



Патеюк И.В. ✉, Лобашова В.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Практика применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Патеюк И.В.; редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Лобашова В.Л.

Подана: 01.04.2025

Принята: 21.04.2025

Контакты: pat-iv@mail.ru

Резюме

Несмотря на накопленный опыт и имеющиеся клинические рекомендации, значительная часть пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа не достигают целевых уровней артериального давления и показателей липидного обмена и глюкозы. Основными препятствиями для достижения контроля факторов риска являются: низкая приверженность пациентов к лечению, врачебная инертность, проблема полипрагмазии. Для решения этих проблем была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками. В статье приведен обзор данных литературы, посвященный практическим аспектам применения в амбулаторной практике комбинированных препаратов с фиксированными дозировками для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены характеристики основных фиксированных комбинаций и «полипилл» (политаблеток), их место в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрены возможные барьеры применения и пути их преодоления. Рассматриваются особенности назначения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками для лечения пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: политаблетка, фиксированные комбинации, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, статины, вилдаглиптин

Patsiyuk I. ✉, Labashova V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Practice of Using Fixed-dose Combination Drugs in the Prevention of Cardiovascular Diseases: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept, editing, material collection, processing, text writing – Patsiyuk I.; editing, material collection, processing, text writing – Labashova V.

Submitted: 01.04.2025

Accepted: 21.04.2025

Contacts: pat-iv@mail.ru

Abstract

Despite the experience gained and available clinical recommendations, a significant part of patients with arterial hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus do not achieve the target levels of blood pressure, nor lipid metabolism and glucose indices. The main barriers for risk factor management are low patient adherence to treatment, medical inertness, and polygragmasia. To overcome these challenges, the concept of fixed-dose combination drugs was proposed. The article provides a literature review of practical aspects of applying fixed-dose combination drugs for cardiovascular disease prevention in outpatient practice. Characteristics of the main "fixed combinations" and "polypills" (polytablets), their place in both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, as well as possible barriers to their use and ways to overcome them are given. The features of prescribing fixed-dose combination drugs for treating patients with arterial hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus are considered.

Keywords: polypill, fixed-dose combination, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, statin, vildagliptin

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, от хронических неинфекционных заболеваний в мире ежегодно умирают более 40 млн человек, из них около 15 млн умирают в возрасте от 30 до 69 лет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности – от них умирают около 18 млн человек ежегодно [1]. Увеличению риска ССЗ способствуют 7 ключевых факторов риска (ФР): нерациональное питание, курение, ожирение (избыточная масса тела), низкая физическая активность, неконтролируемое артериальное давление (АД), повышенный уровень холестерина (ХС) и глюкозы крови [2]. Ведущим в мире управляемым (модифицируемым) метаболическим ФР является повышенное АД (19% всех смертей в мире). Примечательным является факт: практически каждый из ФР связан по меньшей мере с двумя основными хроническими неинфекционными заболеваниями и, в свою очередь, каждое из ведущих заболеваний связано с двумя или более ФР [3]. По данным проведенного в Республике Беларусь общенационального исследования распространенности основных ФР неинфекционных заболеваний среди населения в возрасте 18–69 лет

(STEPS-исследование) выявлено, что более 40% респондентов имеют три и более ФР и их количество пропорционально увеличивается с возрастом (доля лиц с тремя и более ФР в возрасте 45–69 лет составила 61,9% среди мужчин и 50,4% среди женщин). При этом доля лиц в возрасте 40–69 лет с 10-летним риском развития болезней системы кровообращения более 30% или с их наличием составляет 18,2% [4]. Хронические неинфекционные заболевания и ФР часто сочетаются и взаимодействуют, взаимно усиливая друг друга. Так, сахарный диабет (СД) является не только самостоятельным хроническим заболеванием, которое служит причиной около 1,5 млн смертей ежегодно, но и ФР развития серьезных, жизнеугрожающих ССЗ [1, 3].

Нивелирование основных ФР ССЗ обладает доказанным превентивным эффектом. В реальной клинической практике у большей части пациентов с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, СД 2-го типа не достигаются целевые уровни артериального давления (АД) и показателей липидного обмена. Эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий определяется приверженностью пациентов к рекомендациям лекарственного и немедикаментозного характера. На современном этапе целесообразно расширить проблему приверженности, включив в ее контекст приверженность врачей к клиническим рекомендациям и терапевтическую инертность. Классическими причинами врачебной инертности являются переоценка успеха проводимого лечения, использование различных предлогов отсутствия изменений в проводимой терапии (в том числе полипрагмазии) и отсутствие должных навыков (например, использование нерациональных лекарственных комбинаций). Для решения проблем низкой приверженности пациентов к лечению и полипрагмазии как основных причин, препятствующих достижению целей лечения, была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками. В повседневной практике широко применяются два термина: «фиксированная комбинация» (ФК) и «полипилл» (политаблетка) (ПТ) [5]. Термин «фиксированная комбинация» широко используется в кардиологии и эндокринологии и насчитывает порядка семи вариантов синонимичных понятий. Термин ПТ применяется с 2003 года, определение неоднократно пересматривалось, и, согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подразумевает комбинацию в одной таблетке препаратов с доказанной способностью предотвращать развитие заболевания [5–7]. Различия и возможности ФК и ПТ определяются основными целями их применения. Так, целевая популяция для назначения ФК имеет определенное заболевание – например, АГ. Цели применения ФК: повышение эффективности лечения и улучшение приверженности, снижение риска развития побочных эффектов, уменьшение стоимости [8].

Отличительной особенностью ПТ является комбинация в одной таблетке лекарственных препаратов с разнонаправленными ведущими фармакодинамическими эффектами и зарегистрированными показаниями, применяемая для одновременной коррекции нескольких ФР или лечения сразу нескольких заболеваний (многоцелевое действие). Например, снижение АД и снижение уровня липидов (лечение у пациента АГ и дислипидемии). Основные цели назначения ПТ: снижение сердечно-сосудистого риска; одномоментная коррекция сразу нескольких ФР – улучшение контроля АД и снижение уровня атерогенных липидов; замедление прогрессирования атеросклероза и сердечной недостаточности; улучшение приверженности; снижение риска развития побочных эффектов; уменьшение стоимости лечения [8].

■ ФК и ПТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Для лечения пациентов с АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов с доказанным, по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), эффектом снижения АД, положительным влиянием на снижение смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), бета-адреноблокаторы (ББ). Всем пациентам с АГ рекомендована комбинированная терапия основными классами АГП с преимущественным назначением в фиксированных дозах. Все пять основных классов препаратов могут комбинироваться друг с другом, за исключением иАПФ и БРА (их сочетанное применение не оказывает дополнительного благоприятного эффекта и увеличивает частоту нежелательных явлений). При выборе терапии для пациентов с АГ целесообразно отдавать предпочтение комбинациям иАПФ (или БРА) с БКК и (или) тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Эти комбинации обеспечивают блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что является важной терапевтической стратегией для многих категорий пациентов; основаны на взаимодополняющем действии препаратов; снижают вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками; доступны в одной таблетке в широком диапазоне доз, что облегчает и упрощает лечение, позволяет использовать гибкие режимы и титровать дозу [9, 10].

