



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Полипилл: эволюция концепции, клиническая значимость, практические возможности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.05.2023

Принята: 05.06.2023

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

Пандемия сердечно-сосудистых заболеваний остается ведущей проблемой систем здравоохранения во всем мире. Разработка и внедрение простых, алгоритмизированных и доступных подходов менеджмента сердечно-сосудистых заболеваний на основе комплексной коррекции факторов риска является одной из ключевых задач клинической медицины и организации здравоохранения. Одним из перспективных подходов является концепция применения поликомпонентной таблетки (полипилла) в качестве базисного средства сердечно-сосудистой профилактики. В данном практико-ориентированном обзоре представлены данные о появлении и эволюции концепции полипилл, приведены результаты клинического изучения и дифференцированного применения фиксированных комбинаций двух и трех базисных антигипертензивных средств, обсуждены перспективы применения полипиллов, содержащих статины. Накопленные к настоящему времени объективные данные указывают на высокую эффективность и безопасность современных поликомпонентных лекарственных препаратов для коррекции сердечно-сосудистого прогноза. Предложены рабочие алгоритмы дифференцированного выбора политаблетки для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений с учетом фенотипа пациента и профиля факторов риска. Представлен прогноз дальнейшей эволюции состава полипиллов на ближайшую перспективу.

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

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

Polypill: Concept Evolution, Clinical Relevance, and Practical Opportunities

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.05.2023

Accepted: 05.06.2023

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

The cardiovascular disease pandemic remains a leading public health challenge worldwide. Elaborating and implementing simple, algorithmic and affordable approaches to cardiovascular disease management based on a comprehensive correction of risk factors have become one of the key tasks of clinical medicine and public health management. One of the promising approaches is the concept of using a multicomponent tablet (polypill) as a basic means of cardiovascular prevention. This practice-oriented review presents data on the emergence and evolution of the polypill concept, provides the results of clinical study and differentiated use of fixed combinations of two and three baseline antihypertensive agents, and discusses prospects of statin-containing polypills. The objective data accumulated to date indicate high efficacy and safety of modern multicomponent drugs in correcting cardiovascular prognosis. Working algorithms for differentiated choice of a polypill for primary prevention of cardiovascular complications taking into account patient phenotype and risk factor profile are proposed. A forecast for further evolution of polypills composition in the near future is presented.

Keywords: combination drugs, polypill, fixed combinations, cardiovascular disease, arterial hypertension, statins, rational pharmacotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Комбинированное применение лекарств востребовано в медицинской практике с древнейших времен. Оно может быть обосновано как необходимостью более эффективного лечебного воздействия на определенный патологический процесс (заболевание), так и потребностью лечения нескольких заболеваний у одного пациента. С середины прошлого века фармацевтической индустрией предпринимаются усилия по созданию современных лекарственных форм, содержащих в своем составе два и более лекарственных вещества. Комбинированные лекарственные препараты находят свое применение при лечении различных острых и хронических состояний: инфекционных процессов, иммуновоспалительной патологии, онкологических заболеваний, синдрома бронхиальной обструкции, болевого синдрома и других.

Пандемия сердечно-сосудистых заболеваний остается ведущей проблемой систем здравоохранения во всем мире. Несмотря на определенные успехи современных медицинских технологий (появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов, бурное развитие высокотратных инвазивных вмешательств на сосудистом

русле и сердце и других), интегральный результат их влияния на популяционное здоровье по-прежнему оставляет желать лучшего [1]. Этот вывод актуален как для развитых, так и для развивающихся стран, причем эксперты не устают подчеркивать важность проблемы неодинакового доступа различных социальных групп пациентов к медицинским технологиям снижения сердечно-сосудистого риска.

