



## Концепция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Меморандум экспертов 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

**Рабочая группа:** Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Сычев Д. А., Ткачева О. Н., Шестакова М. В., Шляхто Е. В.

**Комитет экспертов:** Болотова С. Л., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Ежов М. В., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Концевая А. В., Котовская Ю. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Полунина Н. А., Саласюк А. С., Скибицкий В. В., Тарловская Е. И., Троицкая Е. А., Чесникова А. И., Фролов М. Ю.

В меморандуме представлена позиция Совета Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Ассоциации клинических фармакологов (АКФ), Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ), Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ) по наиболее важным и дискуссионным вопросам применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** политаблетка, фиксированные комбинации, сердечно-сосудистая профилактика, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.

**Отношения и деятельность:** нет.

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, Москва, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФО ФГБОУ ВО "ВолГМУ" Минздрава России, зав. первым кардиологическим отделением ГБУЗ "Волгоградский областной клинический кардиологический центр", Волгоград, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО "ВолГМУ" Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Сычев Д. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4496-3680, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Шестакова М. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора НМИЦ эндокринологии, директор Института Диабета, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, ORCID: 0000-0003-3893-9972, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, Президент Российского кардиологического общества (РКО), директор ФГБУ "НИМЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Болотова С. Л. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО "ВолГМУ" Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-6654-1000, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии, ФГБУ "НИМЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет", Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ежов М. В. — д.м.н., Президент Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), г.н.с. отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, г.н.с., ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера", Пермь, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Концевая А. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной и аналитической работе, руководитель лаборатории социально-экономического анализа риска хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, Генеральный секретарь РКО, ученый секретарь, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Полунина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры фундаментальной нейрохирургии ФДПО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова", н.с. отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, врач-нейрохирург Московского Многопрофильного Клинического Центра "Коммунарка" ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0001-5680-4663, Саласюк А. С.\* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО "ВолГМУ", Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО "КГМУ" Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО "НГМА", Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Троицкая Е. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института РУДН, Москва, ORCID: 0000-0003-1756-7583, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Фролов М. Ю. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО "ВГМУ" Минздрава России, зав.

отделом фармакологии ГБУ "Волгоградский медицинский научный центр", Волгоград, ORCID: 0000-0002-0389-560X.

Рукопись получена 29.07.2024

Принята к публикации 12.08.2024



\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
salasyukas@outlook.com



АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, ПТ — политаблетка, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистые события, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

**Для цитирования:** Арутюнов Г. П., Драпкина О. М., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Сычев Д. А., Ткачева О. Н., Шестакова М. В., Шлякто Е. В., Болотова С. Л., Виллевалде С. В., Галевич А. С., Езов М. В., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Концевая А. В., Котовская Ю. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Полунина Н. А., Саласюк А. С., Скибицкий В. В., Тарловская Е. И., Троицкая Е. А., Чесникова А. И., Фролов М. Ю. Концепция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Меморандум экспертов 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. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6074. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6074. EDN RVMZQE

## 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

**Task Force:** Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Sychev D. A., Tkacheva O. N., Shestakova M. V., Shlyakhto E. V.

**Committee of Experts:** Bolotova S. L., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Ezhov M. V., Karpov Yu. A., Koziolova N. A., Kontsevaya A. V., Kotovskaya Yu. V., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Polunina N. A., Salasyuk A. S., Skibitsky V. V., Tarlovskaya E. I., Troitskaya E. A., Chesnikova A. I., Frolov M. Yu.

The paper describes the position 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 on the most important and controversial issues of the use of fixed-dose combination drugs in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

**Keywords:** polypill, fixed-dose combinations, cardiovascular prevention, cardiovascular risk, hypertension, dyslipidemia, coronary artery disease, heart failure, diabetes.

**Relationships and Activities:** none.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0003-3893-9972, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Bolotova S. L. ORCID: 0000-0001-6654-1000, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-

0003-2062-1536, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Polunina N. A. ORCID: 0000-0001-5680-4663, Salasyuk A. S.\* ORCID: 0000-0002-6611-9165, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Troitskaya E. A. ORCID: 0000-0003-1756-7583, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Frolov M. Yu. ORCID: 0000-0002-0389-560X.

\*Corresponding author: salasyukas@outlook.com

**Received:** 29.07.2024 **Accepted:** 12.08.2024

**For citation:** Arutyunov G. P., Drapkina O. M., Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Nedogoda S. V., Sychev D. A., Tkacheva O. N., Shestakova M. V., Shlyakhto E. V., Bolotova S. L., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Ezhov M. V., Karpov Yu. A., Koziolova N. A., Kontsevaya A. V., Kotovskaya Yu. V., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Polunina N. A., Salasyuk A. S., Skibitsky V. V., Tarlovskaya E. I., Troitskaya E. A., Chesnikova A. I., Frolov M. Yu. 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. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6074. EDN RVMZQE

Основанием для создания меморандума явились дискуссии во время представления и активного обсуждения рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) [1] и нарушениям липидного обмена [2] Российского кардиологического общества в 2023г, в которых существенное место занимают вопросы применения фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных и гиполипидемических препаратов и прогноз, полученный по результатам моделирования и показавший, что их применение в Российской Федерации (РФ) даст существенное снижение смертности и заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), цереброваскулярными заболеваниями и хронической болезнью почек [3].

Несмотря на имеющиеся клинические рекомендации, у значительной части пациентов с АГ, дислипидемией, сахарным диабетом (СД) 2 типа не достигаются целевые уровни артериального давления (АД) и показателей липидного обмена в реальной клинической практике. Для решения проблем полипрагмазии и низкой приверженности пациентов к лечению, как важных причин, препятствующих достижению целей лечения, была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками, которая в повседневной практике трансформировалась в два широко применяемых термина "фиксированная комбинация" и "полипилл" ("политаблетка") [4].

### Определение

Термин "полипилл" ("политаблетка") впервые был введен в обиход в контексте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2003г [5], но с тех пор получил широкое признание и используется в т.ч. для комбинированных лекарственных препаратов, применяемых для лечения (профилактики) других хронических заболеваний/состояний (например, СД 2 типа, метаболический синдром, вирус иммунодефицита человека, онкопатология, туберкулез). В настоящее время растет число комбинированных лекарственных препаратов и накапливаются проблемы, связанные с отсутствием четкого определения

и классификации подобных лекарственных форм. Поэтому необходимо определиться с используемой терминологией.

Существует несколько различных определений "полипилл" (в англоязычной литературе — polypill, polytab):

— комбинация в одной таблетке препаратов с доказанной способностью предотвращать развитие заболевания (например, при ССЗ комбинации на основе бета-адреноблокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статина и ацетилсалициловой кислоты (АСК), снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с существующими ССЗ)<sup>1</sup> [6, 7];

— комбинация из шести препаратов с доказанной или потенциальной способностью профилактики ССЗ и ССО (три антигипертензивных препарата, статин, АСК и фолиевая кислота) [5].

Термин "фиксированная комбинация" (имеется 7 вариантов синонимичных понятий) [8] в настоящее время широко используется в кардиологии и эндокринологии, но не в полной мере отражает имеющиеся различия в комбинациях (табл. 1).

Так, по количеству компонентов для "фиксированной комбинации" характерно наличие в составе двух компонентов, для "политаблетки" — три и более. В соответствии с этим утверждением комбинация двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке будет считаться "фиксированной комбинацией", трех — "политаблеткой", что, по сути, абсурдно, поскольку сегодня в мировой практике имеются комбинации из четырех антигипертензивных препаратов.

По цели применения: в случае использования "фиксированной комбинации" ожидается усиление эффекта от комбинации компонентов с повышением эффективности и переносимости терапии, а "поли-

<sup>1</sup> 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 from: <https://iris.who.int/handle/10665/42567> (Accessed May, 2024).

Таблица 1

### Характеристики ФК и ПТ

Характеристика	ФК	ПТ
Количество компонентов	2-3-4	2-3-4-5
Целевые ФР	1-2	2-3-4
Целевая популяция	Одно заболевание	Коморбидность Группа высокого риска ССО, в т.ч. без патологии
Основные цели	Улучшение приверженности Снижение риска развития побочных эффектов Уменьшение стоимости	Снижение сердечно-сосудистого риска Одномоментная коррекция сразу нескольких ФР Улучшение приверженности Снижение риска развития побочных эффектов

Сокращения: ПТ — политаблетка, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — фиксированная комбинация, ФР — факторы риска.

Таблица 2

## Двойные антигипертензивные ФК, зарегистрированные в РФ\*

Лекарственные препараты	Амлодипин	Лерканидипин	Фелодипин	Верапамил	Индапамид	ГХТЗ	Хлорталидон
Каптоприл						X	
Эналаприл		X			X	X	
Лизиноприл	X					X	
Периндоприл	X				X		
Рамиприл	X				X	X	
Хинаприл						X	
Трандлаприл				X			
Фозиноприл						X	
Зофеноприл						X	
Лозартан	X					X	
Эпросартан						X	
Валсартан	X					X	
Ирбесартан	X					X	
Кандесартан	X					X	
Телмисартан	X				X	X	
Олмесартана медоксомил	X					X	
Азилсартана медоксомил							X
Амлодипин					X		
Небиволол						X	
Бисопролол	X					X	
Атенолол	X						X
Метопролол			X				

**Примечание:** \* — в соответствии с инструкциями к медицинскому применению комбинированных препаратов.

**Сокращение:** ГХТЗ — гидрохлортиазид.

таблетка" способствует повышению приверженности к лечению. Как быть тогда, например, с усилением антиатеросклеротического и антигипертензивного эффекта антагонистов кальция в комбинации со статинами, входящими в "политаблетку"? И разве "фиксированные комбинации" не повышают приверженность к лечению?

Таким образом, накапливаются проблемы, связанные с отсутствием чёткого определения и классификации подобных лекарственных форм. Прежде всего, нужно определиться с самим термином "политаблетка", а далее — с его отличием от понятия "фиксированных комбинаций".

Наиболее логичным с научной точки зрения представляется использование термина "комбинированный препарат с фиксированными дозировками" (ФК) и политаблетка (ПТ), который должен заменить существующий англицизм "полипилл" и отличительной особенностью которого является комбинация в одной таблетке лекарственных препаратов с разнонаправленными ведущими фармакодинамическими эффектами и официально зарегистрированными показаниями, применяемая для одновременной коррекции нескольких факторов риска (ФР) или лечения сразу нескольких заболеваний (многоцелевое действие). Например, снижение

АД + снижение уровня липидов (АГ + дислипидемия). Различия и возможности ФК и ПТ представлены в таблице 1.

Задача внедрения ФК и ПТ в широкую клиническую практику предельно понятна — более существенное снижение риска развития ССО за счет улучшения контроля АД и глюкозы, снижения уровня атерогенных липидов, замедления прогрессирования атеросклероза и сердечной недостаточности, усиления антиагрегантного эффекта при упрощении режима фармакотерапии и повышения приверженности к нему, что находит отражение в ряде клинических рекомендаций [9–12].

В настоящее время применение ФК и ПТ стало рассматриваться в качестве одного из эффективных подходов при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии<sup>1</sup> [6, 8].

