

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-5-3-9
© Коллектив авторов, 2022

К. М. Церковная^{1,}, Ю. М. Коцур¹, С. В. Оковитый¹,
Д. Ю. Ивкин¹, А. Н. Куликов², Е. В. Флисюк¹, И. А. Наркевич¹*

КОНЦЕПЦИЯ “ПОЛИПИЛЛ” В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

¹ ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет” Министерства здравоохранения РФ, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А.

² ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова” Министерства здравоохранения РФ, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8.

* e-mail: ksenia.kirillova@spspcu.ru

В обзоре рассмотрены современные клинические и фармацевтические данные, касающиеся комбинированной терапии артериальной гипертензии с использованием концепции “полипилл” для достижения необходимых клинических результатов и обеспечения приверженности пациентов лечению. Представлены особенности полипиллов и их технологическая классификация. Приведены доказательства, свидетельствующие в пользу того, что применение в составе полипилла препаратов с одновременным влиянием на несколько факторов риска (антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические) способствует достижению поставленных клинических целей лечения, повышению приверженности пациентов лечению, снижению рисков развития неблагоприятных лекарственных реакций. Подобный персонализированный подход в подборе антигипертензивной терапии способен повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, а также снизить уровень сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; полипилл; персонализированная терапия.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 30 – 45 %, достигая более 60 % среди лиц старше 60 лет [1]. По прогнозам, к 2025 г. число больных гипертензией в мире увеличится на 15 – 20 %, достигнув почти 1,5 млрд человек [2]. Повышенное артериальное давление (АД) является основной причиной преждевременной смерти вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов. Кроме того, АГ является ведущим фактором риска развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий и когнитивных нарушений [3, 4]. Это делает изыскание подходов к эффективной и безопасной терапии АГ исключительно важным для современной медицины и фармации. Комплекс таких мероприятий включает в себя изменение (оздоровление) образа жизни, коррекцию факторов риска и фармакотерапию [4]. При этом практически у всех пациентов (за небольшим исключением) в качестве стартовой фармакотерапии рекомендуется использовать комбинацию антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированную, позволяющую добиваться не только более высокой эффективности по сравнению с монотерапией, но и повысить привержен-

ность к лечению по сравнению с нефиксированными комбинациями [4, 5]. В этой связи особый интерес представляет создание и применение препаратов в форме таблеток или капсул, содержащих одновременно несколько фармацевтических субстанций (полипилл). Целью данного исследования стал обзор современных данных, касающихся комбинированной терапии АГ с использованием концепции “полипилл” для достижения необходимых клинических результатов и обеспечения приверженности пациентов лечению.

Современные группы антигипертензивных средств и их рациональные комбинации

В настоящее время для терапии АГ рекомендуется использовать 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, β-адреноблокаторы (ББ) [4].

Антигипертензивную терапию следует начинать с комбинации двух лекарственных препаратов, предпочтительно в виде фиксированной комбинации. Исключением является небольшое число пациентов с низким исходным уровнем АД, близким к рекомендованным целевым показателям, для которых может быть эффек-