На рубеже веков стало понятно, что многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых катастроф взаимодействуют между собой, что многократно усиливает конечное негативное влияние на прогноз пациента [2]. Выявление (стратификация) и коррекция сердечно-сосудистых рисков у конкретного пациента – важная задача, требующая, однако, тесного и долгосрочного взаимодействия всех участников процесса: самого пациента, лечащего врача (врача общей практики) и прочих врачей-консультантов, различных компонентов системы здравоохранения. Потребность комплексного влияния на различные факторы риска и патологические процессы при сердечно-сосудистых нарушениях приводит к множественным лекарственным назначениям в виде таблеток (капсул), что ложится дополнительным бременем на всех участников лечебного процесса. Разработка и внедрение простых, алгоритмизированных и доступных подходов менеджмента сердечно-сосудистых заболеваний является одной из ключевых задач клинической медицины и организации здравоохранения [3].

■ ПОЛИПИЛЛ: РОЖДЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ

К началу XXI в. идея «одной политаблетки», или «полипилюли», как средства повышения эффективности лечения распространенной хронической сердечно-сосудистой патологии витала в воздухе. В 2001 г. в материалах одного из совещаний экспертов под эгидой ВОЗ была выдвинута идея разработки комбинированной таблетки (англ. *single pill*) для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, содержащей аспирин, бета-блокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и статин [4]. Однако наибольший резонанс вызвала статья, опубликованная N. Wald и M. Law в Британском медицинском журнале в 2003 г. [5]. Авторы этой провокационной публикации предложили разработать 6-компонентную таблетку (англ. *polypill*), содержащую три антигипертензивных средства в половинной дозе, статин, фолиевую кислоту и ацетилсалициловую кислоту в антиагрегантной дозе. По их оценкам, широкое (недифференцированное) применение такой «полипилюли» пациентами старше 55 лет способно снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний в популяции более чем на 80%. Поскольку применение такого полипилла не предполагало индивидуальной оценки сердечно-сосудистого риска, равно как и дифференцированной оценки клинических показателей, авторы назвали предложенный ими подход «вакцинальным» (по аналогии со стандартной практикой вакцинации широких слоев населения). Эксперты встретили эту креативную идею неоднозначно. Предложение универсального применения полипилл не на основе, а вместо индивидуальной диагностики и выбора программы лечения (что могло выглядеть заманчиво для стран с существенными проблемами в доступе к первичной медицинской помощи) было отвергнуто как нереалистичное и малодоказательное. В целом позитивно были оценены такие достоинства выдвинутой концепции, как потенциал снижения сердечно-сосудистой заболеваемости благодаря улучшению приверженности лечению (прежде всего за счет снижения количества приемов лекарств) и снижению



стоимости / повышению доступности лечения. В то же время были отмечены и потенциальные проблемы: возможность роста нежелательных реакций, ограничения в маневре дозой и компонентами, фармацевтические сложности создания лекарственной формы [6]. К счастью, современные достижения фарминдустрии позволяют успешно преодолевать эти проблемы при условии соблюдения принципов клинической фармакологии и учета данных доказательной медицины, рассматриваемых ниже. В конечном счете идея объединить в одной таблетке (капсуле) средства для коррекции различных факторов риска, снизить количество принимаемых таблеток, повысить приверженность пациентов к долгосрочному профилактическому лечению и тем самым способствовать повышению его эффективности вызвала позитивный отклик по всему миру [7].

Любая логичная и даже очевидная идея или гипотеза нуждается в проверке, что в современной медицине осуществляется с использованием инструментов доказательной медицины. Обобщение данных применения различных полипиллов в условиях рандомизированных клинических исследований (РКИ) недвусмысленно указывает на значимое улучшение показателей приверженности лечению, что, однако, не всегда трансформируется в улучшение его эффективности, прежде всего в части демонстрации влияния на конечные клинические исходы [8–13]. Такое расхождение легко объяснимо различным составом изученных полипиллов и их применением в различных популяциях при различных сроках наблюдения.

