

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Петр Алексеевич Лебедев, Андрей Александрович Гаранин*

Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, 171

В статье представлено эволюционное развитие комбинированной терапии от момента создания многокомпонентной таблетки для лечения артериальной гипертензии (АГ) до современных мультитаргетных фиксированных комбинаций как наиболее эффективного подхода к борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Показан приоритет отечественных ученых, в частности, академика А.Л. Мясникова в разработке и создании комбинированного препарата для лечения АГ. Развитие фармакологии и фармацевтических технологий позволило расширить диапазон возможных комбинаций лекарственных препаратов для терапии АГ, а открытие новых патофизиологических механизмов, задействованных в сердечно-сосудистом континууме, привело к пониманию тесных связей между АГ и атеросклерозом. Этот факт побудил научное сообщество к поиску и внедрению в практику лекарственных комбинаций, которые бы позволяли осуществлять мультитаргетную терапию, то есть, влиять сразу на несколько патологических процессов и достигать ряда терапевтических целей. Представленный обзор свидетельствует о трансформации концепции фиксированных комбинаций для пациентов с АГ в концепцию мультитаргетного или многоцелевого препарата. Мультитаргетность достигается не только плейотропностью компонентов, известных как гипотензивные средства, но и сочетанием со статинами. Принимая во внимание широкую распространенность в популяции АГ, ее высокую медицинскую и социальную значимость, важнейшее значение АГ как фактора риска ССЗ, авторы считают обоснованным клинико-эпидемиологический подход в первичной профилактике ССЗ с широким применением мультитаргетной терапии всем пациентам высокого риска с АГ. Целесообразной представляется разработка новых отечественных препаратов, реализующих концепцию мультитаргетного препарата, включение их в список жизненно важных лекарственных средств, повышение доступности этих препаратов для населения на основе программ льготного обеспечения.

Ключевые слова: мультитаргетная терапия, многокомпонентная таблетка, комбинированные препараты, артериальная гипертензия, атеросклероз.

Для цитирования: Лебедев П.А., Гаранин А.А. От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):638-643. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-03

From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases

Petr A. Lebedev, Andrei A. Garanin*

Samara State Medical University

Artybushevskaya ul. 171, Samara, 443001 Russia

The article presents the evolutionary development of combination therapy from the creation of a multicomponent tablet for the treatment of arterial hypertension (AH) to modern multi-target fixed combinations as the most effective approach to the fight against cardiovascular diseases (CVD). The priority of domestic scientists, in particular academician A.L. Myasnikov, in the development and creation of a combined drug for AH treatment is shown. The development of pharmacology and pharmaceutical technologies has allowed to expand the range of possible drug combinations for AH therapy, and the discovery of new pathophysiological mechanisms involved in the cardiovascular continuum has led to the understanding of the close links between AH and atherosclerosis. This fact prompted the scientific community to search for and implement in practice drug combinations that would allow multi-target therapy, that is, to influence several pathological processes and achieve a number of therapeutic goals. The presented review testifies to the transformation of the concept of fixed combinations for patients with AH into the concept of a multi-target drug. Multi-targeting is achieved not only by the pleiotropic of components known as hypotensive agents, but also by combination with statins. Taking into account the wide AH prevalence in the population, its high medical and social significance, the critical importance as a risk factor for CVD, the authors consider a justified clinical and epidemiological approach to primary prevention of CVD with the widespread use of multi-targeted therapy in all high-risk patients with AH. It is expedient to develop new domestic medicines that implement the concept of a multi-targeted drug, to include them in the list of vital medicines, to increase the availability of these drugs to the population on the basis of preferential programs.

Keywords: multi-target therapy, multicomponent tablet, combined drugs, arterial hypertension, atherosclerosis.

For citation: Lebedev P.A., Garanin A.A. From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):638-643. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-03

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sameagle@yandex.ru

Received/Поступила: 06.07.2020

Accepted/Принята в печать: 09.07.2020

Введение

Несмотря на длительную историю изучения артериальной гипертензии (АГ) и значительное количество фактически накопленного материала, ее актуальность не теряет своего значения и осознается как наиболее значимая проблема современной медицины. В частности, нерешенной сохраняется проблема значения уровня артериального давления (АД), который определяет диагноз и степень АГ. Дискуссионным остается и вопрос об определении целевых значений АД. Пересмотр этих параметров, которые еще несколько лет назад казались незыблемыми, в сторону их уменьшения, становится наиболее яркой страницей гипертензиологии. Другой, весьма значимой тенденцией, является пересмотр концепции монотерапии в пользу многокомпонентной стратегии лечения АГ, с четко осознаваемыми преимуществами фиксированных комбинаций.

