшки по данным ультразвукового исследования сонных артерий в группе с включением розувастатина в программу лечения. Авторы не выявили различий между группами по влиянию на показатели теста с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что розувастатин, с одной стороны, и амлодипин в сочетании с лизиноприлом – с другой, проявляют синергизм в отношении влияния на морфофункциональные характеристики крупных сосудов как в условиях РКИ, так и в наблюдательных исследованиях клинической практики. Этот факт может объяснять потенцирование антигипертензивного эффекта в процессе долгосрочного применения полипилла.

■ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИПИЛЛА

Помимо оценки показателей липидного обмена, в ряде исследований изучались характеристики иных метаболических процессов при применении полипилла. Прежде всего следует отметить, что указания на то, что фармакотерапия с использованием полипилла приводила к отрицательной динамике показателей углеводного обмена, в доступной литературе отсутствуют. Так, в наиболее крупном исследовании «ФЕНОТИП-АГ», включавшем 12 813 пациентов, статистически значимой динамики гликемии в процессе лечения не отмечено [16].

В исследовании Недогоды и соавт. [17, 18] изучили динамику инсулинорезистентности с использованием расчетного индекса НОМА на основе измерения уровней глюкозы и инсулина в плазме крови натощак. Перевод пациентов на полипилл Эквамер сопровождался улучшением показателей углеводного обмена: статистически значимым снижением уровня инсулина на 11% и индекса НОМА на 23%. Авторы заключили, что «использование розувастатина в комбинации с лизиноприлом и амлодипином сопровождалось уменьшением инсулинорезистентности и положительным влиянием на углеводный обмен, что снимает все вопросы о диабетогенном потенциале статинов при их использовании в таком варианте терапии» [18]. В том же исследовании было выявлено положительное влияние полипилла на баланс адипокинов – гормонов жировой ткани: средний уровень лептина стал ниже на 11%, уровень адипонектина вырос на 10% [17, 18].

Маркелова [21] провела наблюдение в условиях территориальной поликлиники за 125 пациентами с АГ и метаболическим синдромом в возрасте 60–74 лет в процессе применения препарата Эквамер в течение 6 месяцев. Первое исследование такого контингента в амбулаторной клинической практике продемонстрировало достижение целевых параметров АД у 82% пациентов; значимое снижение среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД, нормализацию липидного обмена. Препарат не влиял на активность аланин- и аспартатаминотрансферазы, уровень мочевины. Автор заключил, что полипилл Эквамер может способствовать замедлению прогрессирования метаболического синдрома у пожилых пациентов с АГ, что позволит улучшить долгосрочную результативность фармакотерапии.

■ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПИЛЛА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Исследовательская группа под руководством проф. Недогоды провела наблюдение за 30 пациентами молодого возраста (средний возраст 35 лет) и с избыточной массой тела (индекс массы тела 30 кг/м^2), имевших легкую или умеренную АГ и перенесших в недавнем анамнезе тяжелую новую коронавирусную инфекцию с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии. У трети пациентов АГ имела место до COVID-19, на момент начала наблюдения пациенты не лечились или лечились недостаточно эффективно. До коронавирусной инфекции, в отличие от момента начала наблюдения, гиперлипидемия не была выявлена ни у одного пациента. Всем участникам исследования был назначен полипилл, содержащий 5 мг амлодипина, 10 мг лизиноприла и 10 мг розувастатина. Через 12 недель терапии целевого уровня АД и липидов достигли 8 из 10 пациентов, значительно улучшились показатели суточного мониторинга АД. При этом отмечалась положительная динамика параметров эластичности сосудов: СПВкф снизилась с 12 до 9 м/с. Наблюдалось также снижение уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка, ферритина) и коагуляционной активности крови (фибриногена, D-димера) [22].

Золотовская и соавт. [23] наблюдали 126 пациентов с АГ и дислипидемией, перенесших COVID-19, медиана возраста составила 60 лет, 64 пациентам был назначен Эквамер, остальные 62 пациента продолжили предшествующее медикаментозное лечение. Показатели липидного обмена и АД в начале наблюдения значительно не различались в обеих группах. Через 24 недели наблюдения в группе полипилла отмечено снижение по сравнению с исходными значениями САД (на 10%) и ДАД (на 12%) против 4% и 6% соответственно в группе «обычной» терапии ($p < 0,05$). Снижение уровня ХС через 24 недели составило 15% против 11%; ХС ЛПНП – 31% против 10% соответственно ($p < 0,05$), при более выраженной положительной динамике уровня СРБ в группе полипилла.