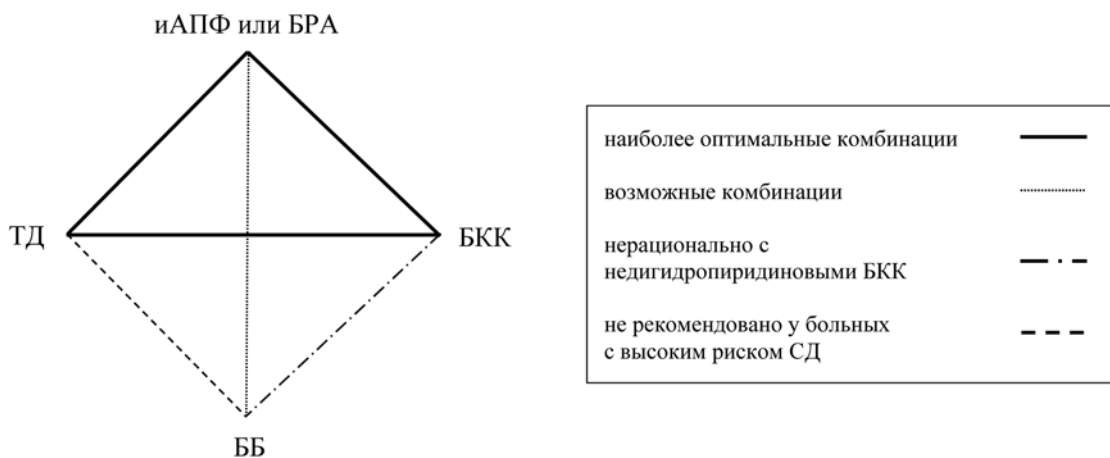


Рис. 1. Комбинации антигипертензивных препаратов. Обозначения: ББ — бета-адреноблокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы АПФ; ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики; СД — сахарный диабет.

тивна монотерапия, а также ослабленные пожилые пациенты, которым требуется постепенное снижение АД [4]. В качестве наиболее оптимальных комбинаций рассматривается сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (иАПФ или БРА) с дигидропиридиновым БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (ТД) (рис. 1) [6].

Комбинированная терапия, включающая иАПФ или БРА в сочетании с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, основана на взаимодополняющем действии препаратов, поскольку БКК и диуретики ведут к активации РАС, что компенсируется совместным использованием иАПФ или БРА. Эти комбинации также снижают вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками, так как способствуют уменьшению риска гипокалиемии, обусловленной диуретиками, и периферических отеков, связанных с приемом БКК. Указанные комбинации также обеспечивают блокаду РАС, что является важной для многих категорий пациентов терапевтической стратегией, например, при диагностированном сахарном диабете, гипертрофии левого желудочка или протеинурии [3].

Несмотря на то, что взгляды на комбинированную антигипертензивную терапию, изложенные в клинических рекомендациях профессиональных сообществ, являются основополагающими, понимание ограниченности однотипного подхода к лечению пациентов, основанного на применении единообразных правил ко всем пациентам, делает актуальным разработку персонализированных медицинских решений в рамках рационально обоснованной терапии [7]. Это позволяет учесть индивидуальные возрастные и гендерные особенности больных, особенности течения патологического процесса, возможные коморбидности и факторы риска, персональный ответ на фармакотерапию и рекомендовать индивидуально подобранную комбинацию конкретных фармакологических агентов в рамках рекомендованных классов лекарственных препаратов [8, 9].

Концепция “полипилл” в терапии артериальной гипертензии

Одним из таких решений в области терапии АГ является персонализированный подбор антигипертензивных комбинаций и дозировок в виде полипиллов. Полипилл — это фиксированная комбинация 3 и более лекарственных препаратов в составе одной таблетки или капсулы [10]. Впервые термин был предложен английскими учеными N. J. Wald и M. R. Law [11]. Концепция “полипилл” возникла из теоретического предположения, что прием различных препаратов в виде фиксированной комбинации, используемых для контроля различных факторов сердечно-сосудистого риска, может снизить частоту сердечно-сосудистых событий на 80 % [11].

Первый полипилл представлял собой фиксированную, теоретически обоснованную комбинацию статины, ацетилсалициловой кислоты, фолиевой кислоты и 3 антигипертензивных препаратов — иАПФ, ТД, ББ. Половинные дозировки антигипертензивных препаратов, использованные в составе полипилла, существенно снижали уровень АД при меньшем проявлении побочных эффектов [11].

Основной отличительной особенностью полипилл-препаратов является одновременное воздействие на несколько патогенетических паттернов формирования и прогрессирования заболевания [12]. Использование полипиллов взамен свободных комбинаций способствует большей приверженности пациентов лечению и лучшим клиническим результатам [13].

