



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338

УДК 615.22:616.12-008.331.1

EDN: HUEEFQ

**О.С. Левченкова, Р.Р. Галимулина, Б.Р. Комев, К.Д. Загнет**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Смоленск, Россия

ВЫБОР МЕЖДУ ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗИРОВАННЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ И ИХ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

O.S. Levchenkova, R.R. Galimulina, B.R. Komev, K.D. Zagnet

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Choice Between Free Combination of Antihypertensive Agents and Fixed Dosed Combinations in the Treatment of Arterial Hypertension

Резюме

Большинству пациентов с артериальной гипертензией требуется более одного антигипертензивного лекарственного препарата для достижения целевого уровня артериального давления. Некоторым пациентам рекомендуют антигипертензивные схемы, состоящие из нескольких таблеток. Другим — лечение с помощью фиксированных дозированных комбинаций в одной таблетке. Анализ литературы реферативных баз elibrary и PubMed по публикациям в период с 2014 по 2024гг, касающейся выбора двухкомпонентных комбинированных антигипертензивных средств, содержащих ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и тиазидный/тиазидоподобный диуретик или блокатор кальциевых каналов, показал, что использование фиксированных дозированных комбинаций (ФДК) антигипертензивных средств и прием одной таблетки один раз в день улучшает приверженность лечению и ускоряет контроль артериального давления (АД). Хотя стоимость ФДК антигипертензивных средств, содержащих ингибитор РААС и тиазидный/тиазидоподобный диуретик или блокатор кальциевых каналов, чаще выше этих же средств, взятых по отдельности, применение фиксированных комбинаций, повышая приверженность пациента терапии, обладает клиническим преимуществом по критерию эффективности снижения АД. С другой стороны, использование свободной комбинированной терапии в двух разных таблетках, когда их прием разбит в течение суток, иногда может давать более устойчивый антигипертензивный эффект в течение 24 часов. Доказательства эффективности контроля АД для ФДК зачастую экстраполируются с данных о свободных комбинациях. Кроме того, ФДК характеризуются меньшей выявляемостью возможной неэффективности одного из компонентов. Ассортимент ФДК и представленных в них соотношений дозировок компонентов расширяется, но выбор среди свободных комбинаций по-прежнему шире. В перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов за 2024 год отсутствуют ФДК антигипертензивных средств, что исключает возможность их получения на льготной основе и создает возможность для производителя устанавливать на них произвольные цены. Несмотря на то, что в последнее время научное сообщество рекомендует в качестве стартовой терапии использование ФДК антигипертензивных средств в силу лучшего соблюдения режима применения, а значит клинической эффективности и экономической целесообразности, нельзя сказать, что не осталось места для свободных комбинаций антигипертензивных средств в лечении артериальной гипертензии. Выбор врача, частота назначения, доля закупок ФДК в РФ, обзор их потребления требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные дозированные комбинации антигипертензивных средств, свободная комбинация антигипертензивных средств

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 22.07.2024 г.

Принята к публикации 30.07.2024 г.

Для цитирования: Левченкова О.С., Галимулина Р.Р., Комев Б.Р. и др. ВЫБОР МЕЖДУ ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗИРОВАННЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ И ИХ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(5): 325-338. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338. EDN: HUEEFQ

Abstract

Most patients with arterial hypertension require more than one antihypertensive drug for blood pressure target achievement. Some patients are recommended for a multi-pill antihypertensive regimen, others — treatment with fixed dosed combinations in one tablet. Analysis of elibrary and PubMed publications in the period mostly from 2014 to 2024 concerning the choice of two-component combined antihypertensive agents containing renin-angiotensin system inhibitor and diuretic or calcium channel blocker, revealed that fixed-dose combinations (FDC) use and taking one tablet once a day improves adherence to treatment and facilitates blood pressure control. Although the cost of FDC containing the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and a thiazide/thiazide-like diuretic or calcium channel blocker is in most cases higher than the same drugs taken separately, the use of fixed combinations, increasing patient adherence to therapy, has clinical advantage in terms of the effectiveness of lowering blood pressure, which confirms their economic feasibility. On the other hand, the use of free combination therapy in two different tablets, when taken separately during the day, can sometimes provide a more sustained antihypertensive effect over 24 hours. Evidence of the effectiveness of blood pressure control for FDCs is often extrapolated from data on free combinations. In addition, FDCs are characterized by less detection of possible ineffectiveness of one of the components. The range of FDCs and the dosage ratios of the components presented in them is gradually expanding, but the choice among free combinations is still wider. In addition, the list of vital and essential drugs (VED) for 2024 does not contain FDCs for antihypertensive drugs, which excludes the possibility of free receiving them on a preferential basis and gives the opportunity for the manufacturer to set prices for them. Despite the fact that recently the scientific community has recommended the use of FDC antihypertensive drugs as initial therapy due to better compliance with the regimen, and therefore clinical effectiveness and economic feasibility, it cannot be said that there is no space left for free combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension. The choice of doctor, frequency of prescription, share of purchases of the FDCs in the Russian Federation, review of their consumption requires further analysis.

Key words: *arterial hypertension, fixed dosed combinations of antihypertensive agents (two-drug single-pill), free-equivalent combination of antihypertensive drugs*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2024

Reviewer approved 22.07.2024

Accepted for publication on 30.07.2024

For citation: Levchenkova O.S., Galimulina R.R., Komev B.R. et al. Choice Between Free Combination of Antihypertensive Agents and Fixed Dosed Combinations in the Treatment of Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(5): 325-338. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338. EDN: HUEEFQ

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление

Введение

Контроль артериального давления (АД) с достижением его целевого уровня и предупреждением осложнений — клиническая цель лечения артериальной гипертензии (АГ) у взрослых. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность АГ чрезвычайно велика. Количество тех, кто страдает ею, увеличилось за последние 30 лет вдвое и составляет 1,28 млрд. человек [1, 2]. Большинство людей страдает АГ без каких-либо симптомов, именно поэтому данную патологию называют «тихий убийца». АГ без должной фармакотерапии может повлиять на органы-мишени повышенного АД. Прежде всего, это сердце с риском развития гипертрофии левого желудочка, ремоделирования с фиброзом и дисфункцией миокарда, стенокардии, инфаркта миокарда. Во-вторых, головной мозг с цереброваскулярными осложнениями. В-третьих, сетчатка глаза с возможной ретинопатией. В-четвертых, почки с прогрессирующей почечной недостаточностью. Осложнения АГ ежегодно становятся причиной 9,4 миллиона случаев смерти. АД считается повышенным, если систолический показатель превышает 140 мм рт. ст., а диастолический — 90 мм рт. ст. Согласно клиническим ре-

комендациям по медикаментозной терапии артериальной гипертензии от 2022 г., большинству пациентов с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт. ст. и пациентов > 80 лет, пациентов со старческой астенией) в качестве стартовой терапии показана комбинация антигипертензивных препаратов [1, 2].

К преимуществам комбинированной терапии АГ относится потенцирование действия компонентов, торможение контррегуляторных механизмов повышения АД, улучшение переносимости лечения, эффективное предупреждение поражений органов-мишеней [3, 4]. Все эти аспекты характерны для рациональных комбинаций антигипертензивных средств, прежде всего, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (ТД/ТПД) или блокаторов (антагонистов) рецепторов ангиотензина II (БРА) с ТД/ТПД. Кроме того, это комбинации иАПФ с антагонистами кальция — дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) или комбинации БРА и БКК. При выявлении у пациента АГ перед врачом стоит выбор именно среди этих комбинаций, поскольку, согласно современным рекомендациям, они являются препаратами первой линии [2].



Рисунок 1. Выбор комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, БКК — блокатор кальциевых каналов



Figure 1. The choice of combined two-component antihypertensive therapy

Note: RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system, ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB — angiotensin II receptor blocker, CCB — calcium channel blocker

Данные группы антигипертензивных средств могут быть совмещены в одной таблетке и входят в большое количество зарегистрированных в РФ фиксированных дозированных комбинаций (ФДК) или могут быть назначены в двух разных таблетках (рис.1).

Большинство современных работ демонстрирует, что приверженность к фармакотерапии и контроль АД лучше у пациентов, принимающих ФДК, чем у пациентов со свободными комбинациями антигипертензивных препаратов [5-7]. Вместе с тем, нередко в реальной клинической практике встречается выбор врача в пользу компонентов комбинированной антигипертензивной фармакотерапии в двух разных таблетках. Есть ли в этом рациональная составляющая для пациентов, отличающихся хорошей комплаентностью (соблюдением предписанного режима терапии), и остается ли сегодня место для назначения свободных комбинаций антигипертензивных препаратов первой линии явилось целью изучения в данной работе.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Назначение монотерапии вместо комбинированной является одной из причин плохого контроля АД в общей популяции пациентов с АГ. Важным аспектом является выбор между фиксированной (в одной таблетке) и свободной (в двух) комбинацией антигипертензивных средств.