Таким образом, факт перенесенной новой коронавирусной инфекции не компрометирует положительные эффекты полипилла, продемонстрированные на группах пациентов без данногоотягощающего анамнез фактора. Наоборот, можно полагать, что активное применение полипилла в этой ситуации позволяет оказать более выраженное положительное влияние на гемодинамику, липидный профиль и маркеры воспаления по сравнению с традиционным подходом.

■ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПИЛЛА

Резюме параметров безопасности лечения с использованием полипилла Эквамер, содержащихся в доступных публикациях по опыту применения препарата, представлено в табл. 3.

В целом выявленные нежелательные явления, их тяжесть и частота не отличались от аналогичных данных, свойственных отдельным компонентам полипилла. В крупной наблюдательной программе «ФЕНОТИП-АГ» [16] наиболее частыми нежелательными явлениями, не потребовавшими, однако, отмены препарата, были периферические отеки / пастозность (0,63% пациентов на визите 2 и 0,32% пациентов на завершающем визите 3) и сухой кашель (0,09% пациентов на визите 2 и 0,02% пациентов на визите 3); то есть переносимость фармакотерапии с использованием полипилла улучшалась с течением времени.

Таблица 3
Профиль безопасности полипилла Эквамер и степень приверженности пациентов наблюдению (по данным публикаций наблюдательных исследований)
Table 3
Polypill Equamer safety profile and degrees of patients' compliance to follow-up (based on published observational studies)

Первый автор (год) [ссылка]	Количество пациентов, включенных в исследование	Количество пациентов, завершивших исследование	Общая частота нежелательных явлений	Частота нежелательных реакций, потребовавших отмены препарата
Агеев Ф.Т. (2018) [14, 15]	120	113 (94,2%)	НД	5,8%
Савенков М.П. (2021) [16]	13 037	12 813 [#] (98,3%)	0,63% (визит 2) 0,32% (визит 3)	0%
Сергиенко И.В. (2019) [19]	190*	190 (100%)	НД	НД
Маркелова Е.А. (2020) [21]	125	НД	8%	НД

Примечания: [#] число валидных протоколов; * группа полипилла; НД – нет данных.

Необходимость отмены лечения в связи с нежелательными реакциями возникала редко. Так, в исследовании «АлРОЗА» из 120 пациентов до конца наблюдения дошли 113; 7 пациентов прервали лечение по причине возникновения нежелательных реакций: из-за отеков нижних конечностей – 4, сухого кашля – 2, мышечных болей – 1 [14].

О проблемах персистенции или усугубления нежелательной симптоматики, несмотря на отмену препарата, в доступных публикациях не сообщалось. Следует отметить, что в обсуждаемых наблюдательных программах пациенты приобретали препарат Эквамер самостоятельно. При этом приверженность программам наблюдения с использованием полипилла у пациентов была высокой, чему очевидно способствовала хорошая переносимость фармакотерапии. На этом фоне особняком стоит группа пациентов с дислипидемией без АГ исследования АНИЧКОВ, леченная монотерапией розувастатином: из 390 пациентов, которым была назначена такая терапия, 42 пациента были исключены из анализа по причине потери контакта, притом что в группе полипилла (также содержащей розувастатин) таких потерь не наблюдалось вовсе: все 190 пациентов были прослежены до окончания срока наблюдения, составлявшего 12 месяцев.