Таким образом, дальнейший прогресс медицинской технологии применения поликомпонентных препаратов заключается в дифференцированном выборе и оценке их компонентов для лечения различных фенотипов пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском. Важными условиями возможности реализации такого подхода являются разработка, регистрация и наличие на фармацевтическом рынке поликомпонентных пероральных лекарственных форм различного состава и дозировок, к чему фармацевтическая индустрия в настоящее время готова.

■ УСПЕХИ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При лечении неинфекционной хронической сердечно-сосудистой патологии имеются несколько ниш для первоочередного внедрения готовых комбинаций: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет второго типа. Драйвером внедрения готовых комбинированных лекарственных форм в амбулаторную практику явилась потребность повышения эффективности лечения АГ, благо в этой области был накоплен определенный опыт еще со времен Адельфана.

Известно, что высокое артериальное давление (АД) является самой распространенной сердечно-сосудистой патологией во всем мире и одновременно главным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14]. Мета-анализ данных, полученных в РКИ, указывает, что широкое применение медикаментозной коррекции АД в популяции может существенно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [15]. Тем не менее не исчезает обеспокоенность экспертов тем фактом, что продемонстрированные в РКИ возможности антигипертензивной фармакотерапии не реализуются в полной мере в повседневной клинической практике, а степень индивидуального и популяционного контроля АД все еще далека от оптимальной и весьма различается по всему миру [16]. В качестве одной из

основных причин неэффективности лечения отмечаются недостаточно рациональные программы лечения, а также дефекты реализации избранной стратегии и тактики фармакотерапии на практике [17].

Рациональная фармакотерапия является наиболее мощным инструментом медицинской помощи по влиянию на заболеваемость и смертность населения от терапевтической и иной патологии. К сожалению, реализация ее принципов в клинической практике сопряжена с рядом существенных объективных и субъективных трудностей. Среди них ведущую роль играют недостаточно рациональный выбор компонентов и дозовых режимов медикаментозного вмешательства врачом, а также низкая степень приверженности долгосрочной фармакотерапии у пациента [18]. Предложен ряд путей коррекции приверженности лечению, однако систематические обзоры результатов применения подобных вмешательств продемонстрировали их низкую эффективность и/или сложность применения в обычной терапевтической практике [19, 20]. Более того, усилия по более полной реализации неоптимальных программ фармакотерапии АГ могут приводить к негативным результатам: повышению финансовых и трудовых затрат при отсутствии улучшения контроля АД [21].

К счастью, был предложен оригинальный и простой подход к преодолению как терапевтической инерции врачей, так и нерационального поведения пациентов: создание и внедрение в клиническую практику поликомпонентных антигипертензивных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций). Именно в этой области отмечается наибольший прогресс, в том числе в Беларуси.

Нами ранее был представлен подробный анализ вопросов выбора оптимальных компонентов для фиксированных комбинаций базисных антигипертензивных средств с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины [22]. Оптимальными компонентами антигипертензивных фиксированных комбинаций являются средства, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) – ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА); антагонисты кальция (АК) пролонгированного действия, а также тиазидные (тиазидоподобные) диуретики [23].

Важным является вопрос выбора оптимального препарата для фиксированной комбинации внутри каждого указанного фармакологического класса. Ключевыми критериями такого отбора являются истинная пролонгированность фармакодинамического эффекта в течение суток и максимальная изученность в РКИ препарата на протяжении всего континуума сердечно-сосудистых событий, что позволяет применить фиксированную комбинацию наиболее широко и надежно. Среди ингибиторов АПФ таким препаратом выбора является периндоприл, а среди АК – дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин [24]. При включении в фиксированную комбинацию одного или обоих из указанных препаратов в качестве мочегонного компонента может выступать как гидрохлортиазид, так и индапамид или хлорталидон. При этом не следует забывать о доказанной высокой эффективности и безопасности индапамида у гериатрических пациентов [25]. В прошлом имели место критические замечания о недостаточной доступности фиксированных комбинаций с использованием АРА как средств, влияющих на РАС, с наилучшим профилем безопасности [26]. В настоящее время эта проблема решена, и следует особо отметить, что недавно на фармацевтическом рынке Беларуси появилась первая трехкомпонентная антигипертензивная таблетка, содержащая АРА (валсартан + амлодипин + гидрохлортиазид, торговое наименование Ко-Валодип).