За последние десятилетия ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал эффективность двухкомпонентной комбинации ингибитора РААС с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или блокатором кальциевых каналов (БКК) в различных популяциях. Выбор между этими двумя стратегиями непросто, требует обоснования и является частным примером так называемого «Good Prescribing», когда надлежащее назначение комбинированной фармакотерапии для конкретного больного определяет наибольшую эффективность и одновременную безопасность. В исследовании

АССOMPLISH сравнивали комбинацию иАПФ бенazeприла в сочетании с БКК амлодипином с комбинацией бенazeприла с диуретиком гидрохлортиазидом в снижении первичной комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий и смертности от сердечно-сосудистых причин. Комбинация ингибитора РААС с БКК продемонстрировала лучшую эффективность в снижении сердечно-сосудистых осложнений, в то время как комбинация с диуретиком показала положительные результаты у пациентов с сердечной недостаточностью и пациентов афроамериканского происхождения [9].

Когда двухкомпонентной терапии недостаточно для достижения целевого АД, используется тройная антигипертензивная терапия (возможно применение ФДК, включающих иАПФ/БРА+БКК+диуретик) в стандартных дозах. Согласно госреестру ЛС на российском рынке представлены четыре подобных ФДК: две с иАПФ (лизиноприл/периндоприл) плюс амлодипин и индапамид и две с БРА (валсартан/телмисартан) плюс амлодипин и гидрохлортиазид. В настоящее время проводятся исследования, посвященные трёхкомпонентным ФДК с низкими дозами компонентов (телмисартан/амлодипин/индапамид в дозировках (мг): 10/1,25/0,625 и 20/2,5/1,25 в сравнении с двухкомпонентными ФДК из числа вышепредставленных антигипертензивных средств [10].

При рефрактерной (резистентной) гипертензии допустимо назначение четырёхкомпонентной терапии, содержащей трёхкомпонентную ФДК и ещё один антигипертензивный препарат из списка второй линии. Перспективы использования квадрокомбинации, содержащей четыре антигипертензивных средства в одной таблетке в сверхнизких дозах (дозы в четыре раза меньше, чем средние дозы для каждого из компонентов): ирбесартана 37,5 мг, амлодипина 1,25 мг, индапамида 0,625 мг и бета1-адреноблокатора биспролола 2,5 мг [11, 12] требуют дальнейшего изучения, так как эффективность данной терапии в исследовании QUARTET сравнивалась лишь с монотерапией ирбесартаном в дозе 150 мг, необ-

ходимо сравнительное исследование с двухкомпонентными ФДК: ирбесартана с индапамидом и ирбесартана с амлодипином. В исследовании, где вместо ирбесартана был взят кандесартан в дозе 2 мг, а остальные компоненты были, как и в QUARTET с их четвертными дозами: амлодипин 1,25 мг, индапамид 0,625 мг и бисопролол 2,5 мг не было значимой разницы в клинической эффективности и безопасности в сравнении с контрольной группой (кандесартан в дозе 8 мг, к которому с шестой недели от начала лечения добавляли амлодипин в дозе 5 мг в сутки) [13]. В РФ с 2013 г. зарегистрирована четырехкомпонентная ФДК под торговым наименованием Гипотэф (ОАО «Синтез»), состоящая из эналаприла 5 мг, винпоцетина 2,5 мг, индапамида 0,75 мг и метопролола 25 мг. Ингибитор АПФ и бета1-адреноблокатор в этой ФДК взяты в средних дозах, индапамид и винпоцетин в меньших дозах, чем когда они используются в качестве монопрепаратов. Винпоцетин — корректор нарушений мозгового кровообращения, не относится к классическим БКК, но в его механизме действия среди прочих присутствует антагонизм с кальцием. Исследование ФОРСАЖ показало сопоставимую эффективность и переносимость данной комбинации в сравнении с группами пациентов, которые получали полнodosовые антигипертензивные препараты (иАПФ/БРА+диуретик/БКК/бета-адреноблокатор), а также перспективность её использования у пациентов с АГ и коморбидной дисциркуляторной энцефалопатией [14, 15].

Частота назначения и доля закупок ФДК двухкомпонентных антигипертензивных средств, их стоимость

Насколько часто при назначении стартовой комбинированной терапии доктор делает выбор в пользу комбинации средств в одной таблетке в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, является предметом исследований в разных странах. В статье Bryan A.S., et al. (2023) приводятся данные, что в США только одна треть лечащихся взрослых пациентов с АГ получает ФДК [16]. В немецком исследовании, посвященном анализу использования текущих рекомендаций по фармакотерапии гипертензии в период с 2016 по 2020 гг., зафиксированы высокие показатели несоблюдения рекомендаций в Германии по назначению ФДК антигипертензивных средств. Спустя почти два года после публикации рекомендаций ESC/ESH по гипертензии 2018 г. только 10,9 % назначенных антигипертензивных препаратов в 2020 г. были ФДК, что свидетельствует о недостаточном использовании текущих рекомендаций по фармакотерапии артериальной гипертензии [17]. При этом оценка экономической эффективности стартового лечения двухкомпонентными антигипертензивными препаратами показала, что прямые затраты на здравоохранение, количество лет жизни с поправкой на качество и коэффициент дополнительной экономической эффективности за 10 лет по прогнозам, через 10 лет применения ФДК принесет на 0,028 больше добавленных лет жизни с по-

правкой на качество (англ. quality adjusted life year, QALY) без больших затрат, чем обычная монотерапия. Двойная ФДК экономически эффективней по сравнению со свободной комбинацией эквивалентными дозами в виде отдельных таблеток (коэффициент дополнительной экономической эффективности \$57 000/прирост QALY) [16]. Поэтому требуется более тщательное внедрение ФДК в повседневную клиническую практику для улучшения прогноза у пациентов с АГ.

В России был проведен анализ данных о продаже антигипертензивных препаратов в аптечных организациях за 2018 г. в 10 регионах Дальневосточного федерального округа (ФДО). Исследование выявило, что наибольшие доли ФДК были в Амурской области — 15,3 % и Забайкальском крае — 13,5 %. Реже всего ФДК продавались в Сахалинской (5,3 %) и Магаданской области (6,6 %). Наиболее востребованными комбинациями фиксированных доз в регионах ФДО являются рациональные комбинации иАПФ с диуретиками или БКК, а также БРА с диуретиками [18]. Безусловно, с каждым годом доля антигипертензивных ФДК в аптеках увеличивается, в том числе в РФ, также как и частота их выбора врачами, имеющими постоянную практику лечения АГ. Так, при анкетировании врачей амбулаторно-поликлинического звена Воронежской области в структуре предпочтений врачей среди ФДК часто указывали комбинацию иАПФ + диуретик (72 % врачей) в сравнении с ранее проводимым российским исследованием ПИФАГОР IV (2013 г.), когда данная комбинация предпочиталась врачами в 33 % случаев. Чаще по сравнению с исследованием ПИФАГОР IV врачами отмечалась комбинация иАПФ + БКК 46 % (в ПИФАГОР IV — 24 %), БРА + диуретик — 36 % против 28 % соответственно [19].

Согласно данным литературы, одним из недостатков свободных комбинаций в лечении АГ является повышение стоимости лечения, так как ФДК дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, выписываемые по отдельности [20]. Однако, встречающееся мнение о том, что уменьшение стоимости лечения отчасти связано с меньшей ценой комбинированных препаратов в сравнении со стоимостью отдельно взятых компонентов [21], не подтвердилось нами в большинстве случаев при изучении розничных цен в аптеках (по данным 5 аптек и более) г. Смоленска по данным за май 2024 г. на двухкомпонентные антигипертензивные препараты (табл. 1). Например, средняя розничная цена ФДК периндоприла и индапамида под торговым наименованием Нолипрел А Форте в 2 раза выше, чем средняя цена её компонентов в сумме того же производителя (Сервье). В тоже время существуют ФДК, в частности азилсартана медоксомила с хлорталидоном (торговое наименование Эдарби-Кло), где средняя цена практически не отличается от цены за сумму компонентов. Стоимость лечения АГ состоит из прямых и не прямых затрат, но при обращении в аптеку для некоторых пациентов разница в стоимости препаратов может стать решающей при их выборе.