Основные ФК и ПТ, зарегистрированные в настоящее время для лечения АГ и дислипидемии в Республике Беларусь, представлены в табл. 1–3.

Таблица 1
Двойные антигипертензивные ФК, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 1
Dual antihypertensive fixed-dose combination registered in the Republic of Belarus

Лекарственные препараты	Амлодипин	Индапамид	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Периндоприл
иАПФ					
Лизиноприл	+		+		
Периндоприл	+	+			
Рамиприл	+		+		
БРА					
Лозартан	+		+		
Валсартан	+		+		
Кандесартан			+		
Телмисартан	+		+		
Азилсартана медоксомил				+	
ББ					
Бисопролол	+				+
Небиволол			+		
Атенолол				+	

Таблица 2
Тройные антигипертензивные ФК, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 2
Triple antihypertensive fixed-dose combination registered in the Republic of Belarus

Лекарственные препараты	БКК	Диуретик
иАПФ		
Периндоприл	Амлодипин	Индапамид
БРА		
Валсартан	Амлодипин	Гидрохлортиазид

Таблица 3
ПТ, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 3
Polypills registered in the Republic of Belarus

Лекарственные препараты	Антигипертензивный	Статин	Антитромботический
иАПФ			
Лизиноприл	Амлодипин	Розувастатин	
Периндоприл	Амлодипин	Розувастатин	
Периндоприл	Индапамид	Розувастатин	
Рамиприл		Аторвастатин	Аспирин

Следует отметить, что на настоящий момент четыре класса антигипертензивных препаратов (иАПФ, БРА, БКК, тиазидные и тиазидоподобные диуретики) признаны всеми мировыми экспертами препаратами стартовой терапии АГ. Что касается применения ББ – единого мнения нет. Комбинации с ББ следует использовать при наличии специальных показаний к их назначению (например, у пациентов со стенокардией, перенесших инфаркт миокарда, имеющих хроническую сердечную недостаточность, а также в качестве альтернативы у молодых женщин с АГ, планирующих беременность). Согласно рекомендациям по лечению АГ предпочтительной стратегией является комбинация двух препаратов, снижающих АД, в одной таблетке, при необходимости – интенсификация лечения назначением трех препаратов также в одной таблетке. Целевые уровни АД, которых необходимо достичь для эффективного снижения риска, определены для большинства пациентов как менее 140/90 мм рт. ст., при хорошей переносимости как менее 130/80 мм рт. ст.; но не ниже 120/70 мм рт. ст. В 2024 г. экспертами Европейского общества кардиологов в обновленных рекомендациях «Руководство по лечению повышенного артериального давления и гипертензии» предложено для снижения риска ССЗ снижение систолического АД у большинства взрослых до уровня 120–129 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости. В тех случаях, когда антигипертензивная терапия плохо переносится и достижение систолического АД 120–129 мм рт. ст. невозможно, рекомендуется нацеливаться на уровень, который «настолько низок, насколько это возможно». Систолическое АД <140 мм рт. ст. рекомендуется для пациентов с симптоматической ортостатической гипотензией до лечения и/или в возрасте ≥85 лет, с выраженной или умеренной старческой астенией или с прогнозируемой продолжительностью жизни <3 лет [9].

Дислипидемия (ДЛП) – распространенное состояние, которое выявляется у четырех из пяти пациентов с АГ. При вторичной профилактике у пациентов очень



высокого риска рекомендовано снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л. Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,8$ ммоль/л. Пациентам умеренного риска может быть рассмотрено снижение ХС-ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л. Лицам с низким риском можно рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л. К средствам для лечения ДЛП относятся статины, эзетимиб, фибраты, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран и другие. Всем пациентам с ДЛП рекомендовано назначение высокоэффективного статина до максимально переносимой дозы с целью достижения целевого уровня ХС-ЛПНП. Статины являются одним из наиболее эффективных и изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных РКИ свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин. Метаанализ 19 РКИ с различными статинами показал, что при снижении уровня ХС-ЛПНП на $1,0$ ммоль/л наблюдалось снижение смертности от всех причин на 14% , частоты сердечно-сосудистых событий на 27% , нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% , инсульта на 22% . Клинический эффект в большей степени зависит от степени снижения ХС-ЛПНП: максимальное его снижение на $50\text{--}55\%$ возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина, использование которых целесообразно в настоящее время для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендован переход на комбинацию статина с эзетимибом. Эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению [11, 12].

Оптимальная терапевтическая стратегия у каждого пациента с АГ должна учитывать индивидуальный сердечно-сосудистый риск, наличие коморбидности и сопутствующих заболеваний, приверженность к лечению и согласовываться с целями первичной или вторичной профилактики [13]. Выбор должен основываться на результатах РКИ, в которых получены доказательства эффективности, безопасности и переносимости доступных ФК и ПТ. В случае, когда контроль АД не может обеспечить адекватного снижения сердечно-сосудистого риска, пациент может получить дополнительную пользу от назначения липидснижающей терапии – при использовании ПТ [8].

Практический подход к лечению АГ и дислипидемии с использованием ФК и ПТ должен учитывать характеристики (фенотип) пациента (табл. 4) [13].

По данным клинических исследований, приверженность к лечению и достижение целевых уровней АД и липидов оставляют желать лучшего. В Республике Беларусь, по данным общенационального исследования распространенности основных ФР неинфекционных заболеваний среди населения, выявлена низкая приверженность к лечению АГ: менее 50% пациентов принимают антигипертензивные лекарственные средства. Достижение целевого уровня АД отмечено только у $9,5\%$ пациентов из тех, кто принимает антигипертензивное лечение. По результатам STEPS-исследования

Таблица 4

Упрощенный алгоритм применения ФК и ПТ у пациентов с АГ с учетом фенотипа пациента (адаптировано из [13])

Table 4

Simplified approach to hypertension (and dyslipidemia) treatment using single-pill fixed-dose combination, according to patient phenotype [13]

Клиническая ситуация	Предпочтительный вариант ФК/ПТ
АГ (большинство пациентов)	Двухкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ с неэффективностью антигипертензивной монотерапии	Двухкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ с неэффективностью двухкомпонентной антигипертензивной терапии	Трехкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ + дислипидемия / высокий риск ССЗ	ПТ (включает липидснижающий препарат)
Сахарный диабет 2-го типа	ПТ (предпочтение нефропротективным препаратам – иАПФ/БРА. При наличии в ней диуретиков тиазидоподобные предпочтительнее)
ИБС	ПТ (иАПФ, ББ и БКК, статин (аспирин))
Хроническая болезнь почек	ПТ (блокаторы РААС с БКК или диуретиком, при уровне СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² предпочтительны тиазидные или тиазидоподобные диуретики; при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² назначаются петлевые диуретики)
Инсульт / когнитивные нарушения	ПТ (блокаторы РААС, БКК при наличии диуретиков – тиазидоподобные предпочтительнее)

73% лиц с дислипидемией не принимают специальное лечение. Среди препятствий для достижения поставленных целевых значений АД и липидов эксперты выделяют невыполнение клинических рекомендаций, низкую приверженность к назначенным режимам фармакотерапии, высокую стоимость лечения [4].