Из трех вариантов предпочтительных антигипертензивных средств можно составить три двухкомпонентные комбинации: антагонист РАС (периндоприл или АРА) + тиазидоподобный диуретик; периндоприл или АРА + амлодипин; амлодипин + тиазидоподобный диуретик. Последняя комбинация, равно как и сочетание ингибитора АПФ и АРА, признана клинико-фармакологически нерациональной [27, 28] и в фиксированных комбинациях в настоящее время не воспроизводится. Таким образом, на практике врачу приходится делать выбор между двумя первыми вариантами двухкомпонентных комбинаций, доказавшими свою высокую эффективность и приемлемую безопасность в РКИ [29]. В настоящее время именно такие готовые комбинации доминируют среди поликомпонентных антигипертензивных препаратов и на фармацевтическом рынке (а значит, и в клинической практике) Республики Беларусь.

При этом следует помнить, что клиническая польза комбинаций антагонист РАС + тиазидоподобный диуретик и антагонист РАС + амлодипин, продемонстрированная как в РКИ, так и в условиях обычной клинической практики, вытекает из взаимодополняющих (различных) механизмов антигипертензивного действия их компонентов. Именно этот клинико-фармакологический принцип позволяет обоснованно надеяться на дополнительное снижение АД и/или профилактику нежелательных реакций отдельных лекарственных средств. Более того, в наиболее крупном исследовании с включением пациентов с сахарным диабетом ADVANCE длительное применение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида привело не только к снижению АД, но и к существенному уменьшению частоты клинически значимых осложнений со стороны сердца, почек, а также риска общей и сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от уровня исходного АД и каких-либо метаболических изменений [30]. В ряде случаев такие фиксированные комбинации оказывают схожий или больший антигипертензивный эффект при более низких дозах компонентов по сравнению с монотерапией (так называемые низкодозовые комбинации) [31]. Это не исключает возможности повышения дозировок при динамическом наблюдении. Так, в качестве положительного примера можно привести постоянную доступность в Республике Беларусь лекарственного препарата Ко-Пренесса (периндоприл + индапамид) в таблетках в диапазоне дозировок 2 мг + 0,625 мг; 4 мг + 1,25 мг; 8 мг + 2,5 мг.

С другой стороны, такие готовые рациональные комбинации способны повысить безопасность долгосрочной терапии. Так, влияния антагонистов РАС и тиазидоподобных диуретиков на уровень калия крови разнонаправлены, что при адекватных дозовых сочетаниях (реализованных в современных фиксированных комбинациях) сводит риск клинически значимых колебаний калиемии к нулю. Это, в свою очередь, вносит вклад в нивелирование колебаний гликемии и изменений параметров инсулинорезистентности при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией диуретиком [32].

Комбинация пролонгированного ингибитора АПФ или АРА с амлодипином обеспечивает отличный метаболический профиль, выраженное аддитивное влияние на АД, а главное – эффективную защиту органов-мишеней [24]. Это наиболее убедительно было показано в исследовании ASCOT-BPLA, где лечение комбинацией периндоприл/амлодипин было более эффективным в снижении АД и сердечно-сосудистых осложнений, чем терапия сочетанием атенолола с тиазидным диуретиком [33]. В целом эти данные, наряду с более ранними результатами исследований Syst-Eur, Syst-China и HOT, убедительно подтверждают выраженный и клинически

важный синергизм между блокаторами PАС и современными дигидропиридиновыми АК [75]. Обсуждаемая комбинация обеспечивает также большую безопасность лечения за счет достоверного уменьшения частоты и выраженности псевдоотек голеней – характерного побочного эффекта дигидропиридиновых АК [34].