К положительным аспектам применения ФК/ПТ относятся:

- облегчение выполнения действующих клинических рекомендаций;
- повышение контроля ключевых ФР ССЗ;
- упрощение схем лекарственной терапии;
- повышение приверженности пациентов к лечению;
- снижение стоимости лечения.

**Таблица 3**  
Двойные гиполипидемические ФК, зарегистрированные в РФ\*

Лекарственные препараты	Эзетимиб	Фенофибрат
Симвастатин	X	
Аторвастатин	X	
Розувастатин	X	X

**Примечание:** \* — в соответствии с инструкциями к медицинскому применению комбинированных препаратов.

**Таблица 4**  
Тройные антигипертензивные ФК, зарегистрированные в РФ\*

Лекарственные препараты	Индапамид	ГХТЗ	Лекарственные препараты
Лизиноприл	X		Амлодипин
Периндоприл	X		Амлодипин
Валсартан		X	Амлодипин

**Примечание:** \* — в соответствии с инструкциями к медицинскому применению комбинированных препаратов.

**Сокращение:** ГХТЗ — гидрохлортиазид.

**Таблица 5**  
Комбинированные препараты с фиксированными дозировками многоцелевого действия (ПТ), зарегистрированные в РФ (двойные комбинации)\*

Лекарственные препараты	Валсартан	Амлодипин	АСК	Ивабрадин	Бисопролол
Аторвастатин		X	X		
Розувастатин	X				
Метопролол				X	
Периндоприл					X

**Примечание:** \* — в соответствии с инструкциями к медицинскому применению комбинированных препаратов.

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

ФК и ПТ, зарегистрированные в настоящее время для лечения АГ, дислипидемии и СД 2 типа в РФ, представлены в таблицах 2-8.

### ФК и ПТ в первичной профилактике ССЗ

Профилактика ССЗ может быть первичной, которая направлена на все население в целом (популяционная стратегия) или определенные группы населения (стратегии повышенного риска) и вторичной, которая осуществляется у пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию. Индивидуальный подход в рамках стратегии повышенного риска предполагает выявление ФР и достижение необходимых целевых показателей, приводящих к их снижению. При этом именно популяция с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском вносит наибольший вклад в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [13]. Поэтому оптимальным подходом является сочетание популяционной стратегии и стратегии повышенного риска. Использование ПТ у практически здоровых бессимптомных лиц для воздействия на различные ФР представляется трудно выполнимым и экономически затратным подходом, требующим высокой степени мотивации [14].

Однако впечатляющие потенциальные результаты применения ПТ, описанные в метаанализе 15 крупных исследований Wald NJ и Low MR [5], позволили сделать предположение о том, что такая стратегия, примененная у всех лиц старше 55 лет, может снизить сердечно-сосудистую заболеваемость на 80%. В основе моделирования эффекта ПТ было заложено

**Таблица 6**  
Комбинированные препараты с фиксированными дозировками многоцелевого действия (ПТ), зарегистрированные в РФ (тройные комбинации)\*

Лекарственные препараты	Амлодипин	Индапамид	Лекарственные препараты
Лизиноприл	X		Розувастатин
Периндоприл	X		Аторвастатин
Периндоприл		X	Розувастатин
Периндоприл	X		Розувастатин

**Примечание:** \* — в соответствии с инструкциями к медицинскому применению комбинированных препаратов.

**Другое:** резерпин+клопамид+дигидроэргокристин, винпоцетин+индапамид+метопролол+эналаприл.

следующее: снижение на статинах уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 1,8 ммоль приводит к снижению риска ИБС на 61% и инсульта на 17%, антигипертензивные препараты в половинной дозе снижают диастолическое АД на 11 мм рт.ст., что приводит к снижению риска ИБС на 46% и инсульта на 63%. Таким образом, многоцелевое воздействие может в итоге снизить риск ИБС на 88% и инсульта на 80%. При этом частота побочных эффектов при использовании многоцелевой ПТ не превысит 8-15%, а необходимость отмены лечения будет иметь место в 1-2% случаев. Но необходимо подчеркнуть, что в реальных клинических исследованиях, приводимых ниже, были получены более скромные результаты.

Таблица 7

## Двойные сахароснижающие ФК, зарегистрированные в РФ\*

	Метформин	Метформин Лонг	Линаглиптин	Дапаглифлозин	Пиоглитазон
Вилдаглиптин	X				
Ситаглиптин	X				
Ситаглиптин		X			
Саксаглиптин	X				
Саксаглиптин		X			
Саксаглиптин				X	
Алоглиптин	X				
Алоглиптин					X
Гозоглиптин	X				
Эмпаглифлозин	X				
Эмпаглифлозин			X		
Дапаглифлозин		X			
Гликлазид	X				
Глибенкламид	X				
Глимепирид	X				

Примечание: \* — в соответствии с инструкциями к медицинскому применению комбинированных препаратов.

Исследования TIPS-3 (The International Polycap Study-3) [15], HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) [16] и PolyIran [17] по использованию ПТ у лиц старше 55 лет, имеющих хотя бы один ФР (умеренный риск), подтвердили значительное снижение числа сердечно-сосудистых событий (ССС) (табл. 8).

Одной из существующих проблем по оценке роли ПТ при первичной профилактике являются большая вариабельность исследований, имеющих существенные различия по длительности (от 2 нед. до 4 лет и последующим проспективным наблюдением), количеству включенных пациентов (от 86 до 3180 человек, включая здоровых добровольцев и пациентов с невысоким риском ССЗ), выбору критериев эффективности (чаще всего суррогатные конечные точки) и составом изучаемых ПТ (антигипертензивные препараты и статины, их комбинации, с включением в некоторых исследованиях АСК).

С учетом данных метаанализа 24 исследований стратегия применения ПТ при первичной профилактике ССЗ [18] выглядит экономически обоснованной, способной улучшить качество жизни и приверженность к лечению пациентов по сравнению с раздельным использованием ее компонентов.

#### ФК и ПТ во вторичной профилактике ССЗ

Прогресс в медикаментозном лечении ССЗ обеспечил половину успеха в снижении сердечно-сосудистой смертности [19]. Вторичная профилактика направлена на предотвращение прогрессирования уже имеющегося одного или нескольких ССЗ, снижение риска ССО и смертности. АГ и дислипидемия являются главным факторами, на которые должна

быть направлена медикаментозная терапия при вторичной профилактике. При этом в настоящее время четко сформулированы целевые уровни АД и липидов, которые необходимо достичь для максимального снижения риска. Однако, как по данным зарубежных исследований, так и российского исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их ФР в регионах Российской Федерации) их достижение оставляет желать лучшего — целевое АД и уровни липидов достигнуты соответственно менее чем у 50% и 25% пациентов [20, 21]. Среди препятствий для достижения поставленных целей выделяют невыполнение клинических рекомендаций, низкую приверженность к прописанным режимам фармакотерапии, высокую стоимость лечения [22-25].

Исследования ПТ при вторичной профилактике (табл. 9) проводились у пациентов с диагностированными ССЗ и заключались в оценке влияния на ФР (АД и липиды) и приверженность к лечению пациентов при различных режимах терапии. Результаты исследований с учетом их гетерогенности в метаанализах и систематических обзорах по применению ПТ 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 ЛНП >0,8 ммоль/л по сравнению с обычным режимом лечения [24, 26, 27].

Ожидаемые эффекты от ПТ при вторичной профилактике базируются как на результатах клинических исследований по оценке их отдельных компонентов, так и метаанализов. Ожидается, что статины позволят снизить относительный риск общей смертности приблизительно на 40%, сердечно-сосудистой

Таблица 8

Основные результаты исследований TIPS-3, NOPE-3 и PolyJan

РКИ	Группа	Длительность, мес.	Средний возраст, лет	ССЗ, %	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	СД 2 типа, %	Среднее АД, мм рт.ст.	Средний ХС ЛНП, ммоль/л	Снижение ОР (95% ДИ)				
									Исходно/после терапии	Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка	ИМ	ОНМК	Сердечно-сосудистая смерть
TIPS-3 [15]	ПТ-1	55	64,1	0, умеренный или высокий риск ССО	26,1	37,9	145/84//139	3,1//2,6	<b>-11%</b> [0,79 (0,63-1,00)]*	<b>-34%</b> [0,66 (0,36-1,22)]*	<b>-29%</b> [0,71 (0,43-1,18)]*	<b>-18%</b> [0,82 (0,61-1,09)]*	<b>-10%</b> [0,90 (0,72-1,13)]*
	ПТ-1 + АСК		63,8		25,8	36,5	145/84	3,1	<b>-31%</b> [0,69 (0,50-0,97)]*	<b>-31%</b> [0,69 (0,31-1,56)]*	<b>-58%</b> [0,42 (0,20-0,89)]*	<b>-31%</b> [0,69 (0,46-1,05)]*	<b>-20%</b> [0,80 (0,59-1,08)]*
NOPE-3 [16]	ПТ-2	67	65,7	0, умеренный риск ССО	27	6	138/82//132/79	3,3//2,4	<b>-29%</b> [0,71 (0,56-0,90)]	<b>-45%</b> [0,55 (0,32-0,93)]	<b>-44%</b> [0,56 (0,36-0,87)]	<b>-18%</b> [0,82 (0,60-1,11)]	<b>-9%</b> [0,91 (0,73-1,12)]
PolyJan [17]	ПТ-3	60	59,3	11,3	26,6	15	130/79//129/77	3,3//2,8	<b>-34%</b> [0,66 (0,55-0,80)] в общей группе [0,61 (0,49-0,75)] в группе без ССЗ в анамнезе	<b>-49%</b> [0,51 (0,30-0,87)] (фатальный)** <b>-26%</b> [0,74 (0,58-0,96)] (нефатальный)**	<b>-64%</b> [0,38 (0,18-0,82)] (фатальный) <b>-56%</b> [0,44 (0,23-0,82)] (нефатальный)**	нет данных	<b>-7%</b> [0,93 (0,77-1,11)] общая смертность в общей группе

**Примечание:** \* — ширина ДИ не была скорректирована с учетом множественности, поэтому эти интервалы не следует использовать для окончательного вывода об эффекте лечения, \*\* — в данном исследовании ИМ не был представлен отдельно; результаты относятся к ИБС.

Препараты, использованные в TIPS-3: симвастатин (40 мг), ателолол (100 мг), гидрохлоротиазид (25 мг), рамиприл (10 мг) ± АСК (75 мг).

Препараты, использованные в NOPE-3: розувастатин (10 мг), кандесартан (16 мг), гидрохлоротиазид (12,5 мг).

Препараты, использованные в PolyJan: АСК (81 мг), аторвастатин (20 мг), гидрохлоротиазид (12,5 мг), эналаприл (5 мг) (или валсартан 40 мг).