История развития многокомпонентного подхода к терапии артериальной гипертензии

В 2003 г. британские ученые N.J. Wald и M.R. Low опубликовали труд «Стратегия снижения сердечно-сосудистых заболеваний более чем на 80%», в котором ввели в обиход профессиональный неологизм «полипилюля» (polypill) и сформировали концепцию использования многокомпонентной таблетки для комбинированной терапии с целью снижения ССЗ [1]. Авторы выполнили мета-анализ 15 крупных исследований и оценили динамику диастолического АД, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, гомоцистеина и агрегационную способность тромбоцитов. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что использование многокомпонентной таблетки у лиц в возрасте старше 55 лет снижает заболеваемость инфарктом миокарда на 88%, и ишемическим инсультом – на 80%. В состав многокомпонентной таблетки авторами было предложено включать 3 антигипертензивных препарата в половинной среднетерапевтической дозе из 5 основных фармакологических групп в зависимости от наличия сопутствующей патологии [тиазидный диуретик, β_1 -адреноблокатор, антагонист рецепторов ангиотензина II, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатор кальциевых каналов (БКК)], статин (аторвастатин 10 мг/сут или симвастатин 40 мг/сут), фолиевую кислоту 0,8 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут [2].

К настоящему времени в зарубежных и отечественных источниках опубликовано достаточно большое количество научных работ, посвященных проблематике многокомпонентной таблетки. Большинство авторов считают работу N.J. Wald и M.R. Low первоисточником

знаний о комбинированных препаратах для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а самих авторов – изобретателями многокомпонентной таблетки [3-5].

Между тем, идеология использования фиксированных комбинаций для лечения пациентов с АГ имеет гораздо более глубокий след в отечественной клинической кардиологии, чем в зарубежной, где с последних десятилетий XX века до недавнего времени превалировал ступенчатый подход. Несправедливо забыт труд с более чем полувековой историей, принадлежащий выдающемуся отечественному терапевту, академику АМН СССР профессору А.Л. Мясникову, имеющего приоритет в создании многокомпонентного антигипертензивного препарата. Комбинированная низкодозовая терапия получила распространение в СССР благодаря трудам А.Л. Мясникова и его учеников, которыми был предложен препарат «Депрессин».

С самого начала было ясно, что в условиях отсутствия эффективных препаратов для контроля АГ сочетание в одной таблетке имеющихся фармацевтических средств способно обеспечить приемлемое снижение АД, а небольшие дозы – снизить риск побочных эффектов. Именно А.Л. Мясников организовал первую лабораторию по изучению механизмов функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6], а в дальнейшем было показано, что присоединение ИАПФ к диуретикам приводит к потенцированию гипотензивного эффекта за счет того, что диуретики вызывают увеличение продукции ангиотензина II, а ИАПФ блокируют его образование. До сих пор диуретик является самым частым вторым компонентом в фиксированных комбинациях.

В 1950-е гг. под руководством А.Л. Мясникова проводились исследования по изучению повышения эффективности антигипертензивной терапии. Арсенал фармакологических препаратов в то время был невелик, и условно разделен на 3 основные группы по механизму действия:

- 1) средства преимущественно центрального действия (резерпин, α -метилдопа);
- 2) средства преимущественно влияющие на ганглии симпатической части нервной системы (пентамин и гексоний);
- 3) средства преимущественно периферического действия, влияющие на нервные окончания и их медиаторы: гуанетидин (исмелин), апрессин [7].

Однако все они канули в лету, не имея удовлетворительного профиля эффективности и переносимости, за исключением тиазидных диуретиков, первым синтезированным представителем которых с ярко выраженным эффектом был гидрохлоротиазид [8].