Для сравнения, стоимость лечения ФДК в Германии в годовом выражении на пациента была значимо выше, чем стоимость лечения этими же комбинациями

Таблица 1. Сравнение средних розничных цен на некоторые фиксированные дозированные комбинации (ФДК), содержащие блокатор РААС и диуретик или блокатор кальциевых каналов, с ценами на эти же комбинации в разных таблетках

N	ФДК: МНН входящих компонентов, дозировка, количество единиц в упаковке, торговое наименование (производитель), цена упаковки	Компонент 1 иАПФ или БРА: МНН, дозировка, количество единиц в упаковке, торговое наименование, цена упаковки	Компонент 2 Диуретик или БКК: МНН, дозировка, количество единиц в упаковке, торговое наименование, цена упаковки
1.	иАПФ периндоприл 5 мг, диуретик индапамид 1,25 мг, 30 шт. Нолипрел А Форте (АО «Сервье») Средняя цена: 954,4 руб.	периндоприл 5 мг, 30 шт. Престариум А (АО «Сервье») Средняя цена: 259,9 руб.	индапамид 1,5 мг, 30 шт. Арифон ретард (АО «Сервье») Средняя цена: 211 руб.
		Средняя цена комбинации 470,9 руб.	
2.	иАПФ рамиприл 5 мг, диуретик индапамид 1,25 мг, 30 шт. Консилар-Д24 (АО «Вертекс») Средняя цена: 672,4 руб.	рамиприл 5 мг, 28 шт. Рамиприл вертекс Средняя цена: 167 руб.	индапамид 1,5 мг, 30 шт. Индапамид вертекс Средняя цена: 32 руб.
		Средняя цена комбинации 199 руб.	
3.	иАПФ эналаприл 10 мг, БКК лерканидипин 10 мг, 28 шт. Леркамен Дуо (ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ») Средняя цена: 666,5 руб.	эналаприл 10 мг, 30 шт. Берлиприл (ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ») Средняя цена: 132,7 руб.	лерканидипин 10 мг, 28 шт. Леркамен (ООО «БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ») Средняя цена: 463,8 руб.
		Средняя цена комбинации 596,5 руб.	
4.	иАПФ лизиноприл 10 мг, БКК амлодипин 5 мг, 30 шт. Де-криз (АО «МЕДИСОРБ») Средняя цена: 343,6 руб.	лизиноприл 10 мг, 30 шт. Лизиноприл медисорб Средняя цена: 135,5 руб.	амлодипин 5 мг, 50 шт. Амлодипин медисорб Средняя цена: 80 руб.
		Средняя цена комбинации 215,5 руб.	
5.	БРА валсартан 80 мг, диуретик гидрохлоротиазид 12,5 мг, 28 шт. Ко-диован (ООО «Новартис Фарма») Средняя цена: 2504,8 руб.	валсартан 80 мг, 28 шт. Диован (ООО «Новартис Фарма») Средняя цена: 2035,5 руб.	гидрохлоротиазид 25 мг, 20 шт. Гипотиазид (АО «Санофи Россия») Средняя цена: 94,4 руб.
		Средняя цена комбинации 2129,9 руб.	
6.	БРА азилсартана медоксомил 40 мг, диуретик хлорталидон 12,5 мг, 28 шт. Эдарби-Кло (Такеда Айлэнд Лимитед) Средняя цена: 1225,4 руб.	азилсартана медоксомил 40 мг 28 шт. Эдарби (Такеда Айлэнд Лимитед) Средняя цена: 952,2 руб.	хлорталидон 12,5 мг, 30 шт. Дикардплюс (Инка Лабораториз Лимитед) Средняя цена: 227,8 руб.
		Средняя цена комбинации 1183 руб.	
7.	БРА кандесартан 16 мг, БКК амлодипин 10 мг, 30 шт. Гипосарт А (АО «Акрихин») Средняя цена: 618,8 руб.	кандесартан 16 мг, 30 шт. Гипосарт (АО «Польфарма») Средняя цена: 485,5 руб.	амлодипин 10 мг, 30 шт. Амлодипин (АО «Вертекс») Средняя цена: 65 руб.
		Средняя цена комбинации 550,5 руб.	
8.	БРА телмисартан 40 мг, БКК амлодипин 5 мг, 28 шт. Телзап АМ (АО «Санофи Россия») Средняя цена: 502,8 руб.	телмисартан 40 мг, 30 шт. Телзап (АО «Санофи Россия») Средняя цена: 464 руб.	амлодипин 5 мг, 30 шт. Амлодипин (АО «Вертекс») Средняя цена: 65 руб.
		Средняя цена комбинации 528 руб.	

в двух таблетках (рамиприл/ амлодипин: 230 евро против 134 евро; кандесартан / амлодипин: 339 евро против 235 евро [22].

Более высокая стоимость ФДК антигипертензивных средств от одного и того же производителя в РФ в сравнении со стоимостью суммы отдельных компонентов комбинации в той же дозировке отчасти объясняется повышенным спросом на ФДК в связи с нормативным давлением на назначающих их врачей. В большей мере это обусловлено отсутствием данных ФДК в перечне ЖНВЛП. В Российской Федерации цены регулируются только на лекарственные средства, которые включены в список ЖНВЛП (ст. 60 ФЗ № 61 ред. от 30.01.2024 г. «Об обращении лекарственных средств» и постановление правительства РФ № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП), только на этот список регистрируется предельная отпускная цена

производителя, определённые оптовые и розничные надбавки. На лекарственные средства, не включенные в перечень ЖНВЛП, как в случае с ФДК антигипертензивных средств, цены устанавливает производитель.

Выбор наиболее рациональных двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных средств: ФДК или свободные комбинации

1) Комбинация иАПФ с диуретиком. Комбинация иАПФ и ТД/ ТПД является одной из наиболее популярных в терапии АГ благодаря высокой эффективности, защите органов–мишеней, хорошей безопасности и переносимости, предупреждению ингибиторами АПФ гипокалиемии, вызываемой диуретиком [23].

Table 1. Comparison of average retail prices for some fixed-dose combinations (FDCs) containing RAAS inhibitor and diuretic or calcium channel blocker with prices for the same combinations in different tablets

N	FDC: component INN, dosage, number of dosage units, brand name (manufacturer), price per package	Component 1 ACEi or ARB: INN, dosage, number of dosage units, brand name (manufacturer), price per package	Component 2 Diuretic or CCB: INN, dosage, number of dosage units, brand name (manufacturer), price per package
1.	ACEi perindopril 5 mg, diuretic indapamide 1,25 mg, # 30 <i>Noliprel A Forte (Servier)</i> Average price: 954,4 RUB	perindopril 5 mg, # 30 <i>Prestarium A (Servier)</i> Average price: 259,9 RUB	indapamide 1,5 mg, # 30 <i>Arifon retard (Servier)</i> Average price: 211 RUB
		Average combination price 470,9 RUB	
2.	ACEi ramipril 5 mg, diuretic indapamide 1,25 mg, # 30 <i>Konsilar-D24 (Vertex)</i> Average price: 672,4 RUB	ramipril 5 mg, # 28 <i>Ramipril vertex</i> Average price: 167 RUB	indapamide 1,5 mg, # 30 <i>Indapamide vertex</i> Average price: 32 RUB
		Average combination price 199 RUB	
3.	ACEi enalapril 10 mg, CCB lercanidipine 10 mg, #28 <i>Lerkamen Duo (Berlin-Chemie/Menarini)</i> Average price: 666,5 RUB	enalapril 10 mg, # 30 <i>Berlinpril (Berlin-Chemie/Menarini)</i> Average price: 132,7 RUB	lercanidipine 10 mg, # 28 <i>Lerkamen (Berlin-Chemie/Menarini)</i> Average price: 463,8 RUB
		Average combination price 596,5 RUB	
4.	ACEi lisinopril 10 mg, CCB amlodipine 5 mg, # 30 <i>De-kriz (MEDISORB)</i> Average price: 343,6 RUB	lisinopril 10 mg, # 30 <i>Lisinopril medisorb</i> Average price: 135,5 RUB	amlodipine 5 mg, # 50 <i>Amlodipin medisorb</i> Average price: 80 RUB
		Average combination price 215,5 RUB	
5.	ARB valsartan 80 mg, diuretic hydrochlorothiazide 12,5 mg, # 28 <i>Co-diovan (Novartis Pharma)</i> Average price: 2504,8 RUB	valsartan 80 mg, # 28 <i>Diovan (Novartis Pharma)</i> Average price: 2035,5 RUB	hydrochlorothiazide 25 mg, # 20 <i>Gipotiazid (Sanofi Rossiya)</i> Average price: 94,4 RUB
		Average combination price 2129,9 RUB	
6.	ARB azilsartan medoxomil 40 mg, diuretic chlorthalidone 12,5 mg, # 28 <i>Edarbi-Klo (Takeda Island Limited)</i> Average price: 1225,4 RUB	azilsartan medoxomil 40 mg, # 28 <i>Edarbi (Takeda Island Limited)</i> Average price: 952,2 RUB	chlorthalidone 12,5 mg, # 30 <i>Dikardplus (Ipca Laboratories Limited)</i> Average price: 227,8 RUB
		Average combination price 1183 RUB	
7.	ARB candesartan 16 mg, CCB amlodipine 10 mg, # 30 <i>Giposart A (Akrikhin)</i> Average price: 618,8 RUB	candesartan 16 mg, # 30 <i>Giposart (Akrikhin)</i> Average price: 485,5 RUB	amlodipine 10 mg, # 30 <i>Amlodipine (Vertex)</i> Average price: 65 RUB
		Average combination price 550,5 RUB	
8.	ARB telmisartan 40 mg, CCB amlodipine 5 mg, # 28 <i>Telzap AM (Sanofi Russia)</i> Average price: 502,8 RUB	telmisartan 40 mg, # 30 <i>Telzap AM (Sanofi Russia)</i> Average price: 464 RUB	amlodipine 5 mg, # 30 <i>Amlodipine (Vertex)</i> Average price: 65 RUB
		Average combination price 528 RUB	