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ПТ — политаблетка, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистый осложнение, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 9

## Основные результаты исследований ПТ при вторичной профилактике

РКИ	Длительность, мес.	Средний возраст, лет	ССЗ, %	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	СД 2 типа, %	Среднее АД, мм рт.ст.	Средний ХС ЛНП, ммоль/л	Снижение ОР (95% ДИ)				
								Исходно/после терапии	Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка	ИМ (нефатальный)	ОНМК (нефатальный)	Сердечно-сосудистая смерть
SECURE [28]	36	75,8	100	27,4	42	130/70//135/75	2,2//1,7	-24% [0,76 (0,60-0,96)]	-29% [0,71 (0,48-1,05)] (нефатальный)	-30% [0,70 (0,39-1,26)] (нефатальный)	-33% [0,67 (0,47-0,97)]	-3% [0,97 (0,75-1,25)]
IMPACT [28-30]	12	62	45	33	44	143/83//139/81	2,6//2,4	-11% [0,89 (0,47-1,69)]	нет данных	нет данных	нет данных	-33% [0,67 (0,57-2,24)]
The NERTUNO study [31]	24	63,5	100	28,6	26,8	141/82//127/77	3,3//2,8	-25,5% ОР комбинированного сердечно-сосудистого исхода эквивалент vs полипилл: [1,25 (1,08-1,43)]; p=0,002	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

**Примечание:** \* — в данном исследовании ИМ не был представлен отдельно; результаты относятся к ИБС.

Препараты, использованные в SECURE: АСК (100 мг), рамиприл (2,5/5/10 мг) и аторвастатин (40/20 мг).

Препараты, использованные в IMPACT: 2 возможных подхода: аспирин (75 мг), симвастатин (40 мг) и лизиноприл (10 мг) с ателололом (50 мг) или гидрохлоротиазидом (12,5 мг).

Препараты, использованные в The NERTUNO study: АСК (100 мг), аторвастатин (20/40 мг) и рамиприл (2,5/5/10 мг).

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

смертности — на 45%, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — на 50%, инсульта — на 45%, а иАПФ позволяют снизить риск сердечно-сосудистой смертности — на 25%, нефатального ИМ — на 20%, инсульта — на 30%. При использовании АСК можно ожидать снижение риска коронарных событий и инсульта на 20% [24, 26, 30].

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 3-й фазы SECURE (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) [28], включившем в общей сложности 2499 пациентов с ИМ, в течение предыдущих 6 мес. изучалась эффективность ПТ аспирина (100 мг), рамиприла (2,5, 5 или 10 мг) и аторвастатина (20 или 40 мг). Первичным комбинированным исходом была сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или срочная реваскуляризация. Ключевой вторичной конечной точкой была комбинированная сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа или нефатальный ишемический инсульт. После 36 мес. наблюдения отношение рисков (ОР) события с первичным исходом составило 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,60-0,96; P=0,02. ОР возникновения вторичной конечной точки составило 0,70; 95% ДИ: 0,54-0,90; P=0,005. Приверженность к приему лекарств была выше в группе ПТ, чем в группе обычного лечения.

Одним из главных результатов исследований ПТ при вторичной профилактике стало существенное (от 24 до 75%) повышение приверженности к лечению [24, 26]. При этом, по данным метаанализа [32], ~70% пациентов с сердечно-сосудистой патологией имели хорошую приверженность к фармакотерапии. Однако приверженность к статинам составляла 54%, к антигипертензивным препаратам 59% и только к АСК была 70%, а низкая приверженность к ним повышала риск общей смертности, соответственно, на 45%, 29% и 55%. Одной из основных причин низкой приверженности являются сложные схемы лекарственной терапии. Применение ПТ, за счет суточного снижения количества препаратов, положительно влияет на приверженность к терапии, т.е. решает эту проблему.

Кроме того, использование ПТ может помочь преодолеть терапевтическую инертность, поскольку фиксированные дозы компонентов в ее составе позволяют избежать необходимость раздельного титрования каждого из них, что неоправданно затягивает фазу подбора дозы препарата и негативно отражается на психике пациента и доверии к врачу.

### Практические аспекты применения ФК и ПТ

В настоящее время в РФ в официальных инструкциях по применению препаратов, относящихся к категории ФК и ПТ, имеются существенные различия в формулировках показаний как между двойными

Таблица 10

Упрощенный алгоритм применения ФК и ПТ [33]

Клиническая ситуация	Предпочтительный вариант ФК/ПТ
АГ с неэффективностью антигипертензивной монотерапии	Двухкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ с неэффективностью двухкомпонентной антигипертензивной терапии	Трехкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ + дислипидемия/высокий риск ССЗ	ПТ
Избыточная масса тела/ожирение	ПТ
Сахарный диабет 2 типа	ПТ (при наличии в ней диуретиков тиазидоподобные диуретики предпочтительнее ГХТЗ)
ИБС	ПТ (бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция предпочтительнее)
ХБП	ПТ (блокаторы РААС с АК или диуретиком (при уровне СКФ $\geq 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> предпочтительны тиазидные или тиазидоподобные диуретики; при СКФ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> назначаются петлевые диуретики)
Инсульт/когнитивные нарушения	ПТ (тиазидоподобные диуретики предпочтительнее)
Нарушения липидного обмена	ПТ или ФК гиполипидемических препаратов + ФК антигипертензивных препаратов

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АК — антагонисты кальция, ГХТЗ — гидрохлоротиазид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПТ — политаблетка, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ФК — фиксированная комбинация.

Таблица 11

Терапевтическая взаимозаменяемость иАПФ\* [34]

иАПФ	Периндоприл (2,5 мг)	Периндоприл (5 мг)	Периндоприл (10 мг)
Беназеприл	10 мг	20 мг	40 мг
Каптоприл	50 мг	100 мг	200 мг
Цилазаприл	2,5 мг	5 мг	10 мг
Эналаприл	10 мг	20 мг	40 мг
Фозиноприл	15 мг	30 мг	60 мг
Лизиноприл	10 мг	20 мг	40 мг
Мозексиприл	15 мг	30 мг	60 мг
Периндоприла эрбумин	2 мг	4 мг	8 мг
Рамиприл	2,5 мг	5 мг	10 мг
Квинаприл	10 мг	20 мг	40 мг
Трандолаприл	2 мг	4 мг	8 мг
Зофеноприл	30 мг	60 мг	120 мг

**Примечание:** \* — Thames Valley Family Health Team (Ontario). The Dose: An estimation of equivalent doses between ARBs and ACEIs. 2020. Available from: <https://thamesvalleyfht.ca/wp-content/uploads/2020/05/TheDoseACEIsARBs-drina.pdf> (Accessed May, 2024).

**Сокращение:** иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

и тройными комбинациями, так и между комбинациями со статинами. При этом, даже при наличии одних и тех же составляющих ФК и ПТ, инструкции у различных производителей могут иметь существенные отличия. Существует несколько вариантов официальных показаний для назначения ФК и ПТ:

- указание нозологии, при которой может быть назначена комбинация лекарственных препаратов в одной таблетке;

- указание нозологии/нозологий, при которых может быть назначена комбинация лекарственных препаратов в одной таблетке;

- указание нозологии/нозологий с конкретизацией ФР и фенотипа пациента;

- констатация факта целесообразности назначения комбинации лекарственных препаратов в одной таблетке;

- в качестве замены в тех же дозах ранее проводимой многокомпонентной терапии при достижении адекватного контроля показателей;

- при неэффективности монотерапии.

С учетом вышеизложенного представляется допустимым назначение ФК и ПТ по показаниям для отдельных ее составляющих с возможностью последующего титрования их дозы при наличии ФК и ПТ с разными дозами компонентов и учете имеющегося уровня АД и липидов у пациента (без предшествующего лечения отдельными компонентами). Кроме

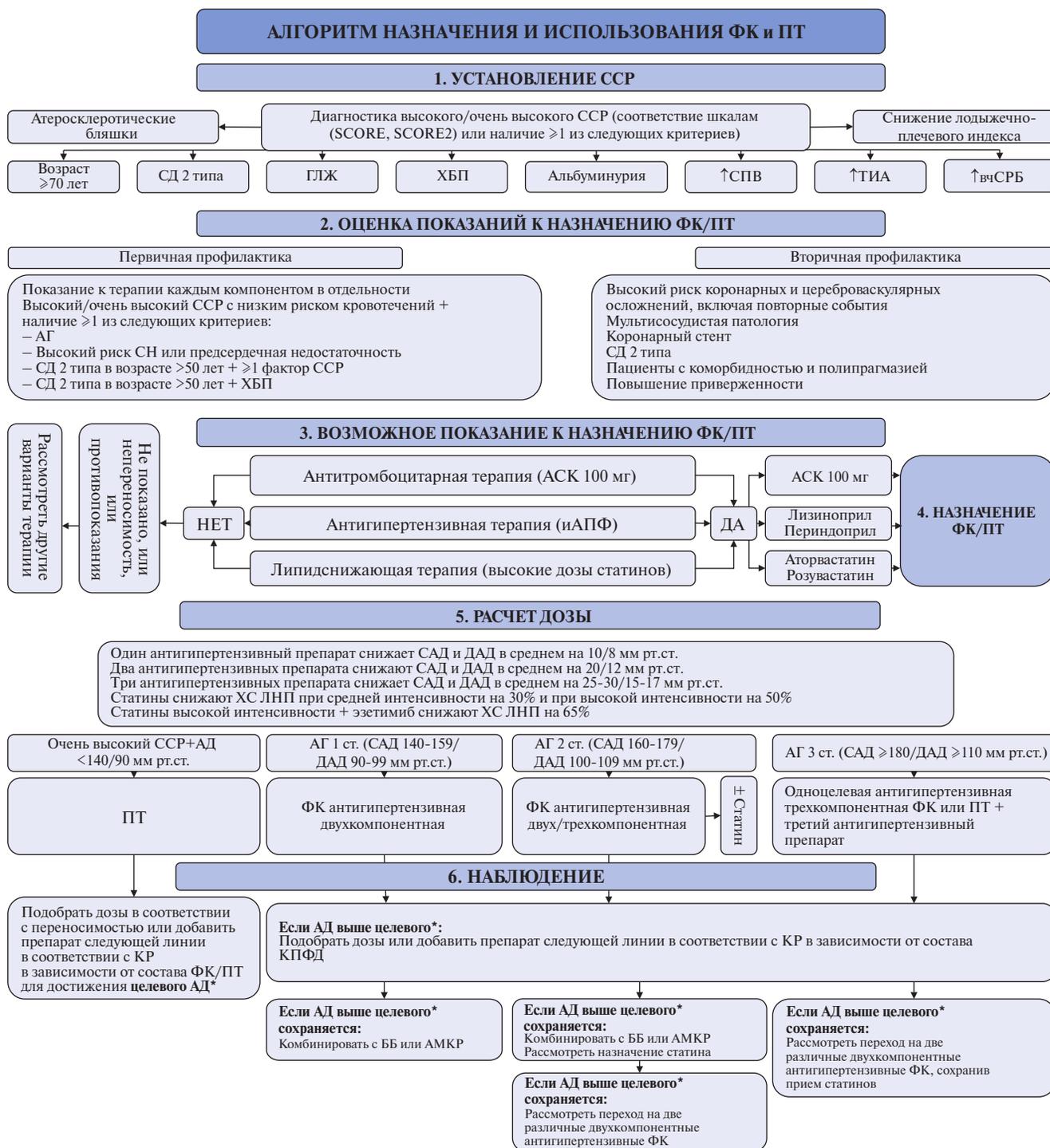


Рис. 1. Алгоритм назначения и использования КРФД.

**Примечание:** \* — всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска, рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений < 140/90 мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости — до целевого уровня 130/80 мм рт.ст. или ниже [1].