В этой связи особенно актуальны положительные аспекты применения ФК и ПТ: повышение контроля ФР; упрощение схем лекарственной терапии; облегчение выполнения клинических рекомендаций; повышение приверженности пациентов к лечению; снижение стоимости лечения. Результаты основных исследований ПТ при вторичной профилактике (SECURE, IMPACT, NEPTUNO-study и др.) выявили, что ее применение приводит к дополнительному снижению систолического и диастолического АД > 7 мм рт. ст. и $3,5$ мм рт. ст. соответственно и снижению уровня ХС-ЛПНП $> 0,8$ ммоль/л по сравнению с обычным режимом лечения. Вторичная профилактика направлена на предотвращение прогрессирования уже имеющегося ССЗ, снижение риска развития осложнений и смертности [14–16]. В РКИ по вторичной профилактике изучалась эффективность ПТ в отношении развития конечных точек – сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации. Статины позволяют снизить относительный риск общей смертности приблизительно на 40%, сердечно-сосудистой смертности на 45%, инфаркта миокарда на 50%, инсульта на 45%; назначение иАПФ позволит снизить риск сердечно-сосудистой смертности на 25%, нефатального инфаркта миокарда на 20%, инсульта – на 30%; использование аспирина – снизить риск коронарных событий и инсульта на 20%. Важным результатом применения ПТ при вторичной профилактике является существенное повышение приверженности к лечению [15–17]. По данным метаанализа (Chowdhury R., Khan H., Heydon E.), низкая приверженность к статинам повышает риск общей смертности на 45%, антигипертензивным препаратам –



на 29%. Основной причиной низкой приверженности отмечалась сложная схема лекарственной терапии. Применение ПТ способствовало повышению приверженности при вторичной профилактике с 24% до 75% [18]. Если позитивное влияние ФК и ПТ на уровень АД и ХС-ЛПНП не подвергалось сомнению, опасения вызывала недостаточная их эффективность для первичной профилактики и доказательная база по влиянию на жесткие конечные точки. Однако в нескольких крупных РКИ (International Polycap Study-3 (TIPS-3), Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) и PolyIran) были получены положительные результаты [19–21]. Применение ПТ у лиц старше 55 лет, имеющих хотя бы один ФР, подтвердило значительное снижение числа сердечно-сосудистых событий. В метаанализе 15 крупных исследований N. Wald и M. Low продемонстрировали эффективность стратегии ПТ у лиц старше 55 лет и возможность снижения сердечно-сосудистой заболеваемости на 80% [22]. С практической точки зрения применение стратегии ПТ при первичной профилактике у практически здоровых бессимптомных лиц для воздействия на ФР представляется труднореализуемым и экономически затратным, требует высокой мотивации как со стороны врача, так и пациента. Данные метаанализа 24 исследований продемонстрировали ее экономическую обоснованность, улучшение качества жизни и приверженности к лечению по сравнению с раздельным использованием компонентов. В составе ФК и ПТ используются препараты с доказанными в РКИ положительными влияниями на конечные точки, прогноз заболевания и снижение риска развития осложнений. К преимуществам ФК и ПТ можно отнести тот факт, что в одной лекарственной форме подобрана комбинация лекарств с учетом особенностей их фармакодинамики и взаимодействия между собой [8, 23].

В Российской Федерации была проведена открытая многоцентровая несравнимая программа «Триумвират», целью которой стала оценка влияния комбинированной терапии, включающей антигипертензивные препараты амлодипин и лизиноприл с препаратом липидснижающего действия розувастатином, не только на уровень АД и липидов, но и на сердечно-сосудистый риск у пациентов с ранее не контролируемой АГ. В ходе исследования также проводилась оценка приверженности к терапии, фиксировались нежелательные явления. Назначение комбинированной терапии привело не только к улучшению контроля уровня АД, липидных показателей, но и к значительному снижению сердечно-сосудистого риска в течение короткого периода времени (3 месяца). При включении в программу 21% пациентов относились к группе низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а 79% – к группе высокого и очень высокого риска. Через 3 месяца лечения наблюдалось значительное снижение сердечно-сосудистого риска: уменьшилась доля пациентов с высоким и очень высоким риском за счет перехода в группу низкого и среднего риска (33% пациентов оказались с низким или средним риском); процент приверженных к лечению пациентов увеличился в два раза и составил 64%, процент не приверженных к лечению пациентов уменьшился с 54% до 14%. Таким образом, использование фиксированной комбинации может значительно повысить эффективность лечения пациентов с АГ и дислипидемией. Полученные в программе «Триумвират» данные согласуются с результатами крупномасштабных клинических исследований: лизиноприл и амлодипин не только влияют на уровень АД, но и снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Розувастатин обладает самым сильным липидснижающим действием среди статинов с доказанной

эффективностью и безопасностью. Следует отметить, терапия хорошо переносилась и продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и отсутствие клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови. Также в ходе исследования не было отмечено отрицательного влияния на углеводный обмен. Результаты программы «Триумвират» свидетельствуют, что Эквамер, объединяющий препараты с доказанными эффектами в дозах, оптимальных для применения, приведет к увеличению приверженности пациентов к липидснижающей терапии [24].

Несмотря на несомненные положительные аспекты применения ФК и ПТ существуют барьеры и возражения против их более широкого внедрения в практику. Так, дискуссии вызывал аргумент о возможности использования ФК и ПТ только в качестве замены у пациентов с ранее подобранными монокомпонентными препаратами [8]. Однако в 2016 году экспертами Европейского общества кардиологов в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний было констатировано, что ФК и ПТ могут рассматриваться как вариант лечения в рамках многофакторной стратегии профилактики ССЗ [11]. Врачебная инертность в отношении широкого использования ФК и ПТ может быть обусловлена недооценкой специалистами значимости медикаментозного компонента при первичной профилактике, сформировавшимся предубеждением о невозможности индивидуального подхода к пациенту. Тогда как доступность ФК и ПТ с разными дозами лекарственных средств обеспечивает персонализированный подход к лечению (возможность увеличивать дозу одного препарата, не изменяя дозу другого) и сохраняет простой режим лечения с приемом одной таблетки в случае прогрессирования заболевания и необходимости приема нескольких лекарственных препаратов, увеличивая приверженность к терапии и контроль АД и других ФР.

Согласованная позиция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками (КПФД) в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний представлена в 2024 году экспертами Российского кардиологического общества, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации клинических фармакологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Согласно принятому меморандуму приоритетную возможность использования ФК/ПТ следует рассматривать: у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском; у лиц с многососудистым поражением и атеросклерозом; для сокращения количества таблеток при приеме большого количества препаратов на протяжении продолжительного времени (не менее 1 месяца) и достижении желаемого терапевтического эффекта от них; при низкой приверженности к лечению; у пациентов пожилого и старческого возраста; у пациентов молодого и среднего возраста, ведущих активный образ жизни; у пациентов, мотивированных на прием ФК и ПТ. Имеющиеся в настоящее время ФК и ПТ с различными дозами компонентов позволяют индивидуально и гибко подходить к их назначению и применению исходя из уровня повышения АД и липидов и их целевых значений (рис. 1) [8].