А.Л. Мясников еще в середине прошлого столетия писал о необходимости использования гипотензивных

препаратов в определенных сочетаниях. Во-первых, это позволяет снизить дозировку и связанную с этим опасность возможных побочных реакций каждого из компонентов комбинированного препарата, если бы они вводились отдельно в средней терапевтической дозе, а, во-вторых, осуществляется определенное воздействие на разные уровни патологического процесса, лежащего в основе заболевания. Исходя из данных соображений, А.Л. Мясниковым и его коллегами в 1960 г. для лечения гипертонической болезни (ГБ) в клиническую практику был введен препарат под названием «Депрессин». В его состав входили следующие компоненты: 1) снотворное нембутал 50 мг; 2) резерпин 0,1 мг; 3) дибазол 20 мг; 4) гипотиазид 25 мг. Как мы видим, основной целью было снижение АД путем комбинации препаратов разнонаправленного действия [7].

В 50-е гг. XX века под руководством А.Л. Мясникова в Институте терапии АМН СССР проводилась клиническая апробация комбинированного препарата «Депрессин», которая показала его высокую эффективность при лечении пациентов с ГБ вне зависимости от стадии заболевания [6, 7]. В 1964 г. после выхода в свет Приказа Минздрава СССР от 30.04.1964 г. №228 с изменениями, внесенными приказом Минздрава СССР от 11.07.1967 №554, разрешавшими к применению компоненты, входящих в состав «Депрессина», последний активно внедрялся в широкую медицинскую практику, и в течение нескольких лет демонстрировал свою высокую клиническую эффективность [9,10]. Ряд справочников, монографий и руководств позиционировали «Депрессин» как «сильнодействующий вазодилататор, синтезированный в последние годы» наряду с миноксидилом, диазоксидом и нитропруссидом натрия [11-13]. Данная фиксированная комбинация приобрела огромную популярность в СССР, ознаменовав начало применения низкодозовой фиксированной комбинации как подхода к лечению АГ.

За рубежом главным образом декларировалась концепция ступенчатого подхода, основанная на препаратах первого выбора: β -адреноблокаторах и диуретиках как средств монотерапии первого этапа, и только на второй ступени (при неэффективности) допускалась их комбинация [14].

Появление новых классов антигипертензивных препаратов – дигидропиридиновых БКК, ИАПФ и затем сартанов привело к пониманию того, что все они обладают одинаковым гипотензивным эффектом и вполне могут претендовать на препараты первой ступени. В 2006 г. британские и в 2014 г. американские рекомендации вывели β -адреноблокаторы из списка препаратов первой ступени в связи с меньшим вазо- и кардиопротективным эффектом, неудовлетворительным профилактическим эффектом в отношении це-

реброваскулярных осложнений у пожилых. В 2006 г. Британскими исследователями была также предложена оптимизированная схема ступенчатой терапии: пациентам молодого возраста – ИАПФ или сартаны, пациентам старше 55 лет – БКК и диуретики, на втором этапе – комбинации на основе сартанов или ИАПФ. Таким образом, с 70-х гг. прошлого века до первой декады XXI века ступенчатый подход доминировал как стратегия лечения [15].

Ценность препаратов как средств монотерапии изучалась в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях: CAMELOT (амлодипин в сравнении с эналаприлом), ONTARGET (рамиприл в сравнении с телмисартаном), LIFE (атенолол в сравнении с лозартаном) и т.д. Наиболее крупным исследованием, включавшим сравнение одновременно 4-х препаратов из разных групп, является ALLHAT (амлодипин, лизиноприл, хлорталидон и доксазозин) [16].

Наряду с возросшими возможностями влияния на неизвестные ранее механизмы АГ новых лекарственных средств, оказалось, что каждый из них, взятый по-отдельности, не обеспечивает лучшего контроля АГ чем, например, диуретик хлорталидон, известный с 70-х гг. прошлого века. С другой стороны, выяснилось, что новые препараты, обеспечивая одинаковый со старыми гипотензивный эффект, способны улучшать профиль сердечно-сосудистых осложнений, а плейотропизм наиболее ярко проявляется у блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет блокирования множественных неблагоприятных эффектов ангиотензина-II (воспалительного, фибротического, сопутствующей активации нейрогормонов: норадреналина, альдостерона, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и др). С другой стороны, был доказан тот факт, что главной пользой гипотензивных препаратов является само снижение АД, достижение целевых уровней, и только в этом случае плейотропизм позволяет получить дополнительные преимущества. Парадоксально, что многократно возросшие возможности фарминдустрии сопровождаются увеличением бремени АГ, например, в СССР в 1985 г. частота АГ среди взрослого населения оценивалась на уровне 25%, а в 2018 г. превышала 40% [17]. Как раньше, так и сейчас АГ является важнейшим фактором риска ССЗ.