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КРФД — комбинированный препарат с фиксированными дозировками, КР — клинические рекомендации, ПТ — политаблетка, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СПВ — скорость пульсовой волны, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 12

Терапевтическая взаимозаменяемость БРА\* [34, 36]

БРА	Периндоприл (2,5 мг)	Периндоприл (5 мг)	Периндоприл (10 мг)
Кандесартан	4-8 мг	8-16 мг	16-32 мг
Эпросартан	150 мг	300 мг	600 мг
Ирбесартан	75-150 мг	150 мг	300 мг
Лозартан	25-50 мг	50 мг	100 мг
Олмесартан	5-10 мг	10-20 мг	20-40 мг
Телмисартан	20 мг	40 мг	80 мг
Валсартан	40-80 мг	80-160 мг	160-320 мг
Азилсартан	20 мг	40 мг	80 мг

**Примечание:** \* — Thames Valley Family Health Team (Ontario). The Dose: An estimation of equivalent doses between ARBs and ACEIs. 2020. Available from: <https://thamesvalleyfht.ca/wp-content/uploads/2020/05/TheDoseACEIsARBs-drina.pdf> (Accessed May, 2024).

**Сокращение:** БРА — блокатор рецепторов ангиотензина.

Таблица 13

Терапевтическая взаимозаменяемость диуретиков [37, 38]

Диуретик	ГХТЗ (12,5 мг)	ГХТЗ (25 мг)	ГХТЗ (50 мг)
Индапамид	1,25 мг	2,5 мг	–
Хлорталидон	6,25 мг	12,5 мг	25 мг

**Сокращение:** ГХТЗ — гидрохлоротиазид.

Таблица 14

Терапевтическая взаимозаменяемость статинов [2]

Статин	Аторвастатин (20 мг)	Аторвастатин (40 мг)
% снижения ХС ЛНП	41%*	47%
Ловастатин	80 мг	–
Питавастатин	4 мг	–
Правастатин	80 мг	–
Розувастатин	10 мг	20 мг
Симвастатин	40 мг	80 мг

**Примечание:** \* — на основании липидснижающей способности режимы терапии статинами делятся на высокоинтенсивные (снижение уровня ХС ЛНП >50%; используются аторвастатин 40-80 мг и розувастатин 20-40 мг), средней интенсивности (снижение от 31 до 49%, используются аторвастатин 10-20 мг, розувастатин 5-10 мг, симвастатин 20-40 мг и питавастатин 2-4 мг).

**Сокращение:** ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

этого, согласно действующим рекомендациям по АГ и нарушениям липидного обмена, лечение предпочтительно начинать с комбинации двух препаратов, снижающих АД, в одной таблетке независимо от сердечно-сосудистого риска, и при необходимости усиливать лечение назначением трех препаратов, также в одной таблетке, а статины назначать пациентам с установленным ССЗ или с умеренным или высоким сердечно-сосудистым риском [1].

При начале приема ФК или ПТ актуальной для реальной клинической практики проблемой является выбор правильной дозы антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. 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 (табл. 10, рис. 1).

Более того, имеющиеся данные терапевтической взаимозаменяемости между препаратами, которые могут входить в состав ФК и ПТ, облегчают перевод пациентов как при инициации терапии с произвольных на ФК, так и при необходимости с одной ФК или ПТ на другую (табл. 11-15)<sup>2</sup> [34, 35].

**ФК и ПТ для лечения АГ**

**Доказательная база ФК, в т.ч. против произвольных комбинаций**

Среди большого числа РКИ, оценивавших антигипертензивную терапию, только в нескольких проводилось прямое сравнение двойных комбинаций с систематизированным применением этих комбинаций в обеих группах [40]. В других исследованиях лечение начинали с монотерапии, а второй препарат (а иногда более одного препарата) добавляли позже, обычно без рандомизации. Дизайн ряда исследований не позволял использовать оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов, поскольку проводилась оценка нескольких различных вариантов монотерапии (например, в исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), в котором осуществлялось добавление ББ, клонидина или резерпина к диуретику, БКК, иАПФ или альфа-блокатору) [41]. В таблице 16 представлены различные комбинации лекарственных препаратов, существующих в виде ФК в РФ, которые использовались хотя бы в одной группе с активным лечением в клинических иссле-

<sup>2</sup> ABDA. Federal Union of German Associations of Pharmacists. Estimation of the equivalence dose of alternative drugs now also for ACE inhibitors. Available at: <https://www.abda.de/amk-nachricht/artikel/3018-informationen-der-institutionen-und-behoerden-amk-valsartan-haltige-arzneimittel-mit-verunrei/print.htm>. (Accessed 11 May 2024).

Таблица 15

## Профиль пациентов с предпочтительными показаниями к назначению ПТ (адаптировано с коррекцией из [39])

Для терапии статинами средней интенсивности	Для терапии статинами высокой интенсивности
Стабильные пациенты с контролируемым уровнем ХС ЛНП, которые принимают монокомпонентные препараты в эквивалентных дозировках	Стабильные пациенты с контролируемым уровнем ХС ЛНП, которые принимают монокомпонентные препараты в эквивалентных дозировках
Пациенты с непереносимостью высокоинтенсивной терапии статинами	Статин-наивные пациенты с уровнем ХС ЛНП, превышающим целевой на 30% и более
Пациенты со старческой астенией/ограничениями мобильности	Пациенты, предварительно леченные аторвастатином в дозе 20 мг и менее (или другими статинами в эквивалентных дозах), не достигшие целевого уровня ХС ЛНП
Статин-наивные пациенты с уровнем ХС ЛНП не более, чем на 30% выше целевого	
Пациенты, принимавшие аторвастатин 10 мг (или эквивалентную дозу статина) исходно, с целевым уровнем ХС ЛНП	

**Сокращение:** ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

дованиях со ступенчатым подходом к лечению, или в РКИ и ассоциировались со значимым улучшением прогноза в отношении основных ССС.

Стоит отметить, что в исследованиях, сравнивавших различные комбинированные опции терапии АГ (табл. 16), все комбинации были назначены большему или меньшему числу пациентов без существенных отличий с точки зрения влияния на прогноз.

Исключение составляют два исследования, в которых большая часть пациентов получала комбинации блокатора ангиотензина II (БРА) с диуретиком [46] или блокатора кальциевых каналов (БКК) с иАПФ [48], обе из которых оказались намного эффективнее, чем комбинация ББ с диуретиком в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы. Однако в шести других клинических исследованиях (с семью группами сравнения) добавление ББ к диуретикам или диуретиков к ББ не ассоциировалось с какой-либо разницей в отношении влияния на риск ССС [41, 46, 48, 50–53], а сама комбинация ББ с диуретиком была в три раза эффективнее плацебо в трех исследованиях [54–56]. Следует отметить, что назначение комбинации ББ/диуретик способствует увеличению числа случаев впервые выявленного СД у предрасположенных пациентов по сравнению с другими комбинациями [57]. Было продемонстрировано, что редко используемая комбинация тиазида с калийсберегающим диуретиком (амилоридом) эквивалентна терапии, основанной на применении БКК [58, 59], и в меньшей степени ассоциируется с развитием нежелательных метаболических эффектов, чем изолированное назначение тиазидов (реже выявляются гипокалиемия и нарушение толерантности к глюкозе) [60]. В трех исследованиях, оценивавших прогноз, проводилось прямое сравнение двух различных комбинаций антигипертензивных препаратов, каждая из которых включала блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (иАПФ или БРА) и БКК с другими комбинациями. По данным исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patient Living with Systolic Hypertension), комбинация

иАПФ/БКК имела преимущество перед комбинацией того же иАПФ с тиазидным диуретиком в отношении предупреждения основных ССС, несмотря на отсутствие разницы показателей АД между группами [61]. Эти результаты не были подтверждены данными, полученными в исследованиях COLM (Combination of OLMesartan and a CCB or diuretic in Japanese older hypertensive patients) [49] и COPE (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events) [62], которые свидетельствовали об отсутствии различий в отношении частоты ССС при применении комбинации блокатор РААС/БКК по сравнению с комбинацией блокатора РААС с диуретиком, однако оба этих исследования имели недостаточную статистическую мощность. На основании результатов РКИ и метаанализов, оценивавших прогноз, а также данных об антигипертензивной эффективности можно сделать вывод, что все пять основных классов препаратов могут комбинироваться друг с другом, за исключением иАПФ и БРА, сочетанное применение которых не оказывает дополнительного благоприятного эффекта, но увеличивает частоту нежелательных явлений и не рекомендуется к применению. Поэтому при выборе терапии для пациентов с АГ целесообразно отдавать предпочтение комбинациям иАПФ или БРА с БКК и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Эти комбинации доступны в одной таблетке в широком диапазоне доз, что облегчает и упрощает лечение, позволяет использовать гибкие режимы и титровать дозу от низкой к высокой. Комбинированная терапия, включающая иАПФ или БРА в сочетании с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, основана на взаимодополняющем действии препаратов, поскольку БКК и диуретики ведут к активации РААС, что компенсируется совместным использованием иАПФ или БРА. Эти комбинации также снижают вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками, поскольку способствуют уменьшению риска гипокалиемии, обусловленной диуретиками, и периферических отеков, связанных с приемом БКК. Указанные комбинации также обе-

Таблица 16

**Основные комбинации антигипертензивных лекарственных препаратов, оцениваемых в клинических исследованиях со ступенчатым подходом к лечению, или в РКИ, существующие в виде ФК в РФ**

Исследование	Сравнение	Тип пациентов	Динамика САД (мм рт.ст.)	Прогноз (изменение относительного риска, %)
<b>Комбинации иАПФ и диуретика</b>				
PROGRESS [42]	Периндоприл±индапамид vs плацебо	Инсульт или ТИА в анамнезе	-9 в общей группе -12 с индапамидом	В общей группе: -28% риск инсульта (p<0,001) -26% CCC В группе с индапамидом: -43% риск инсульта
ADVANCE [43, 44]	Периндоприл+индапамид vs плацебо	Сахарный диабет	-5,6	-9% микро/макрососудистые события (p=0,04)
	Периндоприл+индапамид+амлодипин vs периндоприл+индапамид	Сахарный диабет	-	-28% риск смерти среди пациентов с БКК на исходном уровне по сравнению с 5% среди пациентов без БКК и 14% для всех -12% CCC по сравнению с 6% для пациентов без БКК в начале исследования, хотя разница не была статистически значимой (p=0,38)
HYVET [45]	Периндоприл+индапамид vs плацебо	АГ; ≥80 лет	-15	-34% CCC (p<0,001)
<b>Комбинация БРА и диуретика</b>				
LIFE [45]	Лозартан+ГХТЗ vs атенолол+ГХТЗ	АГ+ГЛЖ	-1	-26% инсульт (p<0,001)
<b>Комбинация БКК и диуретика</b>				
VALUE [47]	Амлодипин+ГХТЗ vs валсартан+ГХТЗ	АГ, высокий риск	-2,2	-4% CCC (н.д.)
<b>Комбинация иАПФ и БКК</b>				
ASCOT [48]	Атенолол+бендрофлуметиазид vs амлодипин+периндоприл	АГ+ФР	-3	-16% CCC (p<0,001)
<b>Комбинация ББ и диуретика</b>				
ALLHAT [41]	Лизиноприл+атенолол/клонидин/резерпин vs хлорталидон+атенолол/клонидин/резерпин или амлодипин+атенолол/клонидин/резерпин	АГ+ФР	-2	ССС, н.д.
ALLHAT [41]	Амлодипин+атенолол/клонидин/резерпин vs лизиноприл+атенолол/клонидин/резерпин или хлорталидон+атенолол/клонидин/резерпин	АГ+ФР	-1	ССС, н.д.
ASCOT [48]	Амлодипин+периндоприл vs атенолол+бендрофлуметиазид	АГ+ФР	+3	+16% CCC (p<0,001)
<b>Комбинация БРА и БКК</b>				
COLM [49]	Олмесартан+диуретик vs олмесартан+БКК	АГ, пожилые	0	ССС, н.д.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТЗ — гидрохлортиазид, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, CCC — сердечно-сосудистое событие, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon — MR Controlled Evaluation, ALTITUDE — Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, FEVER — Felodipine Event Reduction, HYVET — Hypertension in the Very Elderly Trial, ONTARGET — Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint trial, PROGRESS — perindopril protection against recurrent stroke study, SCOPE — Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program, STOP-H — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, Syst-China — Systolic Hypertension in China, Syst-Eur — Systolic Hypertension in Europe.