■ **СТЕПЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИЕМУ ПОЛИПИЛЛА**

Первоочередным очевидным преимуществом полипилла является удобство применения одного препарата в сутки вместо трех, что должно прямо и положительно сказываться на степени приверженности пациентов рекомендованной схеме фармакотерапии, особенно в долгосрочной перспективе. Это нашло подтверждение в многочисленных РКИ и их систематических обзорах и метаанализах [24–29]. Важно, что результаты анализа обычной клинической практики свидетельствуют о том же. В исследовании АНИЧКОВ [19] одновременно наблюдали группу пациентов, леченных

розувастатином; группу пациентов, леченных полипиллом Эквамер, и группу пациентов, леченных фиксированной комбинацией амлодипин + лизиноприл в сочетании с розувастатином в виде свободной комбинации. На каждом визите проводили опрос пациентов на предмет соблюдения схемы приема препаратов (самостоятельное изменение дозировки или кратности приема, отмена приема); при выявлении данных фактов пациента относили к некомплаентным. Оказалось, что из лиц, контакт с которыми был сохранен до конца исследования, в группе монотерапии розувастатином комплаентность составила, по данным авторов, 91,7%; в группе полипилла (1 капсула в сутки) – 90,5%; в группе фиксированной антигипертензивной комбинации и розувастатина (2 таблетки в сутки) – 81,8%, что статистически значимо ниже, чем в других группах с приемом медикамента 1 раз в сутки.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В русскоязычной научной литературе имеется достаточно большой массив данных (суммарно 13 457 пациентов), отражающих результаты различных режимов наблюдения и лечения с использованием полипилла Эквамер. Данный новый лекарственный препарат демонстрирует на изученных контингентах пациентов в условиях, близких к широкой (рутинной) клинической практике, выраженную эффективность в отношении коррекции АД и дислипидемии, благоприятный профиль безопасности и высокую степень приверженности рекомендованному лечению со стороны пациентов, связанную с хорошей переносимостью и удобством применения.

Ключевой инновацией в новой медицинской технологии полипиллов в настоящее время является включение в их состав статина. Почему это практически важно? У каждого препарата (как и у каждого человека) своя судьба. На наш взгляд, судьба статинов – Золушки в семье сердечно-сосудистых средств – сложилась не самым удачным образом: при их доказанной высокой клинической эффективности, хорошей переносимости и доступности не исчезают психологические барьеры в оценке и назначении этих препаратов врачами [9, 10]. Циркулируют предубеждения в отношении гепатотоксичности и иных неблагоприятных воздействий статинов, долгосрочная приверженность их применению у пациентов остается удручающе низкой, что продемонстрировали характеристики пациентов при включении в представленные в данном обзоре исследования. В то же время наличие мощного, хорошо изученного и известного статина – розувастатина – в состав полипилла может явиться кардинально новым решением этих проблем, позволив переключиться с бесплодных или вредных дискуссий на более активную коррекцию сердечно-сосудистого прогноза в обычной клинической практике [3]. Надежная доставка в организм пациента необходимой дозы розувастатина обеспечивает выраженное гиполипидемическое действие и проявление плеiotропных эффектов статинотерапии, что наблюдалось в представленных выше работах.

Важным является вклад в результат лечения и антигипертензивных компонентов полипилла. Хотя в мире разработаны и изучаются различные составы полипиллов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф [30], комбинация «блокатор РАС длительного действия + дигидропиридиновый антагонист кальция длительного действия» является предпочтительной для решения задач первичной профилактики атеросклеротических осложнений и демонстрирует выраженную синергию в этом отношении со статином [31]. Собственно, полипилл такого



состава является наиболее эффективным инструментом практической реализации клинических возможностей, продемонстрированных в контролируемых условиях в исследовательской программе ASCOT [32–34].

В приведенных наблюдательных исследованиях изучались прежде всего пациенты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что определялось, помимо уровней АД и дислипидемии, признаками атеросклеротического поражения сосудов. Однако некорректно было бы считать условием применения полипилла наличие у пациента высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и/или необходимость точного расчета такого риска. При этом следует понимать, что при выраженном повышении атерогенных фракций липидного спектра и/или АД возможностей полипилла может не хватить, что потребует иных стратегий комбинированной терапии. Как было показано, полипилл Эквамер эффективно работает при мягкой и умеренной АГ в сочетании с гиперхолестеринемией легкой и умеренной степени, значимо снижая тем самым повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, что и должно найти широкое практическое применение.