В одном из ранних крупных ретроспективных исследований у пациентов с АГ оценивали приверженность терапии при использовании иАПФ с ТД. Через 1 год от начала терапии только с использованием гидрохлоротиазида 70 % пациентов отказались от дальнейшего приема препарата, в то время как после назначения ТД в ФДК с иАПФ число пациентов, отказавшихся от антигипертензивной терапии, было вдвое меньше [24]. В работе фиксированные комбинации сравнивались с монотерапией ТД, сравнение с монотерапией иАПФ, а также со свободной комбинацией иАПФ и ТД в разных таблетках не проводилось.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 13350 человек в возрасте 66 лет и старше в Онтарио с периодом наблюдения до 5 лет оценивали пациентов, принимающих фиксированные комбинации иАПФ с ТД/ТПД с использованием этих же антигипертензивных средств по отдельности. При сравнении результатов

у пациентов до первого случая прекращения лечения (когда не было различий в приверженности лечению между группами) клинические результаты существенно не различались между группами [25]. Использование ФДК было связано с лучшим соблюдением режима лечения (70 % при использовании ФДК и лишь 42 % при фармакотерапии несколькими таблетками) [25].

В рандомизированном двухгрупповом проспективном продольном 8-недельном исследовании, проведенном в Нигерии в 2018 г. у взрослых пациентов с АГ, получавших отдельно иАПФ лизиноприл и ТД гидрохлоротиазид или в составе ФДК, было продемонстрировано, что оба режима к концу 8-й недели достигали значительного снижения АД по сравнению с его исходным уровнем, не было зарегистрировано ни одного случая возникновения протеинурии в обеих группах, однако приверженность лечению была лучше в группе ФДК [26].

Одной из самой популярной и часто назначаемой ФДК иАПФ с тиазидоподобным диуретиком является комбинация липофильного пролекарства периндоприла с индапамидом. Данная комбинация представлена на Российском рынке под 19 торговыми наименованиями, в частности под торговым названием оригинального препарата Нолипрел, который выпускается в трех дозировках: Нолипрел А (периндоприл/индапамид 2,5 мг/0,625 мг), Нолипрел А форте (периндоприл/индапамид 5 мг/1,25 мг), Нолипрел А Би форте (периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг), что позволяет индивидуализировать подбор дозы [27].

В работе сотрудников МГМСУ им. А.И. Евдокимова рассматриваются плюсы отечественного комбинированного лекарственного средства — Консилар-Д24, представляющего собой фиксированную комбинацию иАПФ рамиприла в дозе 5 мг и ТПД индапамида в дозе 1,25 мг, прежде всего более высокая приверженность лечению АГ [21]. Продолжая изучение этой ФДК в программе КОНСОНАНС 2023 года, была впервые проведена оценка эффективности лечения по результатам домашнего мониторингирования АД, влияния препарата на долгосрочную вариабельность АД и самочувствие пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы EuroQoL. Целевого уровня клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигло 74,9 % пациентов, через 6 месяцев лечения — 99,4 % пациентов. Целевого уровня домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигло 75,7 % пациентов, через 6 месяцев — 91,1 % пациентов [28].

2) Комбинация БРА с диуретиком. Не менее популярной комбинацией, а также альтернативой комбинаций с иАПФ, особенно в случае их индивидуальной непереносимости (сухой кашель, ангионевротический отек), является БРА с ТД/ТПД [29].

Телмисартан, являясь БРА, обладает высоким сродством к АГ₁-рецепторам, а также в большей степени, чем другие сартаны влияет на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ (PPAR γ), причем в дозе, рекомендуемой для лечения АГ, что может иметь значение при сопутствующей инсулинорезистентности, сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Активация PPAR γ увеличивает выработку адипонектина и способствует противовоспалительному, антиоксидантному действию на стенки сосудов, оказывая ангиопротективное действие и уменьшая риск развития атеросклеротического процесса. В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке доступны ФДК телмисартана с гидрохлоротиазидом с ассортиментом доз: 40 мг телмисартана+12,5 мг гидрохлоротиазида, 80 мг телмисартана+12,5 мг гидрохлоротиазида, 80 мг телмисартана+25 мг гидрохлоротиазида, а также ФДК телмисартана с индапамидом: 40 мг телмисартана+1,5 мг индапамида и 80 мг телмисартана+1,5 мг индапамида [30].

Также представляет интерес ФДК, содержащая БРА азилсартан медоксомил с диуретиком хлорталидоном [31], имеющаяся только в двух дозировках 40 мг азилсартан и 12,5 или 25 мг хлорталидона. Хлорталидон — тиазидоподобный диуретик I поколения

с длительной продолжительностью действия (24–48 ч. против 6–12 ч. гидрохлоротиазида). Поэтому при сравнении 2 комбинаций азилсартана медоксомила с хлорталидоном (ФДК Эдарби Кло) и гидрохлоротиазидом, было выявлено, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном имеет большую антигипертензивную эффективность при сходной безопасности, чем комбинация с гидрохлоротиазидом [29]. При сравнительном изучении ФДК азилсартана медоксомила с хлорталидоном (Эдарби Кло 40/12,5 мг) и свободной комбинации азилсартана медоксомила с индапамидом-ретард (Эдарби 40 мг + индапамид-ретард 1,5 мг) у пациентов с АГ, через 12 нед. 88 % первой группы и 72 % второй группы достигли целевого клинического АД, в первой группе наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект в отношении клинического и суточного периферического АД, а также нормализация суточного профиля систолического АД [32].

3) Комбинация иАПФ и БКК. В первых работах по изучению комбинации иАПФ эналаприла и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов лерканидипина в фиксированных дозах было показано, что ФДК оказывает более сильное действие на снижение АД, чем монотерапия эналаприлом в дозе 20 мг или монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг [33].

При проведении сравнительного анализа лечения АГ свободной комбинацией иАПФ периндоприла с БКК амлодипином и ФДК под торговым названием Престанс в течение 12 месяцев сопоставлялись изменения показателей АД, включая вариабельность АД, критерии ремоделирования органов-мишеней. К концу 4-й недели целевые показатели АД были получены у 87,5 % и 87,1 % пациентов обеих групп по сравнению с исходными данными. Диастолическое АД и ночное систолическое АД было ниже у пациентов, получавших ФДК. Через 1 год терапии в группе свободной комбинации периндоприла с амлодипином продолжали наблюдаться изменения показателей ремоделирования органов-мишеней: скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, лодыжечно-плечевого индекса, что объяснили меньшей приверженностью терапии, более частым периодическим прекращением приема одного из назначенных антигипертензивных препаратов в течение 1-3 дней, а также самостоятельным изменением доз [34]. Необходимость широкого диапазона доз реализована в фиксированной дозированной комбинации периндоприла с амлодипином под торговым названием Дальнева, которая выпускается в 4 вариантах соотношения доз амлодипина/периндоприла — 4/5, 8/5, 4/10 и 8/10 мг, что удобно в реальной клинической практике [5]. В исследовании Simonyi G., et al. (2017) при оценке устойчивости годичного лечения свободными комбинациями и ФДК периндоприла и амлодипина при АГ было выявлено, что фактическая частота прекращения приема была примерно в два раза выше при лечении свободными дозами по сравнению с использованием ФДК [35].