спечивают блокаду РААС, что является терапевтической стратегией, важной для многих категорий пациентов (например, при наличии СД, гипертрофии левого желудочка, протеинурии).

Другие комбинации, например, БКК + диуретик, также обладают доказательной базой, полученной в ходе РКИ (табл. 16). Такое сочетание реже доступно в виде ФК и не включает блокаду РААС, которая требуется многим категориям больных. Комбинации

с ББ следует использовать при наличии специальных показаний к их назначению (например, у пациентов со стенокардией, требующих контроля частоты сердечных сокращений, перенесших ИМ, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), а также в качестве альтернативы иАПФ или БРА у молодых женщин с АГ, планирующих беременность). Доступны ФК ББ с иАПФ, БКК и диуретиками.

### Обоснование применения ФК для лечения больных АГ в качестве рутинной стратегии

В настоящее время доступно большое число ФК с разными дозами лекарственных средств, что позволяет преодолеть типичный недостаток стратегии "одной таблетки", а именно невозможность увеличения дозы одного препарата, не изменяя дозу другого. Также важно, что широкодоступные ФК содержат основные классы антигипертензивных препаратов. Основным их преимуществом является возможность сохранить простой режим лечения с приемом одной таблетки при прогрессировании заболевания и необходимости приема 1, 2 или 3 лекарственных препаратов, увеличивая тем самым приверженность к терапии и вероятность контроля АД. Такой подход способен вдвое повысить частоту контроля АД на фоне лечения по сравнению с имеющимся показателем ~40%. Хотя в настоящее время доступные ФК двух препаратов ограничены сочетанием блокаторов РААС с БКК или диуретиком, было бы важно увидеть появление более широкого ряда ФК невысокой стоимости с различным составом, соответствующим разным клиническим ситуациям.

### ФК и ПТ для лечения ИБС

Стабильная форма<sup>3</sup> представляет собой наиболее распространенное симптомное проявление ИБС [63]. Популяцию пациентов, страдающих стабильной ИБС, характеризуют разнообразные формы течения заболевания, в основе которых лежат различные патофизиологические механизмы, такие как атеросклеротическая обструкция эпикардиальных артерий, спазм эпикардиальных артерий, микроваскулярная дисфункция, структурные нарушения в артериальном и капиллярном русле и другие [64, 65]. При этом больные стабильной ИБС, как правило, одновременно страдают и разнообразными сопутствующими заболеваниями. Принимая во внимание вышесказанное, следует признать, что для достижения основных целей ведения пациентов со стабильной ИБС, заключающихся в устранении симптомов заболевания и улучшении прогноза [64], потребуются комбинированная терапия, что, в свою очередь, актуализирует вопросы повышения приверженности к лечению и оптимизации взаимоотношений пациента и врача.

ФК и ПТ с одно- или разнонаправленными фармакодинамическими эффектами широко применяются для ведения таких состояний, как АГ, дислипидемия, гипертриглицеридемия и СД. По данным метаанализа трех РКИ (TIPS-3, HOPE-3, and PolyIran) [66], использование ПТ ( $\geq 2$  антигипертензивных препарата + статин  $\pm$  аспирин) в качестве меры пер-

вичной профилактики вызывает существенное снижение риска развития ССЗ, включая такое проявление ИБС, как ИМ, а также потребность в реваскуляризации миокарда.

Данные РКИ SECURE [28] показали, что применение ПТ, включающей аспирин (100 мг), рамиприл (2,5, 5 или 10 мг) и аторвастатин (20 или 40 мг) в течение 6 мес. после ИМ, привело к значительному снижению риска ССС в течение 3-летнего периода наблюдения по сравнению с обычным лечением. Комбинированная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или срочная реваскуляризация) встречалась достоверно реже в группе терапии многоцелевой ПТ по сравнению с обычным лечением (9,5% vs 12,7%; ОР 0,76; 95% ДИ: 0,60-0,96;  $p=0,02$ ). Аналогичная динамика была отмечена и для вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа или нефатальный ишемический инсульт): 8,2% при использовании ПТ vs 11,7% в группе обычного лечения; ОР 0,70; 95% ДИ: 0,54-0,90;  $p=0,005$ . Приверженность к медикаментозному лечению была выше у больных, которые получали ПТ по сравнению с обычным лечением, в то время как побочные эффекты были схожими в сравниваемых группах.

Комбинация периндоприла и ББ в популяции низкого риска со стабильной ИБС без ХСН в РКИ EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) снижала ОР первичной конечной точки (смерть от ССР, несмертельный ИМ и сердечно-сосудистой реанимации) на 24% по сравнению с плацебо в сочетании с ББ (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,64-0,91;  $p=0,002$ ). Добавление периндоприла также снижало частоту фатальных или нефатальных ИМ на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,59-0,88;  $p=0,001$ ) и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ: 0,33-0,93;  $p=0,025$ ) [67].

Полученные результаты подтверждают целесообразность использования ФК и ПТ в качестве простого подхода к вторичной профилактике ССЗ, смерти и осложнений после ИМ.

Аргументом в пользу более активного использования ФК и ПТ в лечении больных стабильной ИБС можно считать преимущество ФК лекарственных препаратов с разным механизмом действия в достижении целевых значений показателей, обозначаемых клиническими рекомендациями (уровень ХС ЛНП, гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), АД): например, более выраженные эффекты высокоинтенсивной терапии статинами в сочетании с эзетимибом, назначения двух гипогликемических или антигипертензивных препаратов на старте лечения [10, 68]. По-видимому, приоритеты в выборе той или иной

<sup>3</sup> В международных рекомендациях используется термин хронические коронарные синдромы; описано 6 фенотипов хронических коронарных синдромов [64].

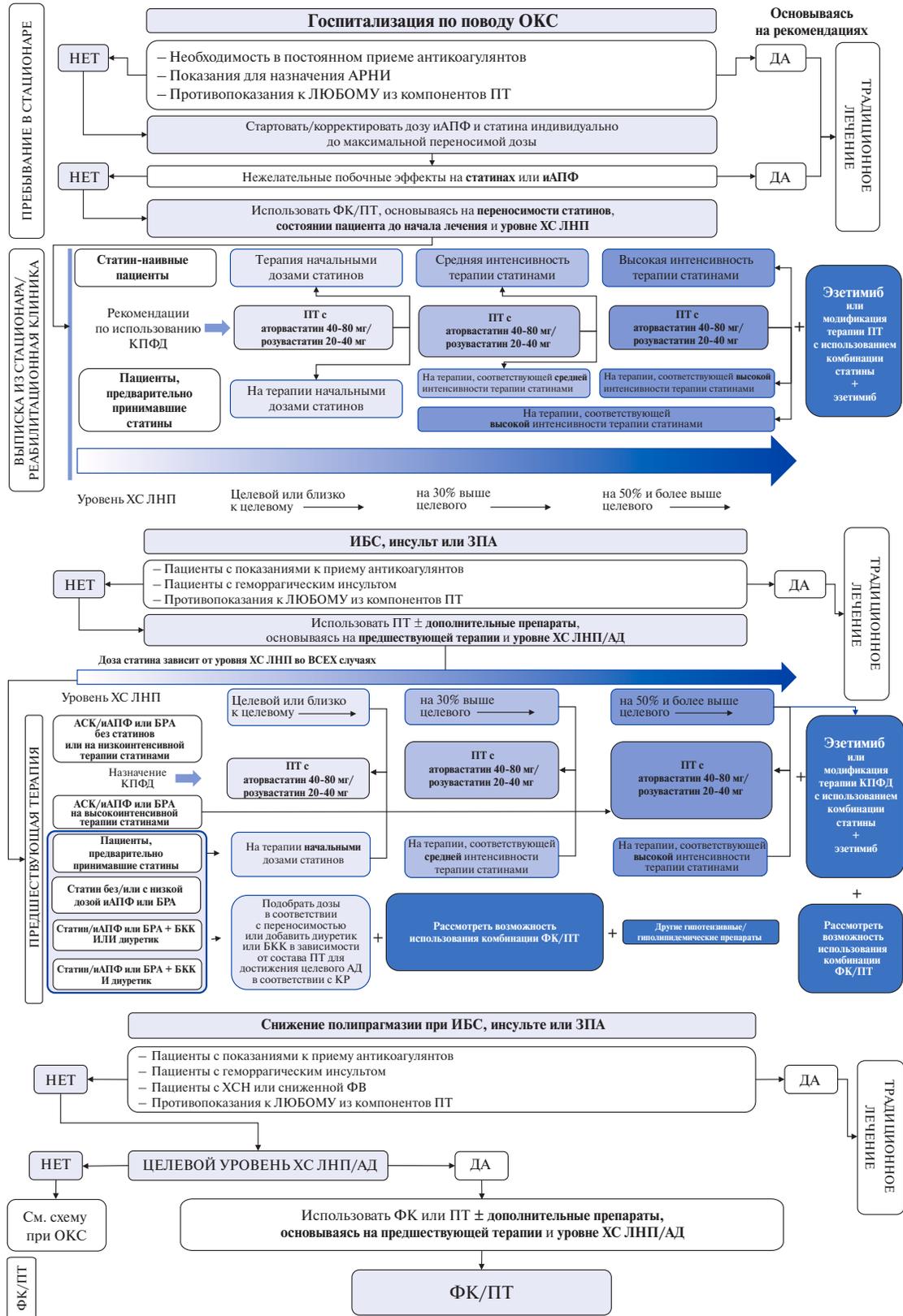


Рис. 2. Алгоритм назначения и использования ФК и ПТ в отдельных клинических ситуациях (адаптировано с коррекцией из [39]).

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗПА — заболевания периферических артерий, КПФД — комбинированный препарат с фиксированными дозировками, КР — клинические рекомендации, ОКС — острый коронарный синдром, ПТ — политаблетка, ФВ — фракция выброса, ФК — фиксированная комбинация, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

комбинации для ведения больных со стабильной ИБС во многом будут зависеть от того, в какой степени контролируются уровни ХС ЛНП, НbA<sub>1c</sub>, АД и частоты сердечных сокращений, а также от потребности в назначении двойной антитромботической терапии.