Антигипертензивная терапия в виде фиксированной комбинации, или полипилла должна отвечать следующим критериям [12, 14]:

наличие доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность каждого компонента полипилла, включение препаратов в международные рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с высоким уровнем доказательности;



Рис. 2. Варианты наполнения твердых желатиновых капсул — полипиллов.

взаимодополняющее действие антигипертензивных средств и улучшение терапевтического результата при их совместном применении;

наличие близких фармакодинамических и фармакокинетических показателей лекарственных средств;

использование полипилл-препарата для базисной, а не для временной терапии;

возможность назначения полипилла пациентам с разнообразной сопутствующей патологией.

Полипилл как лекарственная форма

С точки зрения фармацевтической технологии, полипилл может представлять собой твердую желатиновую капсулу с различными наполнителями или многослойную таблетку.

Твердую желатиновую капсулу наполняют смесью порошков, пеллетами (гранулами), микроtabletками или капсулами меньшего размера. Кроме того, могут использоваться различные комбинации наполнителей, например, порошок и микроtabletки, пеллеты и микроtabletки, порошок, пеллеты и микроtabletки (рис. 2) [15 – 17].

Полипилл в виде многослойных таблеток по технологической классификации можно разделить на таблетки, получаемые методом послойного таблетирования (multi-layered matrix tablets) [18] (рис. 3), и таблетки, получаемые путем нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра (core tablet (tablet in tablet)) [19]. При этом действующие и вспомогательные вещества могут входить как в состав оболочек, так и в состав ядер [20].

Популярность многослойных таблеток возрастает по мере совершенствования оборудования и накопления опыта в их изготовлении и применении. Для производства многослойных таблеток методом послойного таблетирования применяют однопуансонный таблеточный пресс и роторные таблеточные машины с многократной загрузкой матрицы. С помощью последних можно проводить многократную подачу различных гранулятов [18].

Кроме того, для производства многослойных таблеток используются технологии 3D-печати. Примером может служить разработка английских ученых — 3D-полипилл антигипертензивного и гиполипидеми-

ческого действия [21]. Данная лекарственная форма содержит 3 антигипертензивных препарата (лизиноприла дигидрат, индапамид и амлодипина безилат) и гиполипидемическое средство (розувастатин кальция). 3D-полипилл производится следующим образом: работающий по технологии FDM (метод послойного наплавления) 3D-принтер плавил филаменты (нити, каждая из которых содержит одно лекарственное средство в определенной концентрации) и укладывал их слоями, образуя заданную программой модель четырехслойной таблетки. Установлено, что путем изменения последовательности слоев многослойной таблетки можно контролировать профили высвобождения лекарственных средств с различными физико-химическими свойствами [21]. Следовательно, предлагаемые системы обеспечивают гибкость включения нескольких действующих веществ в один полипилл с оптимизированным профилем высвобождения каждого активного компонента и индивидуальными дозами, что важно для реализации подходов персонализированной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На рис. 4 представлен пример многослойной таблетки, у которой таблетка-ядро содержит действующее вещество клопидогрела бисульфат. Ядро покрывает разделительная гидрофобная оболочка. Наружный слой содержит розувастатин кальция. Разделительный гидрофобный слой предотвращает дегенеративные процессы, вызываемые прямым смешением клопидогрела и розувастатина [22].

Полипилл в виде твердой желатиновой капсулы или многослойной таблетки решает такие важные проблемы комбинированных лекарственных препаратов, как [16, 18]:

физико-химическая или фармакологическая несовместимость компонентов комбинации;

контроль высвобождения действующих веществ — пролонгирование действия некоторых действующих веществ, регулирование последовательности их всасывания;

обеспечение приверженности пациента терапии путем объединения в составе одной лекарственной формы нескольких лекарственных средств.



Рис. 3. Двухслойная таблетка (метод послойного таблетирования).