Хотя распространенность АГ растет и в нашей стране, и в мире, количество прямых осложнений АГ, ведущих к смертности и инвалидности существенно сократилось, например – геморрагических инсультов, а на первое место устойчиво вышли проявления атеросклероза. Связь этих двух патологий в нашей стране впервые была определена академиком А.Л. Мясниковым как клиническая проблема [18]. Очевидно, что АГ является признаком метаболического неблагополучия, что отражено в концепции метаболического синдрома, спо-

способствует дисфункции сосудистой стенки, запускающего каскад атерогенных механизмов в артериальной системе жизненно важных органов и периферии. Сердечно-сосудистый континуум, связывающий воедино этапы развития ССЗ, является огромным достижением кардиологии как науки. Трансформация сосудистой стенки в ходе возрастного ремоделирования создает основу для патологических процессов, которые ускоряют процессы старения. В патогенезе связанных с возрастом болезней, наиболее важными из которых являются ассоциированные с атеросклерозом – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, болезни периферических артерий, сахарный диабет, АГ является ключевым фактором. Возможность затормозить и, возможно, повернуть вспять процессы трансформации сосудистой стенки путем коррекции АД доказаны в отношении позитивной динамики тканевых биомаркеров – толщины комплекса интимамедиа и скорости распространения пульсовой волны. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка и профилактика хронической сердечной и терминальной почечной недостаточности также являются ярким свидетельством эффективности гипотензивной терапии. Снижение кумулятивной летальности под воздействием гипотензивной терапии – хорошо доказанный факт во всех возрастных категориях населения [19].

Современные подходы к мультитаргетной терапии артериальной гипертензии

Базируясь на колоссальном фактическом материале в отношении АГ, накопленном в последние годы, следует приветствовать концепцию, изложенную в рекомендациях семи профессиональных сообществ США 2017 г., снизивших планку параметров АД, определяющих наличие АГ. Не только осознание АГ как важнейшей детерминанты ССЗ, но и накопленные данные о безопасности современных фармацевтических препаратов положены в основу этого интенсивного подхода, в сторону которого медленно эволюционируют и рекомендации европейского общества кардиологов 2018-2019 гг. Необходимость достижения более низкого целевого АД (ниже 130 и 80 мм рт.ст.) может быть решена исключительно применением многокомпонентных препаратов. Пожалуй, самое главное в том, что эти комбинации столь же безопасны, как и монотерапия, не требуют сложного подбора, или такой подбор ограничивается рамками торгового названия и его может осуществить сам пациент. Исследование SPRINT в группе с жестким контролем АД показало, что не стоит бояться возможных побочных эффектов – они не ассоциированы со смертностью. С другой стороны, современная гипотензивная терапия является более точно-антигипертензивной, то есть, способность препаратов снижать АД пропорцио-

нальна исходной его величине. Колоссальная распространенность АГ и ее медико-социальное значение обосновывают именно клинко-эпидемиологический, а не персонифицированный подход в первичной профилактике. Современные рекомендации [20] увеличивают роль фиксированных комбинаций, но и сами фиксированные комбинации претерпели эволюцию. Она заключается в том, что сначала они были низкодозовыми из-за опасности побочных эффектов, которые для всех их компонентов дозозависимы, теперь же доступен широкий спектр пероральных фиксированных комбинаций вплоть до полнодозовых как отражение доказательной базы, свидетельствующей об их безопасности.

Внедрение новых методов измерения АД с помощью автоматических приборов привело к появлению новой дефиниции – маскированной АГ, которая отражает тот факт, что врачебные измерения АД не позволяют точно определить наличие АГ у пациента, и не дают ответа на вопрос, насколько эффективно он лечится. Традиционно данные регистровых исследований свидетельствуют о низком должном контроле АГ в российской популяции. Доступность домашнего мониторинга с помощью электронных коммерческих устройств, валидированных для клинического использования, является основой для оптимизированного лечения АГ на основе фиксированных гипотензивных комбинаций и меняет паттерналистическую парадигму участия врача в этом процессе.