При сравнении эффективности назначения ФДК и свободной комбинации рамиприла и амлодипина

пациентам с АГ также продемонстрирована более высокая приверженность лечению и выраженность нефро- и ангиопротекторного эффектов в группе ФДК, чем в группе свободной комбинации [36, 37]. Применение комбинации иАПФ с БКК рассматривают как перспективную в лечении пациентов с АГ и сопутствующим COVID-19, что связано с эффективностью коррекции дисфункции эндотелия. Так, периндоприл, как оказалось, не только увеличивает уровень брадикинина и повышает активность эндотелиальной NO-синтазы, но и снижает выраженность апоптоза эндотелиоцитов, а амлодипин оказывает антиоксидантный эффект [5, 38].

4) **Комбинация БРА и БКК** не назначается при сопутствующих заболеваниях сердца с нарушениями проводимости: брадикардия, атриовентрикулярные блокады, но является комбинацией выбора при сопутствующей ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда, мигрени.

В исследовании VICTORY II оценивалась эффективность и безопасность ФДК, содержащей валсартан и амлодипин в достижении целевого АД при впервые диагностированной или неконтролируемой АГ. В течение 3 мес при ежемесячном титровании дозы валсартана/амлодипина удалось достичь целевых уровней АД у большинства пациентов при хорошей переносимости. Кроме того, ФДК снижали альбуминурию, дисфункцию эндотелия сосудов, улучшали эректильную функцию у мужчин и качество жизни [39]. Использование медицинских услуг и затраты пациентов из группы ФДК, получавших валсартан / амлодипин, в сравнении с их свободными комбинациями были на 16-20 % ниже. В частности, у них было меньше госпитализаций, амбулаторных посещений и вызовов скорой помощи [40].

В работе Казанского медицинского университета у пациентов, принимавших ФДК лозартана с амлодипином, наблюдалось более выраженное снижение показателей суточного мониторирования АД, чем при лечении лозартаном с гидрохлортиазидом. Предполагается, что ФДК с БКК предпочтительна у пациентов с недостаточным снижением ночного АД [41].

При использовании ФДК кандесартана с амлодипином и их свободной комбинации количество пациентов, получавших и прекративших прием исследуемых препаратов в течение 2 месяцев после начала терапии было сопоставимым. Однако, начиная с 3 месяцев, частота прекращения лечения была выше у пациентов, принимавших комбинацию в двух таблетках в сравнении с ФДК, через 12 месяцев между группами наблюдалась ещё более значимая разница [42].

При сравнении коэффициента риска по комбинированному исходу (смерть по любой причине и госпитализация по всем причинам) режим ФДК, в частности комбинаций валсартана/амлодипина, кандесартана/амлодипина, имеет преимущества в сравнении со свободными комбинациями АГП. Таким образом, схемы ФДК связаны с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий и более низкой смертностью от всех причин в клинической практике [43].

Анализ рынка двухкомпонентных ФДК антигипертензивных средств, содержащих ингибитор РААС и диуретик/блокатор кальциевых каналов

Для анализа рынка антигипертензивных средств на территории РФ, нами были изучены количества торговых наименований рынка двухкомпонентных ФДК на основе МНН иАПФ/БРА согласно государственному реестру лекарственных средств (госреестра ЛС). Ниже представлены препараты ингибиторов РААС по мере уменьшения представительства их в ФДК (в скобках первая цифра означает количество МНН комбинаций с разными диуретиками и блокаторами кальциевых каналов, вторая — количество их торговых наименований):

- 1) эналаприл (4/16) > лизиноприл (3/15) > рамиприл (3/7) > периндоприл (2/25) > каптоприл (1/2) > зофеноприл (1/1) ≈ трандолаприл (1/1) ≈ фозиноприл (1/1) ≈ хинаприл (1/1) > спираприл (0/0) ≈ цилазаприл (0/0);
- 2) телмисартан (3/15) > валсартан (3/19) > лозартан (2/22) > кандесартан (2/6) > олмесартана медоксомил (2/3) > азилсартана медоксомил (2/2) ≈ ирбесартан (2/2) > эпросартан (1/1).

В целом, следует отдавать предпочтение ФДК антигипертензивных средств пролонгированного действия для обеспечения 24-часового эффекта при однократном приёме. Меньше представлены препараты с такими диуретиками, как индапамид, существует только одна комбинация с диуретиком хлорталидоном (азилсартан медоксомил + хлорталидон), в большей мере присутствуют ФДК с меньшим по длительности действия диуретиком гидрохлортиазидом (особенно среди 2-х компонентных ФДК с сартанами).

Среди ФДК с БКК большинство включает дигидропиридиновое производное амлодипин. Присутствует одна ФДК с лерканидипином: эналаприл+лерканидипин и одна ФДК с нитрендипином: эналаприл+нитрендипин. ФДК с недигидропиридиновым БКК — верапамилом, представлена также только одним препаратом зарубежного производителя.

Изучение глубины рынка, т.е. наличия ФДК с соотношением разных дозировок компонентов, требует более детального исследования. При этом следует учитывать, что представленность на рынке антигипертензивных ФДК по данным госреестра ЛС может существенно отличаться от соответствующего ассортимента, представленного в аптеках разных субъектов РФ.

Обсуждение представленных данных и заключение

В настоящее время в большинстве случаев в качестве стартовой фармакотерапии АГ рассматривают комбинацию из двух препаратов. Так, в рекомендациях Международного общества по артериальной гипертензии (ISH) оптимальной следует рассмотреть комбинацию

ингибитора РААС (иАПФ или БРА) с БКК для большинства пациентов, а фиксированную комбинацию иАПФ или БРА с диуретиком — пожилым людям, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, с проявлениями хронической сердечной недостаточности, а также при непереносимости БКК в анамнезе [39].

Выбор конкретной двухкомпонентной схемы стартовой терапии АГ в зависимости от клинической ситуации представлен в таблице 2.

Использование комбинированной терапии, обладающей синергизмом и взаимодополняющим действием, увеличивает процент пациентов, которые достигают

Таблица 2. Выбор ФДК ингибитора РААС с диуретиком или блокатором кальциевых каналов при артериальной гипертензии [2, 7, 44, 45]

Сопутствующая патология	Предпочтительная ФДК	Альтернатива
стенокардия	иАПФ (особенно периндоприл или рамиприл) + БКК	БРА (особенно валсартан или кандесартан) + БКК
перенесённый инфаркт миокарда	БРА + БКК	иАПФ + БКК/ТД
хроническая сердечная недостаточность	иАПФ + ТД/ТПД	БРА + ТД/ТПД
гипертрофия левого желудочка	БРА + БКК	иАПФ + БКК
фибрилляция предсердий	иАПФ/БРА + БКК недигидропиридиновые, например, верапамил	иАПФ/БРА + БКК дигидропиридиновые (ДГП)
атеросклероз сонных, коронарных артерий, дислипидемия	иАПФ + БКК	БРА + БКК
цереброваскулярная болезнь	БРА + ТПД/ БКК	иАПФ + ТПД
метаболический синдром	иАПФ/ БРА + БКК	иАПФ/БРА+индапамид
сахарный диабет 2 типа	иАПФ/ БРА + БКК	иАПФ/БРА+индапамид
протеинурия / микроальбуминурия	иАПФ/ БРА + ТД/ТПД	иАПФ/ БРА + БКК
хроническая болезнь почек	иАПФ/ БРА + петлевой диуретик	иАПФ/БРА+ТД/ТПД
болезни периферических артерий	БРА + БКК	иАПФ + БКК
непереносимость ингибиторов АПФ (в частности, сухой кашель, который отмечается чаще у женщин, пациентов негроидной и монголоидной расы, курильщиков, пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией)	БРА + БКК	БРА + ТД/ТПД
пациенты с множественной лекарственной аллергией, бронхиальной астмой, ХОБЛ	БРА + БКК	БРА + ТД/ТПД

Примечание. БКК — блокатор кальциевых каналов дигидропиридиновый, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ТД — тиазидный диуретик, ТПД — тиазидоподобный диуретик

Table 2. Choice of fixed-dose combinations (FDC) containing RAAS inhibitor and a diuretic or calcium channel blocker for arterial hypertension [2, 7, 44, 45]

Comorbidities	Preferred FDC	Alternative
angina pectoris	ACEi (primarily perindopril or ramipril) + CCB	ARB (primarily valsartan or candesartan) + CCB
myocardial infarction	ARB + CCB	ACEi + CCB/TD
chronic heart failure	ACEi + TD/TLD	ARB + TD/TLD
left ventricular hypertrophy	ARB + CCB	ACEi + CCB
atrial fibrillation	ACEi/ARB + CCB non-dihydropyridine (non-DHP), e.g. verapamil	ACEi/ARB + CCB dihydropyridine (DHP)
coronary and carotid atherosclerosis, dyslipidemia	ACEi + CCB	ARB + CCB
cerebrovascular disease	ARB + TLD/ CCB	ACEi + TLD
metabolic syndrome	ACEi/ ARB + CCB	ACEi/ARB + indapamide
type 2 diabetes mellitus	ACEi/ ARB + CCB	ACEi/ARB + indapamide
proteinuria / microalbuminuria	ACEi/ ARB + TD/TLD	ACEi/ARB + CCB
chronic kidney disease	ACEi/ ARB + loop diuretic	ACEi/ARB + TD/TLD
peripheral artery disease	ARB + CCB	ACEi + CCB
intolerance to ACE inhibitors (dry cough, which is more common for women, patients of the Negroid and Mongoloid races, smokers, patients with concomitant bronchopulmonary pathology)	ARB + CCB	ARB + TD/TLD
patients with multiple drug allergies, bronchial asthma, COPD	ARB + CCB	ARB + TD/TLD

Note. CCB — dihydropyridine calcium channel blocker, ARB — angiotensin II receptor blocker, ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor, TD — thiazide diuretic, TLD — thiazide-like diuretic

рекомендуемых целевых показателей АД, а также обеспечивает защиту от повреждения органов-мишеней, снижая риск побочных эффектов и сердечно-сосудистых событий [46]. Важный аспект касается выбора между фиксированной комбинацией в одной таблетке и комбинированной терапией в двух разных.