Международные клинические руководства по АГ уже более десятилетия рекомендуют принимать решение о начале антигипертензивной терапии с использованием двухкомпонентных таблеток [35]. При необходимости дальнейшего улучшения контроля АД логично перейти на трехкомпонентную фиксированную комбинацию (периндоприл или валсартан + амлодипин + тиазидоподобный диуретик).

В этой связи важным является практический вопрос о том, для каких клинико-патогенетических вариантов АГ (фенотипов пациентов) предпочтительной является стартовая двухкомпонентная комбинация, включающая диуретик, а для каких – комбинация антагонист PАС + амлодипин. Важный вклад в получение ответа на этот вопрос внесло РКИ ACCOMPLISH, которое явилось первым крупным РКИ, задача которого была провести сравнительную оценку таких двухкомпонентных антигипертензивных лекарственных средств [36]. Детальный анализ данных и практической значимости исследования был представлен нами ранее [37], а в качестве резюме следует заключить, что фиксированные двухкомпонентные комбинации, содержащие диуретик, предпочтительны для применения у пациентов, фенотип которых характеризуется признаками избыточной массы тела и/или задержки жидкости того или иного генеза; фиксированные комбинации, содержащие антагонист PАС и амлодипин, обладают дополнительными нефропротективными свойствами и полезны как при наличии сахарного диабета, так и без такового. Накопление новых данных о сравнительной эффективности и безопасности различных фиксированных комбинаций для лечения АГ, в том числе при различных стадиях и вариантах течения заболевания, продолжается.

■ ПОЛИПИЛЛ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Вначале выглядевшие фантастическими предложения N. Wald и M. Law по составу «супертаблетки» оказались не столь далекими от реального развития событий. Десять лет назад нами было высказано предположение, что следующим этапом внедрения поликомпонентных таблеток в клиническую практику при лечении сердечно-сосудистых заболеваний будет препарат, содержащий современный статин и несколько базисных антигипертензивных средств [22]. Сегодня это уже реальность. В Республике Беларусь зарегистрированы и выводятся на фармацевтический рынок трехкомпонентные таблетки, содержащие розувастатин и антигипертензивные средства в широком диапазоне дозировок: Роксатенз-инда (сочетание розувастатина с периндоприлом и индапамидом) и Роксатенз-амло (сочетание розувастатина с периндоприлом и амлодипином). Препараты применимы как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и, по нашему мнению, являются истинными полипиллами, поскольку направлены на коррекцию различных патологических состояний (они же факторы риска) одновременно: АГ и дислипидемии.

Почему появление статина в составе полипилла практически важно? У каждого препарата (как и у каждого человека) своя судьба. На наш взгляд, судьба статинов в семье жизненно важных сердечно-сосудистых средств сложилась не самым удачным



образом: при их доказанной высокой клинической эффективности и хорошей переносимости не исчезают психологические барьеры в назначении этих препаратов врачами. Циркулируют предубеждения в отношении гепатотоксичности статинов, приверженность к ним у пациентов остается очень низкой [38, 39].

Включение мощного, хорошо изученного и известного статина – розувастатина – в состав полипилла может явиться кардинально новым решением этих проблем, позволит переключиться с бесплодных или вредных дискуссий на более активную коррекцию сердечно-сосудистого прогноза на практике. Этот подход опирается на результаты крупного международного 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 [40]. Оказалось, что у таких пациентов промежуточного сердечно-сосудистого риска, получавших комбинацию двух антигипертензивных средств (антагонист РАС кандесартан и тиазидный диуретик гидрохлортиазид) и статин (розувастатин), наблюдалось максимальное улучшение сердечно-сосудистого прогноза – снижение на 38% по сравнению с плацебо частоты сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда и несмертельного инсульта [41].

■ АЛГОРИТМИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ НА ОСНОВЕ ПОЛИКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

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 (одна) базовая поликомпонентная таблетка, к которой могут быть добавлены по показаниям иные препараты. На этой основе экспертное сообщество, отвечая на запрос врачей общей практики и врачей-специалистов узкого профиля, работает над созданием новых, простых и широко применимых алгоритмов плановой фармакотерапии у пациентов различного фенотипа с АГ и дислипидемией. В таблице представлен вариант таких алгоритмов для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф с определением предпочтительной комбинированной таблетки и дополнительных компонентов лечения в зависимости от ведущего фенотипа пациента с учетом реалий фармацевтического рынка Республики Беларусь и предыдущего изложения. Следует отметить, что какие бы рабочие алгоритмы ведения пациентов с АГ не разрабатывались и не применялись, они должны быть основаны не на абстрактных умозаключениях, а на принципах доказательной медицины и формальной логики, в обязательном порядке предусматривать индивидуальный контроль эффективности и переносимости лечения. Безусловно, подобные алгоритмы фармакотерапии следует внедрять не вместо, а вместе с рекомендуемыми мерами по коррекции образа жизни и другими немедикаментозными мероприятиями. При этом заметим, что алгоритмизация фармакотерапии на основе применения поликомпонентных лекарственных препаратов позволит, помимо достижения лучших результатов, высвободить ресурсы для иных компонентов комплексной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

**Алгоритмы долгосрочной фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией для первичной сердечно-сосудистой профилактики на основе поликомпонентных лекарственных препаратов (по [23], с изменениями и дополнениями)
Algorithms of long-term pharmacotherapy in patients with arterial hypertension and dyslipidemia for primary cardiovascular prevention based on multicomponent drugs (from [23], as amended and updated)**

Фенотип пациента	Базисная поликомпонентная таблетка	Дополнительные компоненты / особенности схемы лечения
АГ II степени без ДЛ	Антагонист РАС + Ам или Антагонист РАС + ТД	–
АГ II степени с ДЛ	Антагонист РАС + Ам + Ст или Антагонист РАС + ТД + Ст	+/- Эзетимиб*
АГ II–III степени без ДЛ, неконтролируемая двухкомпонентной политаблеткой	Антагонист РАС + Ам + ТД	+/- Бета-блокатор** +/- Спинолактон или другой диуретик** +/- Моксонидин***
АГ II–III степени с ДЛ, неконтролируемая двухкомпонентной политаблеткой	Антагонист РАС + Ам + Ст или Антагонист РАС + ТД + Ст	+ ТД# или + Ам# +/- Бета-блокатор** +/- Спинолактон или другой диуретик** +/- Моксонидин*** +/- Эзетимиб*
АГ II–III степени с ожирением без ДЛ	Антагонист РАС + ТД или Антагонист РАС + Ам + ТД	+/- Бета-блокатор** +/- Спинолактон или другой диуретик** +/- Моксонидин***
АГ II–III степени с ожирением и ДЛ	Антагонист РАС + ТД + Ст	+/- Ам** +/- Бета-блокатор** +/- Спинолактон или другой диуретик** +/- Моксонидин*** +/- Эзетимиб*
АГ II–III степени с СД без ДЛ	Антагонист РАС + Ам или Антагонист РАС + ТД или Антагонист РАС + Ам + ТД	+/- Спинолактон или другой диуретик** +/- Моксонидин***
АГ II–III степени с СД и ДЛ	Антагонист РАС + Ам + Ст или Антагонист РАС + ТД + Ст	+ ТД# или + Ам# +/- Спинолактон или другой диуретик** +/- Моксонидин*** +/- Эзетимиб*
АГ у гериатрического пациента	Антагонист РАС + Инда, старт с низкодозовых комбинаций	Переход на политаблетку Антагонист РАС + Инда + Ам**
АГ при ХБП	Антагонист РАС + Ам или Антагонист РАС + ТД	Учет остаточной функции почек при выборе схемы дозирования