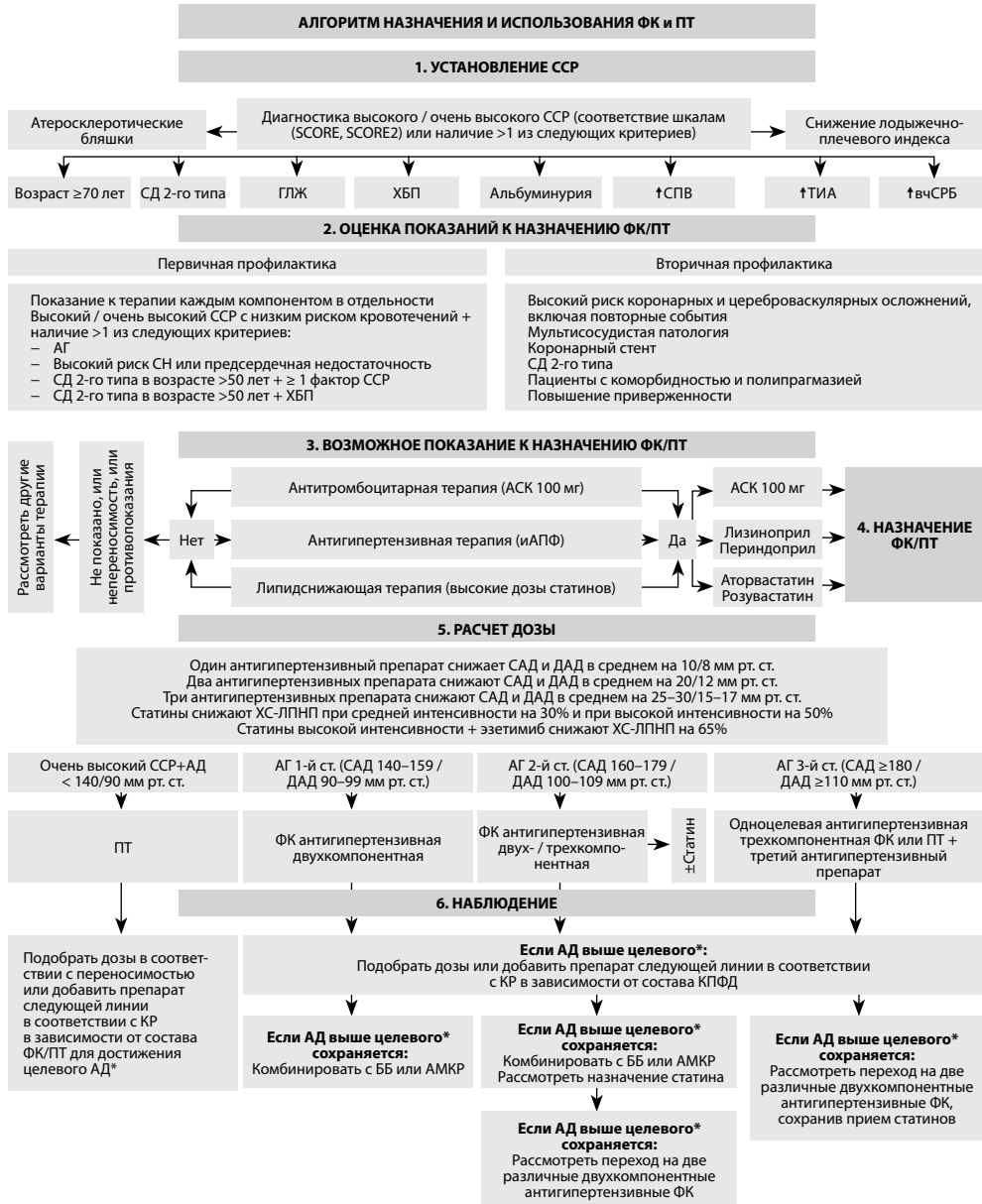


Рис. 1. Алгоритм назначения и использования комбинированных препаратов с фиксированными дозировками [8]

Примечания: * большинству рекомендуется в качестве целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст., при условии хорошей переносимости – до целевого уровня 130/80 мм рт. ст. или ниже. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, КР – клинические рекомендации, САД – систолическое артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, СПВ – скорость пульсовой волны, ССР – сердечно-сосудистый риск, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 1. Algorithm for prescribing and using fixed-dose combination drugs [8]

■ ФК и ПТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Для устранения симптомов заболевания и улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) пациенту потребуется комбинированная терапия. Кроме того, при лечении пациентов необходимо принимать во внимание разнообразные формы течения заболевания, в основе которых лежат различные патофизиологические механизмы, а также высокий уровень коморбидности, что, в свою очередь, актуализирует вопросы повышения приверженности к лечению, которая находится в прямой зависимости от количества суточных доз [25, 26]. Ожидаемая эффективность отдельных вмешательств в зависимости от уровня приверженности к лекарственной терапии представлена в табл. 5: наиболее эффективным вмешательством при любом уровне приверженности будет прием одного лекарственного средства 1 раз в день (одной суточной дозы). В реальной клинической практике долгосрочная приверженность к лечению при хронических заболеваниях низкая, в большинстве случаев не превышает 50%, при этом с течением времени она прогрессивно снижается, что для пациентов с ИБС является дополнительным фактором, ухудшающим прогноз [26]. Данные клинических исследований демонстрируют, что приверженность к медикаментозному лечению выше у пациентов, которые получают ПТ по сравнению с обычным лечением, в то время как побочные эффекты остаются схожими в сравниваемых группах [27, 28]. Применение ФК и ПТ в лечении пациентов со стабильной ИБС может способствовать достижению целевых значений показателей, обозначаемых клиническими рекомендациями.

Алгоритм назначения и использования ФК и ПТ в отдельных клинических ситуациях при ИБС представлен в меморандуме экспертов Российского кардиологического общества (рис. 2) [8].

Таблица 5
Эффективность отдельных вмешательств в зависимости от уровня приверженности к лекарственной терапии
Table 5

Effectiveness of interventions depending on the level of adherence to drug therapy

Вмешательство	Уровень приверженности		
	Высокий	Средний	Низкий
Прием одного лекарственного средства 1 раз в день	+	+	+/-
Прием одного лекарственного средства 2 раза в день	+	+/-	-
Прием одного лекарственного средства 3 раза в день	+	-	-
Раздельный прием двух лекарственных средств 1 раз в день	+	+/-	-
Раздельный прием двух лекарственных средств 2 раза в день	+	+/-	-
Раздельный прием двух лекарственных средств 3 раза в день	+	-	-
Раздельный прием трех или более лекарственных средств 1 раз в день	+	-	-
Раздельный прием трех или более лекарственных средств 2 раза в день	+	-	-
Раздельный прием трех или более лекарственных средств 3 раза в день	+/-	-	-

Примечания: «+» – вмешательство будет выполнено полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено; «+/-» – вмешательство будет выполнено скорее частично, чем полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено частично, чем не выполнено; «-» – вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью, либо вмешательство будет не выполнено.