Комбинированные антигипертензивные препараты в форме ФДК улучшают контроль АД и соблюдение режима лечения у пациентов с АГ. Не смотря на то, что ассортимент ФДК постепенно увеличивается, двухлетнее исследование в США выявило, что трое из пяти взрослых с гипертензией, принимающих 2 класса антигипертензивных препаратов, используют схему, которая по состоянию на январь 2023 г. не является коммерчески доступной в качестве эквивалентной по классу ФДК [47]. Эти результаты подразумевают, что нынешний арсенал ФДК полностью не отвечает клиническим потребностям целевой группы населения [48]. Имеющиеся ФДК с одной стороны недостаточно полны, а с другой слишком дублируют друг друга, будучи представленными многочисленными дженериками [47]. Кроме того, ФДК недостаточно часто назначают в качестве антигипертензивной терапии первой линии, несмотря на растущий уровень доказательств и рекомендаций со стороны научных обществ [49]. По данным литературы пациенты, для которых чаще стартовой терапией являются ФДК, были моложе и имели меньше сопутствующих заболеваний. При многофакторном анализе было показано, что у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом, врачи предпочитают более гибкое лечение и использование свободных комбинаций АГП [42].

К преимуществам комбинированной антигипертензивной фармакотерапии в форме ФДК кроме удобства для пациента, повышения приверженности больного лечению, простоты назначения, более частого достижения целевого АД, относят исключение возможности назначения нерациональных комбинаций [27]. В то же время к достоинствам применения свободных комбинаций антигипертензивных средств относится более индивидуальный подбор дозировок лекарств (хотя с каждым годом выбор дозировок в ФДК и их ассортимент расширяется), возможность при необходимости отменить или заменить один компонент лекарственной комбинации на другой, возможность разделения схемы приема компонентов по времени суток, что может дать более устойчивый антигипертензивный эффект в течение 24 часов (например, блокатор РААС принимают утром, а БКК вечером) [8, 50].

Возвращаясь к главному преимуществу ФДК — лучшей комплаентности, следует напомнить, что никакое лечение никогда не будет эффективным, если пациент не принимает назначенные лекарства в правильном порядке, правильной дозе и необходимое количество раз. Использование ФДК один раз в день повышает соблюдение пациентом режима лечения. В настоящее время появляются ФДК, содержащие не только антигипертензивные средства, но и компоненты для коррекции основных факторов риска АГ и её осложнений. Например, для упрощения режима фармакотерапии

при сопутствующей дислипидемии, метаболическом синдроме были включены статины в одну таблетку с антигипертензивными средствами. На рынке РФ представлены две ФДК, содержащие иАПФ: лизиноприл/периндоприл + амлодипин + статин (розувастатин/аторвастатин) и одна комбинация на основе БРА: лозартан + амлодипин + статин (розувастатин). В исследовании тройной ФДК олмесартана/амлодипина/розувастатина в одной таблетке в дозировках 20/5/5 мг (1-я группа) и 20/5/10 мг (2-я группа) по сравнению с ФДК олмесартана/амлодипина в дозировке 20/5 мг (3-я группа) первичной конечной точкой была разница изменения уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через 8 недель от исходного уровня в 3 группах пациентов с АГ с низким или средним сердечно-сосудистым риском. Показатели достижения уровня холестерина ЛПНП <5,6 ммоль/л через 8 недель статистически значимо различались между группами (65,8%, 86,7% и 6,3%). Результаты по общему холестерину, триглицеридам, ЛПВП, аполипопротеину В и др. были лучше в группах ФДК с розувастатином, при этом во всех трех группах не возникло серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [51]. Метаанализ 18 реальных клинических исследований с общим участием 20463 человек выявил статистически значимую связь между использованием ФДК со статинами и улучшением приверженности лечению, снижению АД и уровня общего холестерина у пациентов с АГ из группы высокого риска [52].

В целом концепция использования всех, необходимых пациенту, лекарственных средств в одной таблетке для предупреждения и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (не только статинов, но и антиагрегантов для профилактики тромбозов, фолиевой кислоты для коррекции гомоцистеинемии и др.) стремительно развивается [53] и находится на грани с полипрагмазией, что вызывает здравый скептицизм. Обусловлено это, в первую очередь, риском потребления ненужных лекарств и избыточным контролем слишком низких уровней АД или ХС-ЛПНП. Во-вторых, фармакокинетическими межлекарственными взаимодействиями многокомпонентных (4 и более) ФДК с последующим изменением эффективности терапии и непредсказуемой частотой НЛР. В-третьих, желанием части врачей делать акцент на немедикаментозную коррекцию факторов риска.

Оценивая фармакоэкономические преимущества и уменьшение стоимости лечения в случае ФДК, считается, что затраты пациентов, получающих рациональные схемы ФДК ниже, чем при использовании свободных комбинаций. В частности, у них наблюдается меньше госпитализаций, амбулаторных посещений и вызовов скорой помощи [27]. Однако в метаанализе Mallat S.G., et al. (2016), где проанализировано 7 рандомизированных клинических исследований по сравнительной оценке эффективности контроля АД с помощью ФДК и свободных комбинаций АГП первого ряда, авторы приходят к выводу, что дизайны этих исследований недостаточного хорошо методически продуманы и выполнены, поэтому их результаты не

подтверждают и не исключают существенной разницы между фиксированной и свободной комбинированной терапией при лечении АГ [39]. Кроме того, доказательства, собранные по результатам клинических исследований свободных комбинаций, часто переносятся на фиксированную комбинированную терапию, что является спорной экстраполяцией.

Вместе с тем в исследовании START были проанализированы данные 57 998 пациентов с АГ: 15 349 принимали рамиприл /амлодипин, 10 801 — валсартан /амлодипин, 1 026 — кандесартан /амлодипин в виде одной таблетки или идентичных нескольких таблетках. Во всех группах, принимавших ФДК, наблюдалась достоверно более низкая смертность от всех причин, достоверно более высокая устойчивость к лечению, более низкая частота событий с сердечно-сосудистыми осложнениями по сравнению с комбинациями из нескольких таблеток [56]. Эти результаты поддерживают рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества по гипертензии и Международного общества по гипертензии, рекомендующие использование комбинации в одной таблетке, и более строгого внедрения ФДК в повседневную клиническую практику.

В систематическом обзоре Parati G., et al. (2016) представлен ряд потенциальных преимуществ ФДК по сравнению с комбинированной терапией свободными эквивалентами: уменьшение нагрузки на таблетки, снижение медицинских затрат и использования ресурсов, уменьшение клинической инертности со стороны врачей и улучшение приверженности пациентов к лечению [54]. Однако ни в одном исследовании приверженность не измерялась путем лекарственного мониторинга (количественного определения лекарств в крови и моче), а использовались косвенные методы подсчета таблеток, такие как доля охваченных дней или коэффициент владения лекарствами, которые могут переоценивать приверженность, хотя в долгосрочной перспективе эти методы позволяют эффективно её измерять. Кроме того, исследования, показавшие схожие показатели приверженности между ФДК и свободными комбинациями в двух таблетках, были в основном проспективными, когда пациенты находились под тщательным регулярным наблюдением. Исследования о положительном эффекте ФДК в силу лучшей приверженности в сравнении с комбинациями в двух таблетках, были ретроспективными.