И, наконец, самое главное. Общеизвестным является тот факт, что статины как мощный компонент первичной профилактики ССЗ должны использоваться у пациентов высокого риска. Среди мужчин российской популяции в возрасте 55-64 лет 93% относятся к этой группе [17]. Новейшие исследования, например, HOPE-3, свидетельствуют о высокой эффективности розувастатина в дозе 10 мг/сут в качестве монотерапии, так и в комбинации кандесартана с гидрохлоротиазидом в профилактике ССЗ и смертности у пациентов даже с умеренным риском. Это крупное исследование включало более 12000 пациентов из 21 страны различной расовой и этнической принадлежности, в среднем возрасте 66 лет [19]. Положительные эффекты были достигнуты без увеличения частоты отмены исследуемых препаратов и новых случаев сахарного диабета, почечной и печеночной дисфункции, синкопе, онкозаболеваний. Кроме расширения показаний для превенции статинами в популяции среднего риска, эти результаты должны трактоваться как весомый довод в пользу внедрения мультитаргетной терапии как популяционной стратегии.

История комбинации антигипертензивных препаратов со статинами началась после исследования ASCOT [19], в котором была доказана эффективность

добавления всего лишь 10 мг аторвастатина к гипотензивной терапии у пациентов с АГ. Фирмой «Пфайзер» (США) был выпущен таблетированный препарат Кадуэт (амлодипин 5 мг и аторвастатин 10 мг), затем на российском рынке стала доступной аналогичная комбинация, производимая фирмой «Гедеон Рихтер» (Венгрия) – Дуплекор. К сожалению, фармакокинетические свойства каждого из этих компонентов при совместном их использовании менялись в сторону увеличения их концентрации в крови. Например, для аторвастатина этот параметр возрастал в 2-3 раза под влиянием амлодипина, блокировавшего фермент системы цитохрома, метаболизирующего данный статин [21]. Потенциально это может приводить к большой межиндивидуальной вариабельности эффективности и к росту побочных эффектов, свойственных каждому из компонентов.

С точки зрения современных клинических рекомендаций достижение целевых параметров биомаркеров является фундаментом первичной и вторичной кардиоваскулярной превенции. Открытое проспективное исследование ROSALIA, проведенное в условиях реальной клинической практики, ставило целью оценку эффективности фиксированных комбинаций лизиноприл/амлодипин (Экватор®, Гедеон Рихтер) 10/5, 20/5 или 20/10 мг/сут в сочетании с титруемыми дозами розувастатина (Мертенил®, Гедеон Рихтер) 10 или 20 мг/сут у пациентов с АГ высокого или очень высокого риска. Первичной суррогатной точкой была выбрана пропорция эффективно леченных пациентов, достигших целевого уровня АД и холестерина липидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [22].

Под наблюдением находилось 2452 пациента из 256 клинических центров в течение 6 мес. Спектр нозологий был достаточно широким, включая, кроме АГ, сахарный диабет 2 типа, ИБС, периферический атеросклероз. К концу исследования АД менее 140 и 90 мм рт.ст было достигнуто у 91% , менее 130 и 80 мм рт.ст. – у 57% пациентов. Целевые значения ХС ЛПНП $\leq 3,0$, $\leq 2,5$, $\leq 1,8$ ммоль/л достигнуты у 67%, 49 и 40%, соответственно. Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл/амлодипин хорошо переносилась и была приостановлена из-за побочных эффектов только у 9 пациентов, розувастатином – у 10 пациентов. Побочные эффекты – сухой кашель, боль в мышцах, отеки ног не требовали госпитализации и купировались с отменой тестируемых препаратов.

Открытое многоцентровое исследование ТРИУМВИРАТ, в котором приняли участие кардиологи и терапевты из 31 региона Российской Федерации, имело похожий дизайн и также оценивало достижение целевых параметров АД и ХС ЛПНП при применении препаратов Экватор® и Мертенил® у 1165 пациентов в течение 3 мес наблюдения. В этом исследовании, в

отличие от исследования ROSALIA преобладали пациенты высокого и очень высокого риска – более 80%, причем 99,8% из них на входе в исследование не принимали статинов. Целевое АД достигнуто у 80% пациентов. Препарат Мертенил®, который мог быть назначен в дозах 5, 10, 20 и 40 мг, снижал ХС ЛПНП на 32%, 38%, 50% и 52%, соответственно. Переносимость тестируемых препаратов была превосходной: из-за нежелательных явлений выбыло всего 7 пациентов [23].