Важным фактором, предопределяющим получение максимального лечебного эффекта, является возможность и необходимость своевременного маневра дозами с использованием полипилов с разной дозировкой компонентов. В обсуждаемых исследованиях оценивались различные схемы дозирования вариантов препарата Эквамер в зависимости от характеристик пациентов, предшествующего опыта их лечения и особенностей протокола исследования. Внимательный практикующий врач может взять на вооружение эти успешно апробированные подходы. Известна проблема терапевтической инерции в отношении эскалации доз и компонентов лечения АГ [35]. В рутинной клинической практике можно ожидать как более динамичного титрования доз лекарственных средств в составе полипилла, так и проявлений той же терапевтической инерции с задержкой замены одной полипилюли на другую. Реальную картину может прояснить расширение практики применения полипилов с ее анализом в рамках регистров пациентов и фармакоэпидемиологических исследований. В обучение врачей первичного звена следует включать рассмотрение вопросов стратегии и тактики применения полипилов, в том числе алгоритмов повышения или снижения доз их компонентов в зависимости от ответа конкретного пациента на лечение. В целом эмпирический выбор полипилла амлодипин + лизиноприл + розувастатин с реализацией возможности маневра дозами компонентов в условиях обычной амбулаторной клинической практики демонстрирует более выраженную эффективность, чем традиционный выбор препаратов и их доз.

Наблюдательные исследования имеют известные ограничения, в частности в связи с невозможностью учета всех кофакторов, которые могут влиять на результаты наблюдения и лечения [36]. Следует тем не менее отметить, что именно объективно документированный в обычном лечебном процессе результат применения лекарственного препарата является конечной целью и мерой его эффективности и безопасности, то есть полезности. Исследования реальной клинической практики предоставляют нам информацию о реальном состоянии дел при оказании медицинской помощи, а также о «поведении» лекарственных технологий в типичных условиях полиморбидности, полипрагмазии и принятия решений практикующими врачами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция полипилла в ее современном понимании в настоящее время отвечает как требованиям экспертного сообщества, так и чаяниям врачей и их пациентов о простых и эффективных способах и алгоритмах лечения. Действенность, безопасность, экономическая и организационная привлекательность для клинической практики технологии полипилла остается предметом интенсивных научно-практических исследований. Мы вступаем в новую эпоху амбулаторного лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии, когда в основе схемы долгосрочной фармакотерапии, определяемой врачом общей практики, будет лежать 1 (один) базовый поликомпонентный лекарственный препарат с однократным приемом в сутки, к которому при необходимости могут быть добавлены иные медикаменты. Такой подход уже сегодня может быть реализован в широкой клинической практике с использованием полипилла Эквамер. Его внедрение не обещает сиюминутной выгоды, но позволяет при систематическом применении более успешно решать важнейшую стратегическую задачу – проводить комплексную коррекцию факторов риска и тем самым предотвращать распространенные клинически и демографически значимые сердечно-сосудистые осложнения. Необходимы организационно-управленческие решения по пропаганде концепции полипилла и активному внедрению этих поликомпонентных мультитаргетных лекарственных форм для преодоления разрыва между научными достижениями и реальной клинической практикой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO – Wellcome Trust meeting on secondary prevention, World Health Organization & Wellcome Trust (London 2002). *Secondary prevention of noncommunicable diseases in low-and middle-income countries through community-based and health service interventions: World Health Organization – Wellcome Trust meeting report*, 1–3 August 2001.
2. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419–1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419
3. Golubev S. Polypill: concept evolution, clinical relevance, and practical opportunities. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(3):414–425. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2023.15.3.013
4. Mendis S., Graham I., Narula J. Addressing the global burden of cardiovascular diseases; need for scalable and sustainable frameworks. *Glob Heart*. 2022;17(1):48. doi: 10.5334/gh.1139
5. Cohn J., Bygrave H., Roberts T., Khan T., Ojji D., Ordunez P. Addressing failures in achieving hypertension control in low- and middle income settings through simplified treatment algorithms. *Global Heart*. 2022;17(1):28. doi: 10.5334/gh.1082
6. 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
7. Lonn E.M., Bosch J., López-Jaramillo P., et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1600175
8. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177
9. Reynolds T.M., Pottle A., Quoraishi S.H. Current perspectives on the attainment of lipid modification goals relating to the use of statins and ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease in the United Kingdom. *Vascular Health and Risk Management*. 2021;17:227–237. doi: 10.2147/VHRM.S269879
10. The concept of a multicomponent drug (Prolipill) in the strategy of secondary prevention of cardiovascular complications. Part 1. The main barriers that complicate the activity of a practitioner in the implementation of a rational scheme of pharmacotherapy as the basis of secondary prevention. *Meditsinskie novosti*. 2019;4:49–55. (in Russian)
11. Sleight P., Pouleur H., Zannadet F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J*. 2006;27:1651–1656. doi: 10.1093/eurheartj/ehi841
12. Konyi A., Sarszegi 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(4):355–64. doi: 10.2217/ce-2016-0003
13. Karpov Yu., Ljalina S. Study TRIUMVIRATE: Reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologiya*. 2015;9:10–5. (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2015.9.10-15
14. Blankova Z., Aslanyan N. Influence of combination therapy on the condition of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51–5. (in Russian). doi: 10.26442/2075-082X_14.2.51-55
15. Ageev F., Blankova Z., Samsonova N. The effect of changing of conventional antihypertensive therapy to a triple fixed combination therapy with rosuvastatin in high cardiovascular risk patients. *Kardiologiya*. 2018;58(53):46–54. (in Russian). doi: 10.18087/cardio.2470