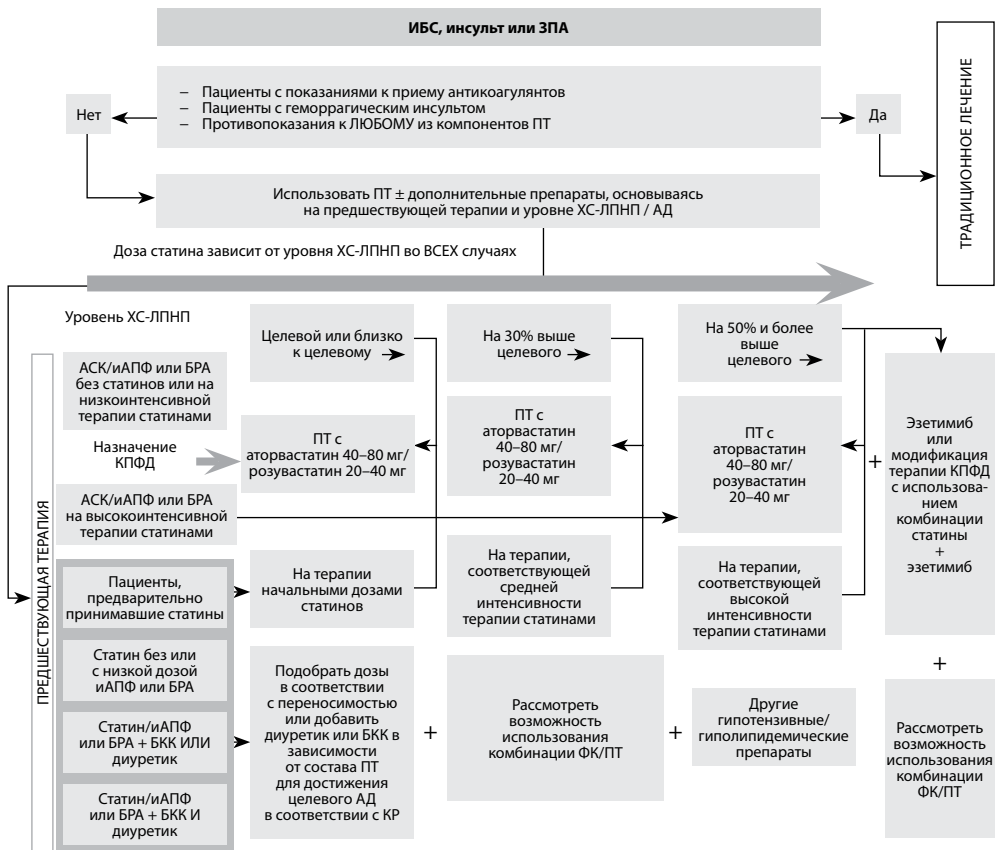


Рис. 2. Алгоритм назначения и использования ФК и ПТ при ИБС [8]

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, ЗПА – заболевания периферических артерий, КР – клинические рекомендации.

Fig. 2. Algorithm for prescribing and using fixed-dose combination and polypills in ischemic heart disease [8]

■ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ. ФК И ПТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД 2-ГО ТИПА

В связи с неуклонным ростом распространенности сахарного диабета 2-го типа поиск оптимальных подходов к лечению остается актуальной задачей медицинского сообщества [29]. В Республике Беларусь на 01.01.2024 под медицинским наблюдением находилось 379 510 пациентов с сахарным диабетом, из них 356 396 – с СД 2-го типа. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективный контроль заболевания может предотвратить развитие осложнений. Ежегодно эксперты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) публикуют стандарты оказания медицинской помощи при сахарном диабете,

включающие алгоритмы фармакологической коррекции гипергликемии. Основные тенденции рекомендаций сводятся к тому, что в последние годы акценты сделаны на профилактику СД, определение целевых показателей контроля и выбор сахароснижающей терапии, не только обеспечивающей эффективность снижения гликемии, но и способствующей достижению различных терапевтических целей. В последнем консенсусе Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) особое внимание уделено пациентоориентированному подходу [30]. Это означает, что терапия должна быть максимально индивидуализирована: учитывать цели лечения, коморбидную патологию, доступность, индивидуальные особенности и предпочтения пациента. Согласно рекомендациям выбор целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 6, рис. 3) [31, 32].

Известно, что СД сопряжен с развитием коморбидных состояний, ухудшающих прогноз и увеличивающих риск полипрагмазии. Необходимость приема большого количества лекарств снижает комплаентность пациентов, а в силу прогрессирующего характера течения СД со временем гликемический контроль ускользает. И если до недавних пор основным подходом в управлении сахарным диабетом 2-го типа было поэтапное усиление интенсивности схемы лечения, то с появлением новых терапевтических опций возникла возможность упростить лечение без потери терапевтического эффекта.

Оптимальным вариантом представляется многокомпонентная сахароснижающая терапия, одновременно воздействующая на разные звенья гипергликемии. Так, для фиксированных комбинаций характерен синергизм действия за счет влияния сразу на несколько звеньев гипергликемии. В настоящее время известны 12 патогенетических звеньев СД 2-го типа, которые развиваются комплексно и одновременно.

Таблица 6
Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c: рекомендации экспертов Российской Федерации, 2023 [31]
Table 6
Algorithm for individualized choice of therapy goals based on HbA1c level: recommendation of the experts of Russian Federation, 2023 [31]

Клинические характеристики / риски	Категории пациентов		Пожилой возраст / старческий возраст			
	Молодой возраст	Средний возраст / пожилой возраст	Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

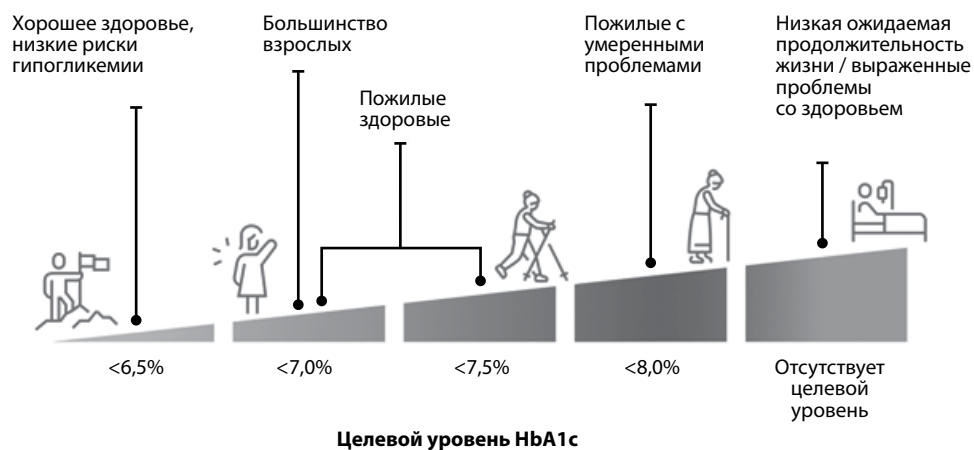


Рис. 3. Индивидуализированные гликемические цели: рекомендации Американской диабетической ассоциации 2025 [32]

Fig. 3. Individualized glycemic goals: recommendation of the American Diabetic Association [32]

В такой ситуации назначение нескольких лекарственных компонентов в одной таблетке приближает терапию к патогенетически детерминированной. Ранняя комбинированная терапия может обеспечить более продолжительный эффект без повышения риска развития нежелательных явлений.