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ДЛ – дислипидемия, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, РАС – ренин-ангиотензиновая система, Ам – амлодипин, ТД – тиазидный (тиазидоподобный) диуретик, Ст – статин, Инда – индапамид. Антагонисты РАС включают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина. * При недостаточной эффективности применения статинов, ** при недостаточном антигипертензивном эффекте, *** при недостаточном антигипертензивном эффекте базисных антигипертензивных средств, # с учетом отсутствия в поликомпонентной таблетке.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени объективные данные указывают на высокую эффективность и безопасность современных поликомпонентных лекарственных препаратов для коррекции сердечно-сосудистого прогноза при соблюдении определенных условий, вытекающих из принципов клинической фармакологии и доказательной медицины. Мы полагаем, что важнейшими из этих условий являются:

- выбор для лечения комбинации, состоящей из наиболее изученных, эффективных и безопасных с позиций доказательной медицины (по влиянию на клинически значимые исходы заболевания) препаратов и их сочетаний;
- выбор компонентов длительного действия, сохраняющих свой эффект в течение суток и предопределяющих возможность эффективного применения одной таблетки (капсулы) в сутки;
- выбор оптимальных дозировок и возможность использования маневра дозой (через варианты дозировок в готовой лекарственной форме).

Врач должен быть в курсе последних достижений в области фармацевтического производства, фармакологии и доказательной медицины, к которым, безусловно, относится активная реализация концепции современных готовых комбинаций сердечно-сосудистых лекарственных средств, включая полипиллы. Под последними, как уже отмечалось выше, автор предлагает понимать готовые комбинации, содержащие фармакологические агенты для лечения различных патологических процессов.

Эффективность, безопасность, экономическая и организационная привлекательность для клинической практики технологии полипилл остается предметом интенсивных научно-практических исследований. Причиной тому, в частности, является постоянное появление новых поликомпонентных лекарственных препаратов. Первоначально предложенный недифференцированный «вакцинальный» подход применения полипилла не получил развития; наоборот, замещение поли-таблетками множественных лекарственных назначений с соблюдением основополагающего принципа «оптимальные лекарства подходящему пациенту» явилось продуктивным. При этом продолжается процесс совершенствования состава и дозировок поликомпонентных препаратов на основе данных доказательной медицины и клинической фармакологии, а также благодаря развитию технологий фармацевтического производства таблеток, содержащих несколько действующих веществ. Можно спрогнозировать, что будут накапливаться результаты РКИ с использованием фиксированных гипополипидемических комбинаций, появятся новые поликомпонентные средства с включением современных антигипергликемических средств для лечения сахарного диабета второго типа, а также, возможно, статина и эзетимиба.

Сегодня несомненно одно: концепция готовых комбинаций современных лекарственных средств разнонаправленного действия для лечения пациента высокого риска сердечно-сосудистых осложнений оказалась плодотворной. Такой подход является реально применимой и высокоэффективной стратегией борьбы с полипрагмазией без ущерба для эффективности и безопасности лечения сердечно-сосудистых пациентов. Концепция полипилл в ее современном понимании позволяет более успешно решать важнейшую практическую задачу – проводить комплексную коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска и тем самым предотвращать клинически и демографически значимые осложнения. В наших руках находится и