Сейчас на российском лекарственном рынке имеется единственная фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина в 4 фиксированных дозировках (Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия), опыт использования которой свидетельствует об отсутствии межлекарственного взаимодействия компонентов. Эту проблему в условиях современного подхода к лекарственной терапии следует считать наиболее значимой. Создание фиксированных комбинаций, тщательно проработанных с точки зрения фармакокинетического взаимодействия компонентов, представляется наиболее эффективным решением. Показанием к применению данного препарата является АГ высокого/очень высокого риска. Можно сказать без преувеличения, что в этом препарате сосредоточены все достижения кардиологии в первичной медикаментозной профилактике ССЗ, фундаментом которой являются антигипертензивная терапия и применение статинов. Аспирин исключен для этих целей, поскольку увеличивает риск кровотечений и недостаточно эффективен [24].

Заключение

Подводя итоги, можно утверждать, что мы являемся свидетелями процесса трансформации концепции фиксированных комбинаций для пациентов с АГ в концепцию мультитаргетного препарата. Попаст в это семейство фармацевтических средств больше всего шансов у розувастатина, принимая во внимание значительную доказательную базу, подтверждающую его высокую эффективность и безопасность в дозе 10-20 мг/сут в области первичной профилактики (JUPITER, HOPE-3). Тандем АГ и атеросклероза может быть разрушен благодаря широкому применению подобного подхода, который должен быть именно популяционным, а не персонифицированным.

Следует признать, что диспансерные осмотры как важнейший инструмент профилактической медицины имеют значение только в том случае, если меняют воздействие на компоненты выявленного высокого риска ССЗ у конкретного пациента. Воздействие сразу на каскад факторов патогенеза ССЗ с применением мультитаргетной терапии является наиболее мощным комплексным воздействием, способным решить важную государственную задачу в области уменьшения

смертности от ССЗ. Именно концепция мультитаргетной терапии способна преодолеть пропасть, существующую между достижениями кардиологии как науки, и практическим использованием статинов у пациентов высокого риска, большинство из которых имеют АГ.

По крайней мере, будущее кардиологии представляется не столько в «борьбе» одного препарата с другим, сколько в «борьбе» фиксированных комбинаций, расцвет которых мы наблюдаем. Ориентируясь на результаты крупных международных рандомизированных клинических исследований, которые составляют доказательную базу и фундамент практической кардиологии, мы не должны забывать о вкладе отечественных ученых – А.Л. Мясникова и его учеников, предвидевших определяющую роль фиксированных комбинаций у пациентов кардиологического профиля. Однако смысл, который мы вкладываем в фиксированные комбинации, изменился с тех пор кардинально: от разнонаправленных компонентов в низких дозах

для достижения одной цели – нормализации АД, до мультитаргетного эффекта различных дозировок внутри одного торгового названия.