При этом выбор пероральных сахароснижающих препаратов производится в зависимости от доминирующей клинической проблемы [30, 33]. У взрослых с СД 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском его развития, сердечной недостаточностью и/или хронической болезнью почек предложены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и/или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), обладающие доказанными кардионефропротективными свойствами.

Как было отмечено ранее, даже в ситуации впервые выявленного СД уже можно столкнуться с проблемой полипрагмазии, что также обуславливает актуальность и целесообразность назначения комбинированной терапии уже на старте лечения. Понимание данного обстоятельства нашло отражение в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД Российской Федерации, где выбор терапии базируется на отличии исходного показателя HbA1c от индивидуального целевого уровня (рис. 4) [31]. Так, если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 1%, то рекомендовано использовать комбинацию препаратов, осуществляя мониторинг эффективности каждые 3–6 месяцев.

Метформин является эффективным, безопасным и доступным препаратом для коррекции гипергликемии, в связи с чем именно он занимает первую позицию среди всех назначаемых препаратов.

У пациентов пожилого возраста, помимо метформина, предпочтение имеют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), обладающие

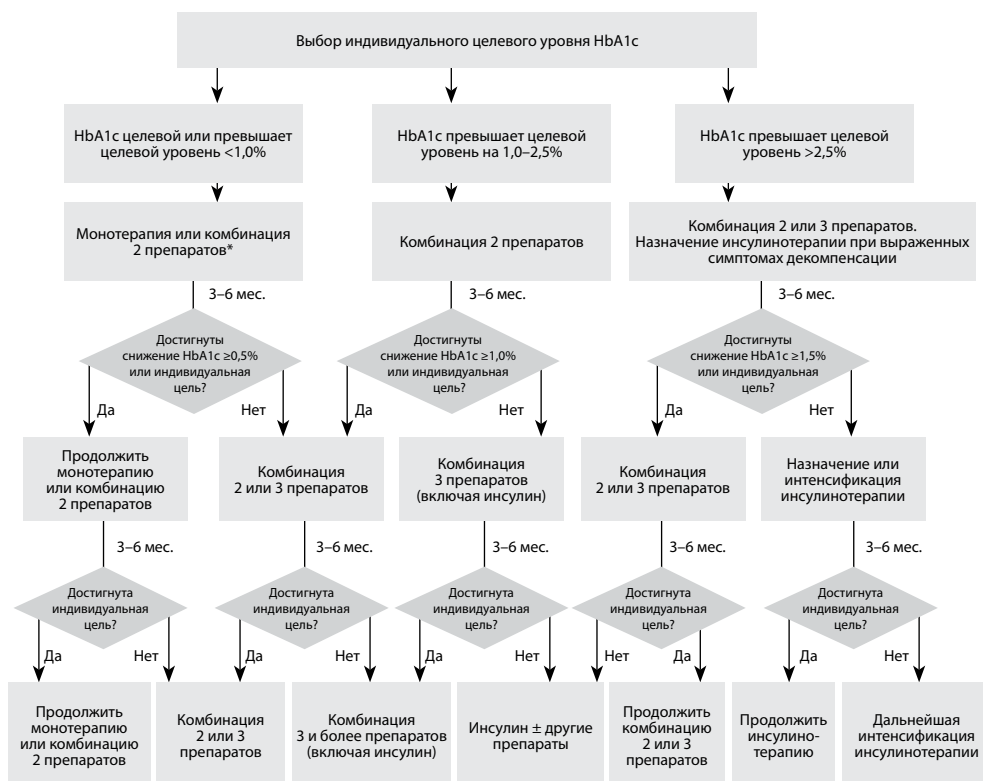


Рис. 4. Рекомендуемый темп интенсификации лечения СД 2-го типа в зависимости от уровня HbA1c в дебюте [31]

Fig. 4. Recommended algorithm of initial treatment and its intensification in patients with type 2 diabetes mellitus according to baseline HbA1c level [31]

наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемии и возможности применения при любой стадии ХБП [34].

Впервые в ноябре 2009 г. на конгрессе IDF (Международной диабетической федерации) Ассоциация американских клинических эндокринологов (AACE) представила консенсус по терапии СД 2-го типа, в котором ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином, тиазолидиндионами и ингибиторами α -глюкозидаз были отнесены к препаратам первого ряда и рекомендованы в качестве монотерапии при инициации лечения пациентов с уровнем HbA1c 6,5–7,5%. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 было рекомендовано использовать и в целях интенсификации терапии у пациентов с уровнем HbA1c более 7,5% как компонент комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [35].

С лекарственными средствами данной группы был проведен ряд исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности – TECOS, EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 [36]. Дополнительным преимуществом иДПП-4 является их потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток.



Проведена серия исследований, в которых убедительно доказана целесообразность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином. Выбор такой комбинации обусловлен комплементарным механизмом действия: метформин снижает продукцию глюкозы печенью, всасывание глюкозы в кишечнике, снижает инсулинорезистентность, иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, благодаря чему замедляется разрушение глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и ингибированию высвобождения глюкагона, пролонгируется взаимодействие этих гормонов со специфическими рецепторами и действие на уровне органов-мишеней [37].

Впервые 12-недельная эффективность комбинации вилдаглиптина и метформина оценивалась в исследовании Ahren и соавт. в 2004 г. У пациентов с относительно низким исходным уровнем HbA1c 7,6%, получавших лечение метформином в среднесуточной дозе 1,8 грамма на протяжении 28 месяцев, добавление вилдаглиптина 50 мг снизило средний уровень HbA1c на 1,1% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Процент пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $< 7\%$ в конце исследования, составил 41,7% при приеме комбинации вилдаглиптина и метформина и 10,7% при приеме метформина [38].

VERIFY – первое долгосрочное исследование эффективности ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Данное исследование продемонстрировало преимущества комбинированной терапии вилдаглиптином с метформином по сравнению со стандартной поэтапной интенсификацией лечения у 2001 пациента (254 исследовательских центра, 34 страны) с уровнем HbA1c 6,5–7,5% и отсутствием сахароснижающей терапии в анамнезе. В динамике оценивали уровень глюкозы в плазме натощак, HbA1c, функцию β -клеток, инсулинорезистентность, липидный спектр, СКФ, частоту нежелательных явлений [39].

После рандомизации 1-я группа пациентов получала комбинированную терапию (вилдаглиптин + метформин), во 2-й группе лечение интенсифицировалось последовательно (метформин, при потере контроля – добавление вилдаглиптина).

Первичной конечной точкой было выбрано время до первой потери контроля (HbA1c более 7%) на исходной терапии, вторичной конечной точкой – время до второй потери контроля (HbA1c более 7%) на комбинированной терапии. Длительность наблюдения составила пять лет.