Несмотря на очевидные преимущества ФК и ПТ в повышении приверженности к лечению и дополнительные возможности преодоления терапевтической инерции по сравнению с раздельным использованием ее компонентов, потребность в проведении новых исследований ФК и ПТ у больных со стабильной стенокардией остается высокой.

Алгоритм назначения и использования ФК и ПТ в отдельных клинических ситуациях при ИБС представлен на рисунке 2.

### ФК и ПТ для лечения ХСН

Современные рекомендации по ведению больных с ХСН указывают на необходимость проведения комбинированной терапии 4 основными классами препаратов (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)/иАПФ/БРА; ББ; антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2)) у больных с ХСНнФВ как наиболее эффективной комбинации в отношении снижения риска смерти и госпитализаций, а также улучшения качества жизни [64–66]. При этом подчеркивается потребность в первоначальной инициации терапии основными классами препаратов, а затем уже их титрование до целевых доз, обозначенных клиническими рекомендациями [68, 69]. Однако данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что частота достижения целевых доз препаратов, относящихся к болезнь-модифицирующей терапии ХСН (АРНИ/иАПФ/БРА; ББ; АМКР), остается крайне невысокой, что определяется совокупностью факторов, связанных как с пациентом, так и с медицинскими работниками и системой оказания помощи этим больным [30].

В свете вышеизложенного, применение ФК и ПТ у больных с ХСН может рассматриваться как эффективная стратегия преодоления барьеров в проведении болезнь-модифицирующей терапии, повышающая приверженность к лечению. Согласно данным, полученным при анализе пациентов, принимавших участие в исследовании HF QUIK (Heart Failure Quality Improvement in Kerala) [69], >80% больных с ХСН могли бы получать ФК/ПТ при выписке из госпиталя, при этом расчетное повышение приверженности к лечению составило 44% (95% ДИ: 26–65) [10]. Однако в отсутствие данных по эффективности и безопасности ФК/ПТ, полученных в проспективных исследованиях, трудно рассчитывать на появление практических рекомендаций по данной стратегии у пациентов с ХСН.

Основные вопросы, которые предстоит решить для внедрения стратегии лечения больных с ХСН ФК/ПТ, сводятся к следующему:

- поиск наиболее оптимального количества препаратов в составе ФК/ПТ, при этом придется учитывать кратность приема ее отдельных компонентов. Так, однократное назначение в день иНГЛТ-2, АМКР и большинства ББ создает предпосылки для создания ФК/ПТ, а двукратный прием АРНИ скорее потребует отдельного использования препарата;

- создание рационального количества ФК/ПТ, содержащих разные дозы иАПФ, БРА, ББ и АМКР, позволяющего осуществлять титрование ее отдельных компонентов. В рамках 4-компонентной схемы лечения больных с ХСНнФВ только иНГЛТ-2 не требуют титрации суточной дозы препарата;

- разработка и проверка в клиническом исследовании алгоритма назначения ФК/ПТ при ХСН, в т.ч. у больных, ранее получающих свободную комбинацию препаратов, у пациентов с сердечной недостаточностью *de novo*, а также выбор оптимального этапа инициации терапии ФК/ПТ (госпитальный или амбулаторный этап);

- оценка возможностей использования ФК/ПТ у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с учетом полученных доказательств позитивного влияния на исходы таких классов препаратов, как иНГЛТ-2, АРНИ, ИМКР, БРА;

- формирование алгоритма действий в случае развития сердечной недостаточности у пациентов, ранее получавших ФК/ПТ для лечения сердечных и несердечных заболеваний.

### ФК и ПТ для лечения СД 2 типа

Существующие отечественные и зарубежные рекомендации по лечению пациентов с СД 2 типа рекомендуют использовать комбинированную терапию сахароснижающими препаратами, если монотерапия метформином (или его заменой) недостаточно эффективна для достижения целевого уровня НbA<sub>1c</sub> или при исходном высоком уровне НbA<sub>1c</sub><sup>4</sup> [70–72].

При этом в последние годы существенно расширились показания для стартового назначения комбинированной терапии в дебюте заболевания. Так, согласно российским рекомендациям по лечению пациентов с СД 2 типа [70], монотерапия метформином (или его заменой) показана только тем пациентам, чей исходный показатель НbA<sub>1c</sub> находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%. При этом даже в этом случае у пациентов в дебюте СД 2 типа без атеросклеротических ССЗ, ХСН и хронической болезнью почек раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимуще-

<sup>4</sup> КР 290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022 г. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2). Ссылка активна на 10.06.2024.

щества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля при незначительном превышении целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (на примере назначения комбинации препарата ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной терапией метформином с последующим присоединением иДПП-4 в исследо-

вании VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmIn For early treatment of type 2 diabetes) [73]).

В остальных случаях необходимо стартовое назначение комбинации из двух (если исходный показатель HbA<sub>1c</sub> превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0-2,5%) или трех (если в дебюте заболевания исходный уровень HbA<sub>1c</sub> превышает индивидуальное значение

Таблица 17

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов [70]

Лекарственные препараты	Метформин	иДПП-4	ПСМ/глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	арГПП-1
Метформин		+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР
ПСМ/глиниды	+	+		+	+	+
ТЗД	+	+	+		+	+
иНГЛТ-2	+	+	+	+		+
арГПП-1	+	НР	+	+	+	

**Примечание:** + — рациональная комбинация; НР — нерациональная комбинация. В каждом случае следует учитывать показания, противопоказания и ограничения в инструкциях конкретных сахароснижающих препаратов. В случае назначения комбинации 3 сахароснижающих препаратов следует проверить рациональность сочетания каждого препарата с двумя другими.

**Сокращения:** арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ПСМ — препараты сульфонилмочевины, ТЗД — тиазолидиндионы.

Таблица 18

Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента [70]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
<b>Указания на высокий риск АССЗ</b> (возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных артерий или каротидных артерий или артерий нижних конечностей или ГЛЖ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– эффективны в качестве первичной профилактики</li> <li>• арГПП-1<sup>1</sup></li> <li>– обладают дополнительными преимуществами</li> <li>• иНГЛТ-2<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• ТЗД (Пиоглитазон)</li> <li>• инсулины</li> </ul>	
<b>АССЗ<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид)</li> <li>• иНГЛТ-2<sup>3</sup></li> <li>• Пиоглитазон<sup>4</sup> (потенциально имеет преимущества)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ (глибенкламид)</li> </ul>
<b>ХСН</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами в соответствующей популяции<sup>5</sup> (наибольшая доказанность при любой ФВ: дапаглифлозин, эмпаглифлозин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации)</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• инсулины (осторожность на старте)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ (глибенкламид)</li> <li>• иДПП-4 (саксаглиптин)</li> <li>• ТЗД</li> </ul>
<b>ХБП С 1-3а</b> (рСКФ ≥45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	<p><b>При альбуминурии (&gt;3 мг/ммоль) или СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):</b></p> <p><b>Предпочтительны (1 линия):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин)</li> </ul> <p><b>2 линия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• другие иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества<sup>6</sup></li> </ul> <p>Если есть противопоказания к иНГЛТ-2 или непереносимость:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид)</li> <li>• ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением)<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• ТЗД</li> <li>• инсулины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ (глибенкламид при рСКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> </ul>

Таблица 18. Продолжение

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
<b>ХБП С 3б-5</b> (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	<b>Предпочтительны (1 линия):</b> • иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) <b>2 линия:</b> • другие иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества <sup>6,8</sup> Если есть противопоказания к иНГЛТ-2 или непереносимость: • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид до ХБП С4 включительно)	• метформин (до ХБП С3б включительно) • ПСМ (до ХБП С4 включительно) • иДПП-4 • арГПП-1 (эксенатид, ликсисенатид до ХБП С3б включительно) • инсулины	• метформин (при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) • ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (гозоглиптин) • иНГЛТ-2 <sup>9</sup> (см. ограничения препаратов по рСКФ в разделе 6.1.3) • арГПП-1 (эксенатид, ликсисенатид при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , лираглутид, семаглутид, дулаглутид при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) • ТЗД
<b>Ожирение</b>	• арГПП-1 • иНГЛТ-2 • метформин	• иДПП-4	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта): • ПСМ • ТЗД • инсулины
<b>Гипогликемии</b>	Препараты с низким риском: • метформин • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД		Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды • инсулины

**Примечание:**

<sup>1</sup>Ограниченное число исследований проведено на популяции с преобладанием пациентов, имеющих указания на высокий риск АССЗ/множественные ФР ССЗ: • Дулаглутид в исследовании REWIND (69% участников с указаниями на высокий риск АССЗ: возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей или ГЛЖ) показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12% по сравнению с плацебо;

• Дапаглифлозин в исследовании DECLARE-TIMI 58, в котором у 60% участников имелись множественные ФР АССЗ, показал снижение комбинированной конечной точки (снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу ХСН) на 17%.

<sup>2</sup>АССЗ: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

<sup>3</sup>В крупных РКИ, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2 типа, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

• Эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3Р-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;

• Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3Р-МАСЕ (см. выше), снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 33%;

• Дапаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с ФР): тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-МАСЕ, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у больных с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3Р-МАСЕ на 16%;

• Эртуглифлозин в VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30%.

<sup>4</sup>Пиоглитазон в исследовании PROactive при повторном анализе показал снижение риска комбинированной конечной точки МАСЕ, включающей смерть по причине ССЗ, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ, на 18%, снижение риска повторного ИМ на 28% и инсульта на 47%.

<sup>5</sup>Дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин.

<sup>6</sup>иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества в крупных РКИ (см. выше) по оценке сердечно-сосудистого риска сахароснижающих препаратов (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин).

<sup>7</sup>Возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля.

<sup>8</sup>Необходимо учитывать сравнительную эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов, включая ограничения по СКФ.

**Сокращения:** арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ПСМ — препараты сульфонилмочевины, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТЗД — тиазолидинионы, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, МАСЕ — сердечно-сосудистые события.

более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации) сахароснижающих препаратов, воздействующих

на различные механизмы развития гипергликемии (табл. 17, 18) [70]. При этом эффективным считается темп снижения HbA<sub>1c</sub> ≥1,0% за 6 мес. наблюдения.

Чаще всего в клинической практике используются комбинации на основе метформина, что связано с существующими алгоритмами фармакотерапии. Однако при его непереносимости и появлении побочных эффектов, требующих его отмены, используют комбинации, в т.ч. и ФК, других сахароснижающих препаратов, включая иНГЛТ-2, иДПП-4, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и т.д. (табл. 6).