требует активного применения действенный инструмент снижения остроты переживаемого нами глобального кризиса менеджмента сердечно-сосудистых заболеваний, заключающегося в разрыве между научными достижениями и реальной клинической практикой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mendis S, Graham I, Narula J. Addressing the Global Burden of Cardiovascular Diseases; Need for Scalable and Sustainable Frameworks. *Glob Heart*. 2022 Jul 29;17(1):48. doi: 10.5334/gh.1139
- Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens*. 1999 Oct;12(10 Pt2): 92S–95S. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00163-6
- 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
- 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.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419–1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419
- Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J*. 2006;27:1651–1656. doi: 10.1093/eurheartj/ehi841
- Coca A, Castellano JM, Camafort M, Fuster V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. *Pol Arch Intern Med*. 2023 Mar 29;133(3):16460. doi: 10.20452/pamw.16460
- 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 Mar 22;14:1156081. doi: 10.3389/fphar.2023.1156081
- Hennawi HA, Ashraf MT, Zohaib M, et al. Polypill Therapy in Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Apr 11;48(8):101735. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101735
- Memon RA, Bai BR, 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 Jan 24;15(1):e34134. doi: 10.7759/cureus.34134
- Mohamed MMG, Osman M, Kheiri B, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2022 Aug 1;360:91–98. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.085
- Abushouk AI, Sayed A, Munir M, et al. Fixed-Dose Combination (Polypill) for Cardiovascular Disease Prevention: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2022 Sep;63(3):440–449. doi: 10.1016/j.amepre.2022.03.027
- 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 Apr;27(2):157–164. doi: 10.1007/s40292-020-00370-5
- Nguyen TN, Chow CK Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932–933. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01688-3
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
- Redon J, Brunner HR, Ferri C, et al. Practical solutions to the challenges of uncontrolled hypertension: a white paper. *J Hypertens*. 2008;26(Suppl.4):S1–S14. doi: 10.1097/01.hjh.0000343507.74401.45
- Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006;19:1190–1196. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.04.006
- Schroeder K et al. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004: Issue 3: Art. No.: CD004804. doi: 10.1002/14651858.CD004804
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 20;2014(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
- Golubev SA. Compliance measurement-guided medication management programs in hypertension: a health technology assessment. *Eur J Hypertens*. 2010;28:e-Suppl.A:e269. doi: 10.1097/01.hjh.0000378996.67504.25
- Golubev SA. Fixed drug combinations in the treatment of arterial hypertension: assessment from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditsinskie novosti*. 2011;8:41–46. (in Russian)
- Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, et al. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:1–19. doi: 10.1177/20406223221102754
- Borghini C, Morbini M, Cicero AFG. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine. *J Cardiovasc Med*. 2015;16:390–399. doi: 10.2459/JCM.0000000000000240
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369
- Hofstetter L, Rimoldia SF, Messerli FH. In polypills, as in any recipe, it's ingredients that matter. *J Hypertens*. 2017;35:2550. doi: 10.1097/HJH.0000000000001581
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317
- Boger-Megiddo I, Heckbert SR, Weiss NS, et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case-control study. *BMJ*. 2010;340:103. doi: 10.1136/bmj.c103



29. Epstein BJ. Improving blood pressure control rates by optimizing combination antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(12):2011–2026. doi: 10.1517/14656566.2010.500614
30. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829–40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
31. Chow CK, Meng Q. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Oct;16(10):602–611. doi: 10.1038/s41569-019-0209-y
32. Zappe DH, Sowers JR, Hsueh WA, et al. Metabolic and antihypertensive effects of combined angiotensin receptor blocker and diuretic therapy in prediabetic hypertensive patients with the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:894–903. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.00054.x
33. Dahlof 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895–906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
34. Makani H, Bangalore S, Romeroet J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med.* 2011;124(2):128–36. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.007
35. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
36. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417–28. doi: 10.1056/NEJMoa0806182
37. Golubev SA. Differentiated choice of composite antihypertensive drugs: lessons from ACCOMPLISH trial. *Meditsinskie novosti.* 2012;9:70–76. (in Russian)
38. Reynolds TM, Pottle A, Quoraishi SH. 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.* 2021:17227–237. doi: 10.2147/VHRM.S269879
39. 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)
40. Lonn EM, 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
41. 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