Интересна и выборка пациентов исследования: это пациенты с впервые установленным диагнозом, низкими показателями гликемии, без сердечно-сосудистых событий в анамнезе и с минимальными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Наблюдения Khunti и соавт. 81 573 пациентов с СД 2-го типа показывают, что существует большая задержка в интенсификации терапии у пациентов с СД, несмотря на неоптимальный контроль гликемии, и что значительная доля пациентов находится в декомпенсации в течение нескольких лет до момента, когда возникает вопрос об интенсификации лечения. У пациентов с HbA1c $< 7,0$, $< 7,5$ или $< 8,0\%$ (< 53 , < 58 или < 64 ммоль/моль) среднее время до интенсификации лечения составляло 2,9, 1,9 или 1,6 года соответственно среди пациентов, получающих один пероральный сахароснижающий препарат, и $> 7,2$, $> 7,2$ и $> 6,9$ года соответственно среди получавших два [41]. Результатом является тот факт, что на протяжении многих

лет у пациентов существует неконтролируемая глиукотоксичность, которая создает «феномен метаболической памяти», пациенты неоправданно подвергаются повышенному риску развития осложнений СД. Правильная стратегия лечения, ранняя интенсификация терапии с самого дебюта заболевания может стать фундаментом дальнейшего благополучия.

Исследование VERIFY показало преимущества стратегии ранней комбинированной терапии комбинацией «вилдаглиптин плюс метформин» для поддержания длительного устойчивого уровня гликемии в течение более 5 лет в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации монотерапии метформином. Зафиксировано значимое снижение относительного риска неудачи терапии 0,5 (0,45–0,58), $p < 0,0001$ в группе интенсивного контроля. Гликемический контроль на фоне комбинированной терапии удерживался на два года дольше, чем в группе монотерапии.

В 1-й группе утрата контроля зафиксирована у 429 (43,6%) пациентов через 61 месяц, во 2-й группе контроль над HbA1c был утерян у 614 (62,1%) пациентов, а первичная конечная точка была достигнута через 36 месяцев. Относительный риск наступления второй неудачи терапии также был на 26% ниже в группе пациентов, получающих фиксированную комбинацию.

Крайне важно для клинической практики, что иДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия, а значит, их прием ассоциирован с низким риском гипогликемии. Это является неоспоримым преимуществом для лиц пожилого возраста, пациентов с высоким риском гипогликемии и хронической болезнью почек. В нескольких клинических исследованиях были непосредственно изучены безопасность и эффективность иДПП-4 у пожилых пациентов с СД 2-го типа с участием лиц старше 75 лет с различными сопутствующими заболеваниями [42]. Исследования показали, что вилдаглиптин вызывает клинически значимое, дозозависимое снижение HbA1c у пациентов с СД 2-го типа, которые ранее недостаточно контролировались монотерапией метформином независимо от исходного гликемического контроля. Степень снижения этого показателя составляла от 0,6% при исходном уровне HbA1c $\leq 8\%$ до 1,9% при уровне HbA1c $> 10\%$ [35].

Раннее назначение комбинированной терапии в исследовании VERIFY также привело к улучшению функции β -клеток, оба подхода продемонстрировали сопоставимую безопасность. В 1-й группе, получавшей комбинацию препаратов, к концу первого периода исследования наблюдалось увеличение функции β -клетки, в группе, получавшей только метформин, функция β -клетки, наоборот, снижалась. Межгрупповая разница составила 19,23% ($p < 0,001$). Оценка безопасности показала, что в группе вилдаглиптина с метформином наблюдалась тенденция к снижению на 29% частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,71 [0,42–1,19]) [40].

Результаты исследования VERIFY предоставили большое количество информации для обсуждения вопросов ранней интенсификации лечения, клинических преимуществ такого подхода и возможного пересмотра стратегии лечения пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2-го типа. Комбинация вилдаглиптина и метформина на старте лечения СД 2-го типа с уровнем HbA1c 6,5–7,5% обеспечивала более быстрое и эффективное достижение гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформином без увеличения риска гипогликемии, набора массы тела и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование дает и клиническое обоснование назначения комбинированной



терапии сразу после постановки диагноза СД 2-го типа, даже если исходный уровень HbA1c не превышает целевой для реализации патофизиологической синергии действия двух компонентов терапии [40].

Еще одним аргументом в пользу назначения комбинированной терапии является использование меньших доз препаратов: их эффект суммируется, а риск развития побочных реакций снижается. Так, в случае назначения монотерапии метформином возможно развитие побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, и они носят дозозависимый характер. А значит, при комбинации доза метформина может быть снижена до переносимой, при этом второй компонент сахароснижающей терапии обеспечит в сумме желаемый терапевтический эффект. В двойном слепо-м исследовании, выполненном Bosi E. с соавт. (2007), при сочетанном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформином [43].

Важно, чтобы составляющие комбинации обладали не только взаимодополняющим механизмом действия, но и сочетались по фармакокинетическому профилю. Метформин всасывается в основном из тонкого кишечника, его биодоступность составляет 60%; период полувыведения из плазмы составляет 1,5–5 часов. Препарат не подвергается значительному метаболизму, 90% выводится в неизменном виде с мочой в течение 12 часов. Вилдаглиптин при приеме внутрь натошак быстро всасывается, а его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,75–2,5 часа после приема, при этом прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и площадь под кривой «концентрация – время». Период полувыведения составляет около 3 часов, независимо от дозы. Около 85% лекарственного средства выводится почками и 15% через кишечник. В связи с чем одним из основных преимуществ вилдаглиптина является доказанная возможность применения у пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста, с сопутствующим умеренным нарушением функции почек [44].

На основе рационального выбора препаратов с учетом синергизма их свойств комбинация лекарственных средств дает возможность оптимизировать и терапию пациентов с сахарным диабетом, позволяя уменьшить терапевтическую дозу и частоту побочных эффектов, повысить приверженность пациентов к лечению и предотвратить прогрессирование заболевания. Ввиду низкого потенциала межлекарственных взаимодействий, хорошего профиля безопасности, эффективности и плейотропных эффектов фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и метформина может быть хорошим стартом схемы лечения пациентов с СД 2-го типа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными препятствиями для достижения контроля факторов риска у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (АГ, ДЛП, стабильной ИБС и СД 2-го типа) являются: низкая приверженность пациентов к лечению, врачебная инертность, проблема полипрагмазии. Для решения этих проблем была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками. К преимуществам использования ФК и ПТ можно отнести: повышение контроля ФР и достижение основных целевых показателей; облегчение выполнения клинических рекомендаций; упрощение схем лекарственной терапии; повышение приверженности пациентов к лечению; снижение стоимости лечения. Использование наиболее эффективных с клинической точки зрения сочетаний с рациональным

фармакодинамическим действием и доказанной в РКИ эффективностью определяет положительный прогноз заболевания и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Комбинированная терапия, включающая назначение антигипертензивных препаратов амлодипина и лизиноприла с препаратом липидснижающего действия розувастатином, продемонстрировала в клинических исследованиях не только эффективность в отношении достижения целевых значений АД и липидов, но и положительное влияние на сердечно-сосудистый риск и приверженность к лечению у пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Использование фиксированных комбинаций сахароснижающих лекарственных средств позволяет оптимизировать терапию пациентов с СД 2-го типа, предотвратить прогрессирование осложнений и повысить приверженность к лечению за счет более быстрого достижения индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина и уменьшения частоты побочных эффектов используемых препаратов.