Анализ структуры сахароснижающей терапии при СД 2 типа за период 2017-2022гг указывает на сохраняющееся преобладание назначения пероральных сахароснижающих препаратов преимущественно в виде монотерапии (45,3-41,6%), а также постепенное увеличение доли двойных (с 25,8 до 30,0%) и тройных комбинаций (с 1,3 до 5,8%). При положительной тенденции к увеличению доли комбинированной терапии, тем не менее, очевиден факт недостаточной и отсроченной интенсификации терапии. Так, значимое снижение доли монотерапии (с 53 до 45%) отмечается лишь при длительности диабета 6-8 лет от дебюта СД, что во многом отражает не столько экономические возможности и доступность препаратов, сколько является следствием клинической инертности в аспектах замедленных сроков перехода к комбинированной терапии вне соблюдения рекомендаций, указывающих на необходимость перехода к следующему этапу интенсификации при недостижении цели  $HbA_{1c}$  через 3-6 мес. [74].

При этом, по данным анализа закупок сахароснижающих препаратов в РФ, а также данных Регистра СД, ФК/ПТ принимают <1% пациентов, получающих комбинированную сахароснижающую терапию.

Увеличение доли ФК/ПТ в структуре сахароснижающей терапии может улучшить приверженность пациентов к терапии и результаты лечения. Так, данные ретроспективного когортного исследования, проведенного в Германии в 2020г, показали статистически значимо более высокий уровень приверженности при приеме ФК (первый год: +22%,  $p < 0,001$ , второй год: +25%,  $p < 0,001$  и третий год: +29%,  $p < 0,001$ ), а также более высокую стабильность терапии и меньшее изменение числа рецептов в каждый из трех лет наблюдения в группе ФК по сравнению с группой комбинированной терапии отдельными препаратами [75]. При этом различия были наиболее выражены у пациентов, которые исходно не соблюдали режим лечения, принимали большое количество препаратов и не имели тяжелого сопутствующего заболевания.

Аналогичные результаты по улучшению как приверженности, так и клинических результатов лечения при использовании ФК для лечения СД 2 типа ранее были получены в Японии [76], США [77-79] и других странах, а также в нескольких метаанализах [80, 81].

Таким образом, ФК/ПТ могут иметь преимущество в эффективности по сравнению с комбинированным лечением СД 2 типа отдельными препаратами, хотя это не было подтверждено проспективными РКИ [82].

### Возможные проблемы и барьеры при применении ФК/ПТ:

- наличие противопоказаний к назначению одного из компонентов ФК/ПТ делает невозможным ее применение;

- при необходимости отмены одного из компонентов ФК/ПТ (возникновение побочного эффекта) приходится отменять ее вообще и вновь подбирать схему лечения.

Широко использовавшийся ранее критиками ФК/ПТ аргумент о невозможности коррекции дозы лишь одного из ее компонентов для достижения целевых показателей в настоящее время практически потерял свою актуальность в связи с наличием в арсенале большого числа ФК/ПТ с разными дозами препаратов.

Существовавшие ранее опасения о недостаточной доказательной базе по положительному влиянию ПТ на жесткие конечные точки сегодня развеяны положительными результатами исследований NOPE-3, TIPS-3 и PolyIran. Позитивное влияние ФК/ПТ на уровень АД и ХС ЛНП, а также приверженность к лечению никогда не подвергалась сомнению.

Регуляторный барьер, в соответствии с которым ФК/ПТ были разрешены к использованию только в качестве замены эффективных монокомпонентных препаратов в условиях вторичной профилактики ССС у стабилизированных пациентов, был в значительной мере преодолен, когда эксперты European Society of Cardiology в своем руководстве по профилактике ССЗ от 2016г впервые констатировали, что ФК/ПТ могут рассматриваться как вариант лечения в рамках многофакторной стратегии профилактики ССЗ [12].

Со стороны врачей основным барьером для более широкого применения ФК/ПТ при первичной профилактике является недооценка значимости медикаментозного компонента в целом, а при вторичной профилактике — сформировавшееся устойчивое убеждение в том, что применение ФК/ПТ исключает возможность индивидуального подхода к пациенту, что некорректно при наличии большого числа вариантов комбинаций с различными дозами каждого из компонентов. При этом врачи недооценивают степень значимости ФК/ПТ для оптимизации терапии, в т.ч. за счет упрощения схемы лечения и повышения приверженности к нему.

Самым активным сторонником применения ФК/ПТ являются сами пациенты, для которых уменьшение числа принимаемых препаратов и удобство использования чрезвычайно важны.

К преимуществам ФК и ПТ относятся:

- специально подобранные комбинации нескольких лекарств, с учетом особенностей их фармакодинамики и взаимодействия между собой, в одной лекарственной форме для приема один раз в день;
- в составе ФК/ПТ всегда используются только те препараты, которые имеют доказанное положительное влияние на прогноз заболевания и снижение риска ССО;
- повышение эффективности лечения за счет улучшения приверженности к нему и упрощению схем фармакотерапии, что обеспечивает простоту применения.

Приоритетную возможность использования ФК/ПТ следует рассматривать:

- у пациентов с многососудистым поражением и атеросклерозом, а также высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (например, пациенты с СД 2 типа);

- для сокращения количества таблеток при приеме большого количества препаратов на протяжении продолжительного времени (не менее 1 мес.) и достижения желаемого терапевтического эффекта от них;
- при низкой приверженности к лечению;
- у пациентов пожилого и старческого возраста (необходимо учитывать возможные проблемы при глотании "крупной" по размерам таблетки);
- у пациентов с метаболическим синдромом, высоко-нормальным и повышенным АД, и низкоинтенсивным неинфекционным воспалением;
- у пациентов молодого и среднего возраста, ведущих активный образ жизни;
- у пациентов, мотивированных на прием ФК/ПТ [83].

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
3. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2021;10:200102. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200102.
4. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting poly pills into practice: challenges and lessons learned. Lancet. 2017;389(10073):1066-74. doi:10.1016/S0140-6736(17)30558-5.
5. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003;326(7404):1419. doi:10.1136/bmj.326.7404.1419.
6. Sarfo FS, Nichols M, Opare-Addo PA, Obviagele B. Polypill Programs to Prevent Stroke and Cut Costs in Low Income Countries: Moving From Clinical Efficacy to Pragmatic Implementation. Stroke. 2023;54(2):407-14. doi:10.1161/STROKEAHA.122.039567.
7. Yusuf S, Pinto FJ. The polypill: from concept and evidence to implementation. Lancet. 2022;400(10364):1661-3. doi:10.1016/S0140-6736(22)01847-5.
8. Vijay K, Prasad B, Singh S. Pharmaceutical issues in the development of a polypill for the treatment of cardiovascular diseases. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. 2008;5(1):63-71. doi:10.1016/j.ddstr.2008.03.001.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(5):429. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2022.04.003.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281-344. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
13. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol. 2001;30(3):427-32; discussion 433-4. doi:10.1093/ije/30.3.427.
14. Fuster V, Sanz G. Compuestos de dosis fija en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica [Fixed-dose compounds and the secondary prevention of ischemic heart disease]. Rev Esp Cardiol. 2011;64 Suppl 2:3-9. Spanish. doi:10.1016/j.recsep.2011.02.027.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Jahangiri R, Rezapour A, Malekzadeh R, et al. Cost-effectiveness of fixed-dose combination pill (Polypill) in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: A systematic literature review. PLoS One. 2022;17(7):e0271908. doi:10.1371/journal.pone.0271908.
19. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007;356(23):2388-98. doi:10.1056/NEJMsa053935.
20. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16(2):121-37. doi:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
21. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
22. Sanz G, Fuster V. Maximizing therapeutic envelope for prevention of cardiovascular disease: role of polypill. Mt Sinai J Med. 2012;79(6):683-8. doi:10.1002/msj.21355.
23. Armstrong PW, McAlister FA. Searching for Adherence: Can We Fulfill the Promise of Evidence-Based Medicines? J Am Coll Cardiol. 2016;68(8):802-4. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.006.
24. Rao S, Jamal Siddiqi T, Khan MS, et al. Association of polypill therapy with cardiovascular outcomes, mortality, and adherence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Prog Cardiovasc Dis. 2022;73:48-55. doi:10.1016/j.pcad.2022.01.005.
25. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol. 2014;64(20):2071-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021.

26. Hennawi HA, Ashraf MT, 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.
27. 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.
28. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al.; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
29. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2014;348:g3318. doi:10.1136/bmj.g3318.
30. 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.
31. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, et al. The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study. *Int J Cardiol.* 2022;361:116-23. doi:10.1016/j.ijcard.2022.05.015.
32. 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/ehz295.
33. 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.
34. Coca A, Kreutz R, Manolis AJ, Mancia G. A practical approach to switch from a multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1890-8. doi:10.1097/HJH.0000000000002464.
35. Egan BM, Li J, Qanungo S, Wolfman TE. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation.* 2013;128(1):29-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000500.
36. Burnier M, Brunner HR. Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10 Suppl 12:S278-82.
37. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
38. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens.* 2022;35(7):573-86. doi:10.1093/ajh/hpac048.
39. Grigorian-Shamagian L, Edel K, Esteve-Pastor MA, et al. Practical Decision Algorithms for the Use of the Cardiovascular Polypill in Secondary Prevention in Europe. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:663361. doi:10.3389/fcvm.2021.663361.
40. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(12):143-228. (In Russ.) Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
41. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
42. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
43. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. 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 randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
44. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Hypertension Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252. Erratum in: *Hypertension.* 2015;66(1):e2. doi:10.1161/HYP.0000000000000030.
45. 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(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
46. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
47. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022-31. doi:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
48. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
49. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res.* 2015;38(1):89-96. doi:10.1038/hr.2014.144.
50. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9153):611-6. doi:10.1016/s0140-6736(98)05012-0.
51. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al.; CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289(16):2073-82. doi:10.1001/jama.289.16.2073.
52. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000;356(9227):359-65. doi:10.1016/s0140-6736(00)02526-5.
53. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(21):2805-16. doi:10.1001/jama.290.21.2805.
54. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6555):1145-51. doi:10.1136/bmj.293.6555.1145.
55. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet.* 1991;338(8778):1281-5. doi:10.1016/0140-6736(91)92589-t.
56. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
57. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006;24(1):3-10. doi:10.1097/01.hjh.0000194119.42722.21.
58. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-68. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
59. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000;356(9227):366-72. doi:10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
60. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al.; British Hypertension Society's Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy (PATHWAY) Studies Group. Effect of amlodipine, or amlodipine plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2):136-47. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0.
61. 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(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
62. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al.; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2011;29(8):1649-59. doi:10.1097/HJH.0b013e328348345d.
63. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
64. Knutti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

65. Boden WE, Marzilli M, Crea F, et al.; Chronic Myocardial Ischemic Syndromes Task Force. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(5):505-14. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.814.
66. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al.; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
67. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015;170(6):1092-8. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.018.
68. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020;38(6):1016-28. doi:10.1097/HJH.0000000000002381.
69. Agarwal A, Mohanan PP, Kondal D, et al. Effect of a quality improvement intervention for acute heart failure in South India: An interrupted time series study. *Int J Cardiol*. 2021;329:123-9. doi:10.1016/j.ijcard.2020.12.048.
70. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care/Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11<sup>th</sup> Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042.
71. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi:10.2337/dc23-S009.
72. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. 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):2753-86. doi:10.2337/dci22-0034.
73. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al.; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-29. doi:10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
74. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-23. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-23. doi:10.14341/DM13035.
75. Böhm AK, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250993. doi:10.1371/journal.pone.0250993.
76. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, et al. Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):869-78. doi:10.1080/03007995.2018.1551192.
77. Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, et al. Retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed-dose combination vs. loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. *J Med Econ*. 2016;19(3):203-12. doi:10.3111/13696998.2015.1109518.
78. Williams SA, Buysman EK, Hulbert EM, et al. Hemoglobin A1c outcomes and health care resource use in type 2 diabetes mellitus patients treated with combination oral antidiabetic drugs through step therapy and loose-dose and fixed-dose combinations. *Manag Care*. 2012;21(7):40-8.
79. Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):791-9. doi:10.1345/aph.1M426.
80. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1157-68. doi:10.1185/03007995.2011.570745.
81. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):190. doi:10.3390/pharmaceutics12020190.
82. Kalra S, Das AK, Priya G, et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: Expert opinion from an international panel. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(11):5450-7. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_843\_20.
83. Masjuan J, Gállego J, Aguilera JM, et al. Use of cardiovascular polypills for the secondary prevention of cerebrovascular disease. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(1):1-8. English, Spanish. doi:10.1016/j.nrl.2017.10.013.