16. Savenkov M., Ivanov S., Borschevskaya M., et al. Epidemiological observational study on the assessment of the comorbidity and the efficacy of the treatment of hypertensive patients with single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin «PHENOTYPE-AG». *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):528–536. (in Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2021-08-14
17. Nedogoda S., Chumachek E., Ledyayeva A., et al. Improvement in blood pressure control, organ protection and correction of metabolic disorders in patients with arterial hypertension when switching from dual combinations, including a diuretic, to a combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):24–31. (in Russian). doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.24-31
18. Nedogoda S., Chumachek E., Ledyayeva A., et al. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(156):49–55. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-49-5514
19. Sergienko I., Ansheles A., Drapkina O., et al. The ANICHKOV study: the effect of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in high and very high risk patients. *Ter Arkhiv*. 2019;91(4):90–8. (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.04.000104
20. Fedorishina O., Protasov K., Torunova A. Drug correction of vascular remodeling in patients with hypertension: results of 52-week prospective study ARTERIA-AG. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):213–220. (in Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2020-04-08
21. Markelova E. New three-part fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in the treatment of elderly patients with metabolic syndrome and arterial hypertension and its safety. *Current problems of health care and medical statistics*. 2020;1:44–52. (in Russian). doi: 10.24411/2312-2935-2019-100108
22. Nedogoda S., Ledyayeva A., Chumachek E., et al. Optimization of blood pressure control, organoprotection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension after a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4766. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2
23. Zolotovskaya I., Kuzmin V., Rubanenko O., et al. Lipid profile of patients with arterial hypertension who underwent COVID-19: possibilities of drug therapy/ LEADER. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):282–288. (in Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2022-06-08
24. Wei Q., Zhou J., Li H., et al. Medication adherence with fixed-dose versus free-equivalent combination therapies: Systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1156081. doi: 10.3389/fphar.2023.1156081
25. Hennawi H.A., Ashraf M.T., Zohaib M., et al. Polypill Therapy in Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101735. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101735
26. Memon R.A., Bai B.R., Simran F., et al. Effect of the Polypill on Adherence and Prevention of Cardiovascular Diseases in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2023;15(1):e34134. doi: 10.7759/cureus.34134
27. Mohamed M.M.G., Osman M., Kheiri B., et al. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2022;360:91–98. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.085
28. Abushouk A.I., Sayed A., Munir M., et al. Fixed-Dose Combination (Polypill) for Cardiovascular Disease Prevention: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2022;63(3):440–449. doi: 10.1016/j.amepre.2022.03.027
29. Weisser B., Predel H-G., Gillissen A., et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):157–164. doi: 10.1007/s40292-020-00370-5
30. Coca A., Castellano J.M., Camafort M., Fuster V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(3):16460. doi: 10.20452/pamw.16460
31. Chow C.K., Meng Q. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(10):602–611. doi: 10.1038/s41569-019-0209-y
32. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
33. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
34. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
35. Rea F., Corrao G., Merlino L., et al. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. Evidence from a large population-based cohort. *Hypertension*. 2018;72:846–853. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308
36. Simon G.E., Bindman A.B., Dreyer N.A., et al. When can we trust real-world data to evaluate new medical treatments? *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111:24–29. doi: 10.1002/cpt.2252