По результатам согласованной позиции большинства медицинских профессиональных сообществ приоритетную возможность использования ФК и ПТ следует рассматривать: у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском; у лиц с многососудистым поражением и атеросклерозом; для сокращения количества таблеток при приеме большого количества препаратов на протяжении продолжительного времени (не менее 1 месяца) и достижении желаемого терапевтического эффекта от них; при низкой приверженности к лечению; у пациентов пожилого и старческого возраста; у пациентов молодого и среднего возраста, ведущих активный образ жизни; у пациентов, мотивированных на прием ФК и ПТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. *Noncommunicable Diseases: Mortality*. 2019 Available at: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
2. WHO. *Noncommunicable Diseases: Key Facts*. 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Drapkina O., Kontseva A., Kalinina A. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (in Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
4. *Prevalence of risk factor for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus STEPS 2016*. WHO, Regional Office for Europe. Minsk: 2017. 249 p. (in Russian)
5. Webster R., Castellano J.M., Onuma O.K. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet*. 2017;389(10073):1066–74. doi: 10.1016/S0140-6736(17) 30558-5
6. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419
7. World Health Organization. *Secondary prevention of noncommunicable disease in low and middle income countries through community based and health service interventions*. WHO – Wellcome Trust Meeting report Geneva: World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42567>
8. Arutyunov G., Drapkina O., Kobalava Zh. The concept of fixed-dose combination drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Position paper of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Russian Association of Endocrinologists, the Association of Clinical Pharmacologists, the Eurasian Association of Internal Medicine, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6074. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6074
9. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018.
10. Pavlova O., Mitkovskaya N. (ed.) *Arterial hypertension: clinical guidelines*. Minsk: Professional Editions, 2023. 68 p. (in Russian)
11. Mach F., Baigent C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
13. Patsiyuk I. Statins in the Treatment of Patients with Dyslipidemia: General Principles and Drug Selection Algorithm. *Prescription*. 2024;27(2):166–179. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2024.27.2.003
14. 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;13:20406223221102754. doi: 10.1177/20406223221102754

15. Rao S., Jamal Siddiqi T., Khan M.S., 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. doi: 10.1016/j.pcad.2022.01.005
16. 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
17. Yasmin F., Aamir M., Ullah W., et al. Efficacy of polypill therapy for secondary prevention of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC.* 2023;81 (8_Supplement):1840. doi: 10.1016/S0735-1097(23)02284-2
18. Rivera A., Campos B., Ceolin S., et al. Polypill-based strategy vs. usual care for secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(16):1828–37. doi: 10.1093/eurjpc/zwad245
19. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehd295
20. Yusuf S., Joseph P., Dans A., et al.; International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):216–28. doi: 10.1056/NEJMoa2028220
21. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2032–43. doi: 10.1056/NEJMoa1600177
22. Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H., et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10199):672–83. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31791-X
23. Kandil O.A., Motawea K.R., Aboelenin M.M., Shah J. Polypills for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 14;9:880054. doi: 10.3389/fcvm.2022.880054
24. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326(7404):1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419
25. Karpov Yu., Ljalina S. Study TRIUMVIRATE: Reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologija.* 2015;9:10–5. (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2015.9.10-15
26. Christiana Vrints, Felicitia Andreotti, Konstantinos C. Koskinas et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2024;45(Issue 36):21:3415–3537.
27. Drapkina O., Livzan M., Martynov A. et al. The first Russian Expert Consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2018;13(1.2):259–71. (in Russian). doi: 10.14300/mnnc.2018.13039
28. Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L., et al.; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022;387(11):967–77. doi: 10.1056/NEJMoa2208275
29. Shestakova M., Vagapova G., Vikulova O., Galstyan G., Demidova T., Dudinskaya E., Kiseleva T., Mkrtumyan A., Petunina N., Tkacheva O., Fadeev V., Khalimov Y., Shestakova E. National Council of Experts: the place of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2023;26(6):619–625. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13110>
30. Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, Billy S. Collins, Robert A. Gabbay, Jennifer Green, Nisa M. Maruthur, Sylvia E. Rosas, Stefano Del Prato, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Tsvetelina Tankova, Apostolos Tsapas, John B. Buse; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786.
31. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepina O., Peterkova V., Artemova E., Bardiugov P., Beshlieva D., Bondarenko O., Burumkulova F., Vikulova O., Volevodt N., Galstyan G., Gomova I., Grigoryan O., Dzhemilova Z., Ibragimova L., Kalashnikov V., Kononenko I., Kuraeva T., Laptov D., Lipatov D., Melnikova O., Mikhina M., Michurova M., Motovilov O., Nikonova T., Rozhivanov R., Smirnova O., Starostina E., Surkova E., Sukhareva O., Tiselko A., Tokmakova A., Shamkhalova M., Shestakova E., Jarek-Martynova I., Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I., Shestakova M., Mayorov A. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1–157. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):6–13.
33. Lobashova V., Kachan A., Pichugina A., Pateyuk I. Modern approaches to cardiovascular risk stratification in patients with diabetes mellitus. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2024;8(2):2273–2281.
34. Biryukova E. Type 2 diabetes mellitus in elderly patients treated with endocrinologists in clinical practice. *Diabetes mellitus.* 2019;22(6):582–591. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM10315>
35. Khalimov Yu. Vildagliptin and its role in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):92–96. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5495>
36. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(14):1327–35.
37. Kobalava Zh., Yeshniyazov N., Medovchshikov V., Khasanova E. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologija.* 2019;59(4):76–87. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10253>
38. Ahren B., Gomis R., Standl E., et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2874–80. doi: 10.2337/diacare.27.12.2874
39. Del Prato S., Foley J.E., Kothny W., Kozlovski P., Stumvoll M., Paldanius P.M., Matthews D.R. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med.* 2014;31(10):1178–84. doi: 10.1111/dme.12508. Epub 2014 Jul 17.
40. Shestakova M., Antsiferov M., Ametov A., Galstyan G., Demidova T., Zilov A., Markova T., Petunina N., Chernikova N., Shamkhalova M. What are new opportunities for clinical practice the VERIFY study opens and which values for native diabetes patients? Joint conclusion on the advisory board results. November 6, 2019. *Diabetes mellitus.* 2020;23(1):106–110. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM12404>
41. Indovina F., Falcetta P., Del Prato S. Type 2 Diabetes Mellitus. From the start – combination therapy. *Diabetes mellitus.* 2018;21(5):386–394.
42. Umezawa S., Kubota A., Maeda H., Kanamor A. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:34.
43. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007;30(4):890–5. doi: 10.2337/dc06-1732. Epub 2007 Feb 2.
44. Sorokina Yu., Lovtsova L., Bogdarina A., Yashanova M., Shcherbatyuk T. Sinerghizm in combined use of oral antihyperglycemic drugs. *STM.* 2014;6(3):85–89. (in Russian)