**Приложение 1. Сравнительная характеристика показаний для применения лекарственных препаратов в составе односторонних гипотензивных ФК и их отдельных компонентов, зарегистрированных в РФ**

ФК	Количество показаний	АГ	ХСН	ОИМ	Дисфункция ЛЖ после ИМ	Диабетическая нефропатия	Стабильная стенокардия	Недиабетическая нефропатия	Профилактика ИМ, инсульта	Профилактика сердечно-сосудистой смерти	РВГ	Профилактика СН	Вазоспастическая стенокардия	Тахикардия/нарушения сердечного ритма	Профилактика стенокардии	Профилактика мигрени	Гипертиреоз	АГ у детей с 6 лет	ИБС	Отечный синдром	Нефрогенный сахарный диабет	Профилактика образования кальций-фосфатных камней
Каптоприл + ГХТЗ	1	X																				
Каптоприл	5	X	X	X	X	X																
ГХТЗ	4	X																		X	X	X
Эналаприл + ГХТЗ	1	X																				
Эналаприл	5	X	X		X					X	X											
ГХТЗ	4	X																		X	X	X
Эналаприл + индапамид	1	X																				
Эналаприл	5	X	X		X					X	X											
Индапамид	1	X																				
Эналаприл + лерканидипин	1	X																				
Эналаприл	5	X	X		X					X	X											
Лерканидипин	1	X																				
Лизиноприл + ГХТЗ	1	X																				
Лизиноприл	5	X	X	X		X				X												
ГХТЗ	4	X																		X	X	X
Лизиноприл + амлодипин	1	X																				
Лизиноприл	5	X	X	X		X				X												
Амлодипин	4	X					X					X					X					
Периндоприл + индапамид	3	X				X (СД 2)		X (СД 2)														
Периндоприл	5	X	X				X	X	X													
Индапамид	1	X							X													
Периндоприл + амлодипин	2	X					X															
Периндоприл	5	X	X				X	X	X													
Амлодипин	4	X					X	X	X			X					X					
Рамиприл + ГХТЗ	1	X																				
Рамиприл	7	X	X	X (СН)	X		X	X	X													
ГХТЗ	4	X																		X	X	X
Рамиприл + амлодипин	1	X																				
Рамиприл	7	X	X	X (СН)	X		X	X	X													
Амлодипин	4	X					X					X					X					
Рамиприл + индапамид	1	X																				
Рамиприл	7	X	X	X (СН)	X		X	X	X													
Индапамид	1	X																				
Хинаприл + ГХТЗ	1	X																				
Хинаприл	2	X	X																			
ГХТЗ	4	X																		X	X	X
Трандлаприл + верапамил	1	X																				
Трандолаприл	2	X	X																			
Верапамил	4	X					X					X	X									
Фозиноприл + ГХТЗ	1	X																				



Бисопролол + ГХТЗ	1	X																		
Бисопролол	3	X	X					X												
ГХТЗ	4	X															X	X	X	
Бисопролол + амлодипин	1	X																		
Бисопролол	3	X	X					X												
Амлодипин	4	X						X		X				X						
Атенолол + амлодипин	2	X												X						
Атенолол	4	X		X																
Амлодипин	4	X						X		X						X				
Атенолол + хлорталидон	1	X																		
Атенолол	4	X		X																
Хлорталидон	3	X	X																X	
Метопролол + фелодипин	1	X																		
Метопролол	7	X	X	X				X		X	X									
Фелодипин	2	X						X												

**Примечание:** для ГХТЗ дополнительные некардиальные показания: нефрогенный несахарный диабет, профилактика образования кальций-фосфатных камней.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ГХТЗ — гидрохлортиазид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, РВГ — реноваскулярная гипертензия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — фиксированная комбинация.

### Приложение 2. Сравнительная характеристика показаний для применения лекарственных препаратов в составе одноцелевых гиполипидемических ФК и их отдельных компонентов, зарегистрированных в РФ

ФК	Количество показаний	Первичная ГХ	Комбинированная ГХ	Гетерозиготная семейная ГХ	Гомозиготная семейная ГХ	Гипертриглицеридемия	Первичная профилактика ССО у пациентов высокого риска	Первичная профилактика ССО у пациентов высокого риска, в т.ч. с повышенным содержанием С-реактивного белка ( $\geq 2$ мг/л)	Вторичная профилактика ССО	Замедление прогрессирования атеросклероза	Гомозиготная сидостеролемиа	Вторичная гиперлипотеинемия
Аторвастатин + эзетимиб	2	X			X							
Аторвастатин	7	X	X	X	X	X	X		X**			
Эзетимиб	4	X			X*				X (у пациентов с ИБС и ХБП)*		X	
Розувастатин + эзетимиб	2	X			X							
Розувастатин	8	X	X	X	X	X	X	X***		X		
Эзетимиб	4	X			X*				X (у пациентов с ИБС и ХБП)*		X	
Симвастатин + эзетимиб	4	X	X	X	X							
Симвастатин	3	X	X			X						
Эзетимиб	4	X			X*				X (у пациентов с ИБС и ХБП)*		X	
Розувастатин + фенофибрат	3	X	X			X						
Розувастатин	8	X	X	X	X	X	X	X***		X		
Фенофибрат	4	X	X			X						X

**Примечание:** \* — в комбинации со статинами, \*\* — у пациентов с ИБС и у пациентов высокого риска, \*\*\* — при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска.

**Сокращения:** ГХ — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек.

**Приложение 3. Сравнительная характеристика показаний для применения лекарственных препаратов в составе многоцелевых ПТ (двухкомпонентных) и их отдельных компонентов, используемых для лечения АГ и коррекции гиперлипидемических состояний в РФ**

ПТ	Количество показаний	Показания																								
		АГ	Профилактика ССО	Профилактика тромбозных осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у пациентов с ДЛП	ИБС: стабильная стенокардия	Вазоспастическая стенокардия	АГ у детей с 6 лет	ХСН	ОИМ	Тахикардия/нарушения сердечного ритма	Профилактика мигрени	Гипертиреоз	Дисфункция ЛЖ после ИМ	Первичная ГХ	Комбинированная ГХ	Гетерозиготная семейная ГХ	Гомозиготная семейная ГХ	Гипертриглицеридемия	Первичная профилактика ССО у пациентов высокого риска	Вторичная профилактика ССО	Первичная профилактика ССО у пациентов высокого риска, в т.ч. с повышением концентрации С-реактивного белка ( $\geq 2$ мг/л)	Профилактика окклюзии трансплантата после аортокоронарного шунтирования; коронарная ангиопластика, кроме острой фазы	Профилактика ИМ, инсульта	Профилактика сердечно-сосудистой смерти		
Аторвастатин + амлодипин	1	X*																								
Аторвастатин	7												X	X	X	X	X	X	X	X**						
Амлодипин	4	X			X	X	X																			
Аторвастатин + АСК	3	X	X***	X																						
Аторвастатин	7												X	X	X	X	X	X	X	X**						
АСК	4				X			X											X				X			
Розувастатин + валсартан	1	X****																								
Розувастатин	7												X	X	X	X	X	X	X		X					
Валсартан	3	X						X				X														
Метопролол + ивабрадин	1				X																					
Метопролол	7	X			X		X	X	X	X	X															
Ивабрадин	2				X		X																			
Периндоприл + бисопролол	2	X			X		X																			
Периндоприл	5	X			X		X																	X	X	
Бисопролол	3	X			X		X																			

**Примечание:** \* — у пациентов с тремя и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС, необходимость в проведении реваскуляризации, фатальный и нефатальный ИМ, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальной или умеренно повышенной концентрацией общего холестерина без клинически выраженной ИБС, \*\* — у пациентов с ИБС и у пациентов высокого риска, \*\*\* — у пациентов с ИБС±ДЛП, \*\*\*\* — высокий риск и/или ДЛП.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДЛП — дислипидемия, ГХ — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПТ — политаблетка, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



**Приложение 5. Сравнительная характеристика показаний для применения лекарственных препаратов в составе ФК и ПТ и их отдельных компонентов, используемых для лечения СД в РФ**

ФК/ПТ	Количество показаний	СД 2 типа у взрослых	СД 2 типа у детей с 10 лет	Профилактика СД 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития СД 2 типа	Профилактика осложнений СД 2 типа	Симптоматическая ХСН	ХБП
Компоненты ФК/ПТ							
Вилдаглиптин + Метформин	1	X					
Вилдаглиптин	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Ситаглиптин + Метформин	1	X					
Ситаглиптин	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Ситаглиптин + Метформин МВ	1	X					
Ситаглиптин	1	X					
Метформин МВ	1	X					
Ситаглиптин + Метформин	1	X					
Ситаглиптин	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Ситаглиптин + Метформин МВ	1	X					
Ситаглиптин	1	X					
Метформин МВ	1	X					
Саксаглиптин + Метформин	1	X					
Саксаглиптин	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Саксаглиптин + Метформин МВ	1	X					
Саксаглиптин	1	X					
Метформин МВ	1	X					
Саксаглиптин + Дапаглифлозин	1	X					
Саксаглиптин	1	X					
Дапаглифлозин	3	X				X	X
Алоглиптин + Метформин	1	X					
Алоглиптин	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Алоглиптин + Пиоглитазон	1	X					
Алоглиптин	1	X					
Пиоглитазон	1	X					
Гозоглиптин + Метформин	1	X					
Гозоглиптин	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Эмпаглифлозин + Метформин	1	X					
Эмпаглифлозин	3	X				X	X
Метформин	3	X	X	X			
Эмпаглифлозин + Линаглиптин	1	X					
Эмпаглифлозин	3	X				X	X
Линаглиптин	1	X					
Дапаглифлозин + Метформин МВ	1	X					
Дапаглифлозин	3	X				X	X
Метформин МВ	1	X					
Гликлазид + Метформин	1	X					
Гликлазид	2	X			X		
Метформин	3	X	X	X			
Глибенкламид + Метформин	1	X					
Глибенкламид	1	X					
Метформин	3	X	X	X			
Глимепирид + Метформин	1	X					
Глимепирид	1	X					
Метформин	3	X	X	X			

**Сокращения:** ПТ — политаблетка, СД — сахарный диабет, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.