Плейотропность каждого компонента фиксированной комбинации должна осознаваться врачебным сообществом как существенное достижение, которое реализует многоцелевую направленность на факторы патогенеза атеросклероза и АГ, с использованием всего лишь одной таблетки в день. Поэтому следует приветствовать разработку новых отечественных доступных мультитаргетных препаратов как первоочередных в списке жизненно важных лекарственных средств.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419-23. DOI:10.1136/bmj.326.7404.1419.
2. Golikov A.P. Crises in hypertension yesterday and today. *Arterial'naja Gipertenzija*. 2004;10(3):147-51 (In Russ.) [Голиков А.П. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня. *Артериальная гипертония*. 2004;10(3):147-51]. DOI:10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151.
3. Baryshnikova G.A., Chorbinskaja S.A., Stepanova I., Ljalina S.V. Polipihilus as a means to increase the effectiveness of treatment patients with high cardiovascular risk. *Trudnyj pacient*. 2015;7:6-11 (In Russ.) [Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Лялина С.В. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Трудный Пациент*. 2015;7:6-11]. DOI:10.26442/2075-1753_19.10.13-18.
4. Svirjaev Ju.V. Combination therapy of hypertension-is it time to "polypill"? *Arterial'naja Gipertenzija*. 2009;15(4):458-61 (In Russ.) [Свириев Ю. В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии – настало ли время «полипилюли»? *Артериальная Гипертония*. 2009;15(4):458-61]. DOI:10.18705/1607-419X-2009-15-4-458-461.
5. Konradi A.O. Conservative drug therapy of patients with resistant arterial hypertension is a time of compromise. *Medicinskij Sovet*. 2013;(9):17-25 (In Russ.) [Конради А.О. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертонией – время компромисса. *Медицинский Совет*. 2013;(9):17-25]. DOI:10.21518/2079-701X-2013-9-17-25.
6. Mjasnikov A.L. Fundamentals of diagnosis and particular pathology (propaedeutics) of internal diseases. Moscow: Medgiz; 1952 (In Russ.) [Мясников А. Л. Основы диагностики и частной патологии (пропедевтика) внутренних болезней. Москва: Медгиз; 1952].
7. Mjasnikov A.L. Hypertension and atherosclerosis. Moscow: Medicina; 1965 (In Russ.) [Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва: Медицина; 1965].
8. Chekman I.S., Peleschuk A.P., Pyatak O.A., ed. *Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy Handbook*. Kiev: Zdorov'e; 1987 (In Russ.) [Чекман И.С., Пелешук А.П., Пятак О.А., ред. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Киев: Здоровье; 1987].
9. Nesterov V.S. Clinical manifestations of diseases of the heart and blood vessels. Kiev: Zdorov'e; 1971 (In Russ.) [Нестеров В.С. Клиника болезней сердца и сосудов. Киев: Здоровье; 1971].
10. Abdullaev R.A. Clinical lectures on topical issues of cardiology. Tashkent: Medicina; 1980 (In Russ.) [Абдуллаев Р.А. Клинические лекции по актуальным вопросам кардиологии. Ташкент: Медицина; 1980].
11. Ganelina I.E., ed. *Coronary heart disease*. Leningrad: Medicine; 1977 (In Russ.) [Ганелина И.Е., ред. Ишемическая болезнь сердца. Ленинград: Медицина; 1977].
12. Shelagurov A. A. Propedeutics of Internal Medicine. Moscow: Medicina; 1975 (In Russ.) [Шелагуров А. А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина; 1975].
13. Kassirsky I.A., ed. *Therapist's handbook*. Moscow: Medicine; 1969 (In Russ.) [Кассирский И.А., ред. Справочник терапевта. М.: Медицина; 1969].
14. Cressman M.D., Gifford R.W. Controversies in hypertension: mild hypertension, isolated systolic and the choice of a step one drug. *Clin Cardiol*. 1983;6(1):1-10.
15. Saklayen M.G., Deshpande N.V. Timeline of history of hypertension treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:3. DOI:10.3389/fcvm.2016.00003.
16. Konradi A.O. New in non-drug and drug treatment of hypertension in 2013 (review of recommendations for diagnosis and treatment of hypertension ESH/ESC 2013). *Arterial'naja Gipertenzija*. 2014;20(1):34-7 (In Russ.) [Конради А. О. Новое в немедикаментозном и медикаментозном лечении артериальной гипертонии в 2013 году (обзор рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013). *Артериальная гипертония*. 2014;20(1):34-7]. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-1-34-37.
17. Iskakov E.B. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Medicina i Jekologija*. 2017;2:19-28 (In Russ.) [Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и экология*. 2017;2:19-28].
18. Chazova I.E., Ratova L.G. Hypertension: from A.L. Myasnikov to the present day. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2010;5(1):5-10 (In Russ.) [Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический Вестник*. 2010;5(1):5-10].
19. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood pressure and cholesterol in persons without cardiovascular diseases. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177.
20. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертонии*. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
21. Wang Y.C., Hsieh T.C., Chou C.L., Wu J.L., Fang T.C. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2487. DOI:10.1097/MD.0000000000002487.
22. Konyi A., Sarszegi Z., Hild G., Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol lowering therapy in high/very high risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016;13(5):355-64. DOI:10.2217/ce-2016-0003.
23. Karpov YA., Ljalina S.V. The TRIUMVIRATE Study: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologia*. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А., Лялина С.В. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.9.10-15.
24. Piepoli M.F., Hoes A.W., 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.

About the Authors:

Petr A. Lebedev – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Samara State Medical University
Andrei A. Garanin – MD, PhD, Assistant, Chair of Propedeutic Therapy, Samara State Medical University

Сведения об авторах:

Лебедев Петр Алексеевич – д.м.н., профессор, кафедра терапии, Институт профессионального образования, СамГМУ
Гаранин Андрей Александрович – к.м.н., ассистент, кафедра пропедевтической терапии, СамГМУ