В перечне ЖНВЛП за 2024 год есть комбинация БРА валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом (Юперо), используемая при хронической сердечной недостаточности. ФДК антигипертензивных средств, включающие ингибитор РААС с диуретиком или БКК, отсутствуют, что исключает возможность их получения пациентом на льготной основе и может послужить причиной для выбора врачом свободных комбинаций антигипертензивных средств.

ФДК имеют некоторые ограничения, которые необходимо оценивать в клинической практике: меньшее количество случаев выявления возможной неэффективности одного из компонентов, меньший выбор доз компонентов, относительное ограничение увеличения

дозы одного препарата независимо от другого, или адаптация дозы одного препарата к некоторым обстоятельствам (уменьшение дозы диуретика в случае жара или диареи), более высокий риск осложнений в случае несоблюдения режима [49, 55].

Таким образом, имея рациональные фиксированные дозированные комбинации, врачу вместе с пациентом с АГ чаще и быстрее удастся достичь и поддерживать на протяжении жизни целевой уровень АД. Именно ФДК следует отдавать предпочтение. Вместе с тем, в настоящее время есть ряд обстоятельств, когда возможно использование комбинированной антигипертензивной терапии в двух разных таблетках. Необходимо дальнейшее изучение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов двойной антигипертензивной терапии в РФ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Левченкова О.С.: создание идеи, концепции и дизайна рукописи, руководство процессом поиска литературы, утверждение окончательного варианта

Галимулина Р.Р.: сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части, мониторинг розничных цен и расчет средней цены антигипертензивных препаратов

Комев Б.Р.: сбор и анализ литературных данных, мониторинг розничных цен и расчет средней цены антигипертензивных препаратов.

Загнет К.Д.: критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Author contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Levchenkova O.S.: generating the idea, the concept and the design of the manuscript, guiding the literature search process, approval of the final version

Galimulina R.R.: collection and analysis of literature data, writing the review, monitoring retail prices and calculating the average price of antihypertensive drugs

Komev B.R.: collection and analysis of literature data, monitoring retail prices and calculating the average price of antihypertensive drugs

Zagnet K.D.: critical review of the article, editing a manuscript

Список литературы / References:

1. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. 2021 [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789240033986>. (date of the application: 24.08.2021)
2. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal Hypertens.* 2023; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
3. 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.
Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(3): 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [in Russian].

4. Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184. Morozova T.E., Samokhina E.O. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184 [in Russian].
5. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Современные представления о выборе фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: фокус на эффективность и прогноз. *Лечебное дело*. 2018; (2): 39-48. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12001. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. Modern ideas about the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: focus on effectiveness and prognosis. *Lechebnoe delo*. 2018; (2): 39-48. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12001 [in Russian].
6. Banic A., Benkovic V., Knezevic A. Effectiveness of Hypertension Therapy by Using Fixed Combinations and Monocomponent Drugs — A Prospective Study from Croatia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018; 4(6): 333-339. doi: 10.17265/2328-2150/2018.04.004.
7. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Недогода С.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов: Compendium. Москва, Литтерра. 2024; 720 с. doi: 10.33029/4235-0397-0-SSZ-2024-1-720. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Nedogoda S.V. et al. Rational pharmacotherapy of heart and vascular diseases: Compendium. Moscow, Litterra. 2024; 720 p. doi: 10.33029/4235-0397-0-SSZ-2024-1-720 [in Russian].
8. Tocci G., Volpe M. Modern clinical management of arterial hypertension: fixed or free combination therapies? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011; 18(10): 3-11. doi: 10.2165/1159615-s0-000000000-00000.
9. Riva N., Lip G.Y. Which is the optimal antihypertensive combination in different diseases, a renin- angiotensin- aldosterone system inhibitor with a diuretic or with a calcium channel blocker? *Curr Pharm Des*. 2013; 19(21): 3753-3765. doi: 10.2174/13816128113199990299.
10. Rodgers A., Salam A., Cushman W. et al. Rationale for a New Low-Dose Triple Single Pill Combination for the Treatment of Hypertension. *Global Heart*. 2024; 19(1): 18. doi: 10.5334/gh.1283.
11. Nolde J.M., Atkins E., Marschner S. et al. Effect of Initial Treatment With a Single Pill Containing Quadruple Combination of Quarter Doses of Blood Pressure Medicines Versus Standard Dose Monotherapy in Patients With Hypertension on Ambulatory Blood Pressure Indices: Results From the QUARTET Study. *Circulation*. 2023; 148(4): 375-377. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064964.
12. Kovoer J.G., Chow C.K., Salam A. et al. Participants' views of ultra-low dose combination therapy for high blood pressure: a mixed-methods study from the QUARTET trial. *Journal of human hypertension*. 2024; 38: 516-522. doi: 10.1038/s41371-024-00915-4.
13. Huffman M.D., Baldrige A.S., Lazar D. et al. Efficacy and safety of a four-drug, quarter-dose treatment for hypertension: the QUARTET USA randomized trial. *Hypertension Research*. 2024; 47: 1668-1677. doi: 10.1038/s41440-024-01658-y.
14. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность и безопасность применения многокомпонентной антигипертензивной таблетки (фокус на Гипотэф: обоснование и доказательная база). *Медицинский алфавит*. 2018; 2(16): 15-21. Evdokimova A.E., Kovalenko E.K., Evdokimov V.V. Clinical efficacy and safety of multicomponent antihypertensive tablet use (focus on Gipotef: rationale and evidence base). *Medical alphabet*. 2018; 2(16):15-21 [in Russian].
15. Шишкова В.Н. Возможности и преимущества четырехкомпонентной антигипертензивной комбинации Гипотэф: клинический разбор. *Поликлиника*. 2019; 5(2): 40-44. Shishkova V.N. The possibilities and advantages of the four-component antihypertensive combination of Hypotef: a clinical analysis. *Poliklinika*. 2019; 5(2): 40-44 [in Russian].
16. Bryan, A.S., Moran, A.E., Mobley, C.M. et al. Cost-effectiveness analysis of initial treatment with single-pill combination antihypertensive medications. *Journal of Human Hypertension*. 2023; (37): 985-992. doi: 10.1038/s41371-023-00811-3.
17. Mahfoud F., Kieble M., Enners S., et al. Use of fixed-dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. *Clinical Research in Cardiology*. 2023; 112(2): 197-202. doi: 10.1007/s00392-022-01993-5.
18. Soboleva M.S., Loskutova E.E. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 2020; 27(12): 265-272. doi: 10.2147/CEOR.S251721.
19. Карташова Э.Ш., Батищева Г.А., Жданова О.А. и др. Фармако-эпидемиология назначений антигипертензивных препаратов врачами Воронежской области в сравнении с результатами исследования ПИФАГОР IV. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021; 29(4): 475-482. doi: 10.17816/PAVLOVJ64271. Kartashova E.Sh., Batishcheva G.A., Zhdanova O.A. et al. Pharmacoepidemiology of prescriptions of antihypertensive drugs by doctors in the Voronezh region in comparison with the results of the PYTHAGOR IV study. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2021; 29(4): 475-482. doi: 10.17816/PAVLOVJ64271 [in Russian].
20. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73 [in Russian].
21. Гороховская Г.Н., Мартынов А.И., Васюк Ю.А. и др. Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии мягкой и умеренной степени с точки зрения доказательной медицины. *Поликлиника*. 2021; (5): 34-38. https://elibrary.ru/download/elibrary_48650928_75747353.pdf Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Vasyuk Y.A. et al. Modern possibilities of a fixed combination of an ACE inhibitor and a diuretic in the treatment of mild and moderate arterial hypertension from the point of view of evidence-based medicine. *Poliklinika*. 2021; (5): 34-38. https://elibrary.ru/download/elibrary_48650928_75747353.pdf [in Russian].
22. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2018; 20(4): 705-715. doi: 10.1111/jch.13240.
23. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2003; 9(6): 221-224. doi: 10.18705/1607-419X-2003-9-6-221-224. Galeeva Z.M., Galyavich A.S. The influence of a fixed low-dose combination of antihypertensive drugs on the clinical and biochemical characteristics of patients with arterial hypertension. *Arterial*

- hypertension. 2003; 9(6): 221-224. doi: 10.18705/1607-419X-2003-9-6-221-224 [in Russian].
24. Motwani J.G. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3(2):72-78. doi: 10.3317/jraas.2002.021.
25. Verma A.A., Khuu W., Tadrous M. et al. Mamdani M.M. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15(6): e1002584. doi: 10.1371/journal.pmed.1002584.
26. Ogudu U., Nwaiwu O., Fasipe O.J. A comparative evaluation of fixed dose and separately administered combinations of lisinopril and hydrochlorothiazide in treatment-naïve adult hypertensive patients in a rural Nigerian community. *Int Journal Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2022; 5(14): e200144. doi: 10.1016/j.ijcrp.2022.200144.
27. Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184.
Morozova T.E., Samokhina E.O. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 177-184. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4184 [in Russian].
28. Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Галевич А.С. и др. Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСОНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления? *Артериальная гипертензия.* 2023; 29(4): 419-431. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431.
Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V., Galyavich A.S. et al. The efficacy of antihypertensive therapy according to the results of the CONSONANCE program: is achieving the target blood pressure level the sole criterion? *Arterial Hypertension.* 2023; 29(4): 419-431. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431 [in Russian].
29. Бакашвили Г.Н. Новая фиксированная комбинация для лечения артериальной гипертензии. *РМЖ.* 2015; 23(27): 1604-1607. <https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/novaya-fiksirovannaya-kombinatsiya-dlya-lecheniya-arterialnoy-gipertonii/#>
Bakashvili G.N. New fixed combination for the treatment of arterial hypertension. *RMJ.* 2015; 23(27): 1604-1607. [in Russian].
30. Саятина Е.В., Буторова Л.И., Туаева Е.М. и др. Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(1): 106-117. doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2453.
Sajutina E.V., Butorova L.I., Tuaeva E.M. i dr. Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(1):106-117. doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2453 [in Russian].
31. Kwon A., Kim G.H. Single-pill Combination Therapy of Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone for Treatment of Hypertension: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics.* 2020; 42(7):1390-1403. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.015.
32. Кобалава Ж.Д., Кулаков В.В., Горева Л.А. и др. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(6):122-130. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-122-130.
Kobalava Zh.D., Kulakov V.V., Goreva L.A. et al. Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(6):122-130. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-122-130 [in Russian].
33. Menne J., Haller H. Fixed-dose lercanidipine/enalapril for hypertension. *Drugs Today (Barc).* 2008; 44(4):261-70. doi: 10.1358/dot.2008.44.4.1164756.
34. Алехина О.Д., Чеснокова И.В. Преимущества контроля за течением гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина. *Системные гипертензии.* 2018; 15(4):17-23. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.18.0148.
Alekhina O.D., Chesnokova I.V. The advantages of controlling the course of hypertension with a fixed combination of amlodipine and arginine perindopril. *Systemic Hypertension.* 2018; 15(4):17-23. doi: 10.26442/2075082X.2018.4.180148 [in Russian].
35. Simonyi G., Ferenci T., Medvegy M. et al. Perindopril/amlodipine szabad és fix kombinációk egyéves terápiahűsége [One year persistence of free and fixed dose combinations of perindopril/amlodipine]. *Orv Hetil.* 2017; 158(36): 1421-1425. doi: 10.1556/650.2017.30851.
36. Максимов М.Л., Обрезан А.Г., Звезгинцева А.А. и др. Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. *РМЖ.* 2022; (9): 22-28. EDN: UVKVEZ.
Maksimov M.L., Obrezan A.G., Zvegintseva A.A. et al. Two drugs — one target: ramipril and a fixed dose combination of ramipril and amlodipine in the treatment of arterial hypertension. *RMJ.* 2022; 9: 22-28. EDN: UVKVEZ [in Russian].
37. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in the treatment of arterial hypertension: new opportunities. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(5): 68-73. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73 [in Russian].
38. Полякова О.А., Кочетков А.И. Остроумова О.Д. Перспективы применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца и COVID-19: фокус на эндотелий. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27(3): 92-96. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4888.
Polyakova O.A., Kochetkov A.I. Prospects for using a perindopril/amlodipine combination in patients with hypertension and/or coronary artery disease and COVID-19: focus on the endothelium. *Ostroumova O.D. Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(3): 92-96. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4888 [in Russian].
39. Пырочкин А.В. Коморбидный пациент с артериальной гипертензией: фокус на валсартан и фиксированные комбинации. *Кардиология в Беларуси.* 2023; 15(4): 558-569. doi: 10.34883/PI.2023.15.4.011.
40. Pirochkin A.V. Comorbid Patient with Arterial Hypertension: Focus on Valsartan and Fixed Combinations. *Cardiology in Belarus.* 2023; 15(4): 558-569. doi: 10.34883/PI.2023.15.4.011 [in Russian].
40. Baser O., Andrews L.M., Wang L. et al. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *Journal of Medical Economics.* 2011; 14(5): 576-583. doi: 10.3111/13696998.2011.596873.
41. Гумеров Ф.Р., Маянская С.Д. Суточное мониторирование артериального давления при лечении различными группами фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28(S5): 48-48.

- Gumerov F.R., Mayanskaya S.D. Daily blood pressure monitoring during treatment with various groups of fixed combinations of antihypertensive drugs. *Rossiiskii kardiologi-cheskii zhurnal*. 2023; 28(55): 48-48. [in Russian].
42. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2018; 20(4): 705-715. doi: 10.1111/jch.13240.
 43. Wilke T., Weisser B., Predel H.G., Schmieder R., et al. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integrated Blood Pressure Control*. 2022; 27(15): 11-21. doi: 10.2147/IBPC.S336324.
 44. 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. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022; 13. doi: 10.1177/20406223221102754.
 45. Kawasoe S., Ohishi M. Regression of left ventricular hypertrophy. *Hypertension Research*. 2024; 47: 1225-1226. doi: 10.1038/s41440-024-01634-6.38.
 46. Leggio M., Fusco A., Loreti C., et al. Fixed and Low-Dose Combinations of Blood Pressure-Lowering Agents: For the Many or the Few? *Drugs*. 2019; 79(17): 1831-1837. doi: 10.1007/s40265-019-01209-7.
 47. Derington C.G., A.P Bress, J.S. Herrick, et al. Antihypertensive Medication Regimens Used by US Adults With Hypertension and the Potential for Fixed-Dose Combination Products: The National Health and Nutrition Examination Surveys 2015 to 2020. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(11): e028573. doi: 10.1161/JAHA.122.028573.
 48. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям? *Consilium Medicum*. 2019; 21(12): 118-127. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190747. Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations? *Consilium Medicum*. 2019; 21(12): 118-127. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190747 [in Russian].
 49. Laurent S., Bejan-Angoulvant T., Boutouyrie P. Prescription des associations fixes d'antihypertenseurs [Prescription of fixed dose combinations of antihypertensive drugs]. *La Revue du praticien*. 2019; 69(10):1094-1098. French. PMID: 32237580.
 50. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 25-31. doi: 10.26442/2075-1753_2016.1.25-31. Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 25-31. doi: 10.26442/2075-1753_2016.1.25-31 [in Russian].
 51. Kim B.J., Cha K.S., Cho W.H. et al. Efficacy and Safety of a Single-Pill Triple Combination of Olmesartan, Amlodipine, and Rosuvastatin in Hypertensive Patients with Low-to-Moderate Cardiovascular Risk: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Control, Phase IV Clinical Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2023; 28:10742484231205204. doi: 10.1177/10742484231205204.
 52. Hennawi H.A., Ashraf M.T., Zohaib M. et al. Polypill Therapy in Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Problems in Cardiology*. 2023; 48(8):101735. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101735.
 53. Birla S., Angural A., Madathumchalil A. et al. Redefining the polypill: pros and cons in cardiovascular precision medicine. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. 14: 1268119. doi: 10.3389/fphar.2023.1268119.
 54. Parati G., Kjeldsen S., Coca A. et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021; 77(20): 692-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
 55. Nowak E., Happe A., Bouget J. et al. Safety of Fixed Dose of Antihypertensive Drug Combinations Compared to (Single Pill) Free-Combinations: A Nested Matched Case-Control Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(49): e2229. doi: 10.1097/MD.0000000000002229.
 56. Schmieder R.E., Wassmann S., Predel H.G. et al. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Stud. *Hypertension*. 2023; 80(5): 1127-1135. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810.

Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна — д.м.н., доцент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России), Смоленск, e-mail: levchenkova-o@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

Галимулина Рената Рустамовна — студент лечебного факультета 5 курса ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, e-mail: galimulinarenata@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0003-7067-8474>

Комев Богдан Русланович — студент лечебного факультета 5 курса ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, e-mail: b-rkomev2012@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-2308-793X>

Загнет Ксения Дмитриевна — ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, e-mail: ks.leonova.90@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-6925>

Information about the authors

Olga S. Levchenkova — MD, PhD, associate professor of the pharmacology department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: levchenkova-o@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

Renata R. Galimulina — student (5th course of the medical faculty) of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: galimulinarenata@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0003-7067-8474>

Bogdan R. Komev — student (6th course of the medical faculty) of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: b-rkomev2012@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-2308-793X>

Ksenia D. Zagnet — assistant of the pharmacology department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk, e-mail: ks.leonova.90@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-6925>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author