Преимущества использования полипилла в терапии артериальной гипертензии

Использование полипилл-препаратов для терапии АГ имеет ряд преимуществ:

1. Усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД [14, 23]. Согласно современным представлениям, в повышении АД принимают участие различные механизмы и системы (ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпато-адреналовая и др.), тесно взаимодействующие между собой. Влияние на уровень АД антигипертензивных средств часто нарушается из-за активации контррегуляторных механизмов. Комбинация нескольких препаратов, фактически взаимодействующих с компенсаторными ответами каждого из них, значительно увеличивает частоту контроля за уровнем АД [14].

2. Заведомая рациональность предлагаемого сочетания антигипертензивных средств, что позволяет лечащему врачу избежать ошибок, возможных при назначении произвольных (нефиксированных) комбинаций антигипертензивных препаратов [13].

3. Уменьшение частоты возникновения побочных эффектов за счет применения меньших доз комбинируемых средств. Сниженные дозировки в составе фиксированных комбинаций позволяют снизить частоту возникновения побочных эффектов при достижении целевого уровня АД. Кроме того, частота проявлений побочных эффектов может снижаться благодаря взаимной нейтрализации этих эффектов [14, 23, 24].

4. Повышение приверженности пациентов лечению. Уменьшение числа принимаемых таблеток является одним из значимых факторов, повышающих приверженность пациентов лечению и улучшающих клинические эффекты [13]. Снижается вероятность того, что пациенты прекратят лечение в тех ситуациях, в которых при назначении препаратов в свободных комбинациях они прекращали прием, — например, при отсутствии ощущаемых пациентами симптомов заболевания, недостижении целевых цифр, сложных схемах назначения и большом количестве назначаемых препара-

тов, желании снизить расходы, отказавшись от покупки наиболее дорогостоящих препаратов [25].

5. Обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [26]. Современные исследования, сравнивающие антигипертензивную терапию полипиллами и нефиксированными комбинациями, демонстрируют увеличение приверженности лечению на 20–25 %, хорошую переносимость и более выраженную коррекцию факторов риска в группах пациентов, получавших полипилл, а не препараты в свободных комбинациях [25].

6. Возможность воздействия на дополнительные факторы риска прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания (дислипидемию, гиперкоагуляцию) [11].

Результаты международных исследований ASCOT-BPLA, HOT, ALLHAT, IDNT, MDRD демонстрируют, что в большинстве случаев целевой уровень АД может достигаться и поддерживаться при использовании комбинированной низкодозовой терапии [26].

Анализ результатов 354 клинических исследований показал, что однократное введение половины стандартной дозы обеспечивает около 80 % эффективности стандартной дозы с меньшим количеством побочных эффектов для ТД, ББ, БКК и, более того, сопоставимую эффективность при применении стандартной и половинной дозы для иАПФ и БРА. Кроме того, необходимо отметить, что аддитивный эффект при комбинировании антигипертензивных препаратов из разных классов снижает АД лучше, чем удвоение дозы [27]. Это имеет большое значение не только с точки зрения эффективности фармакотерапии АГ, но и для улучшения переносимости лечения, так как частота развития побочных эффектов при приеме антигипертензивных препаратов носит четко выраженный дозозависимый характер [14].

Различные клинические исследования подтвердили эффективность концепции “полипилл” с точки зрения снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и АД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики [28].

Достаточно интересные данные были получены в рандомизированном клиническом исследовании TIPS-3, в котором изучалась эффективность и безопасность полипилла, содержащего комбинацию симвастина, 3 препаратов для снижения АД и ацетилсалициловой кислоты в сравнении с плацебо для снижения систолического артериального давления (САД), уровня ХС ЛПНП и фатальных или несмертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов среднего риска без ССЗ в анамнезе [29]. Использование такой фиксированной комбинации привело к снижению относительного риска неблагоприятных исходов на 31 % и на 1,7 % в абсолютном выражении. Динамика клинических исходов была сходна с таковой в исследовании HOPE-3, где применение полипилл-комбинации, включающей розувастатин и 2 препарата, снижающих артериальное давление (кандесартан и гидрохлоротиа-

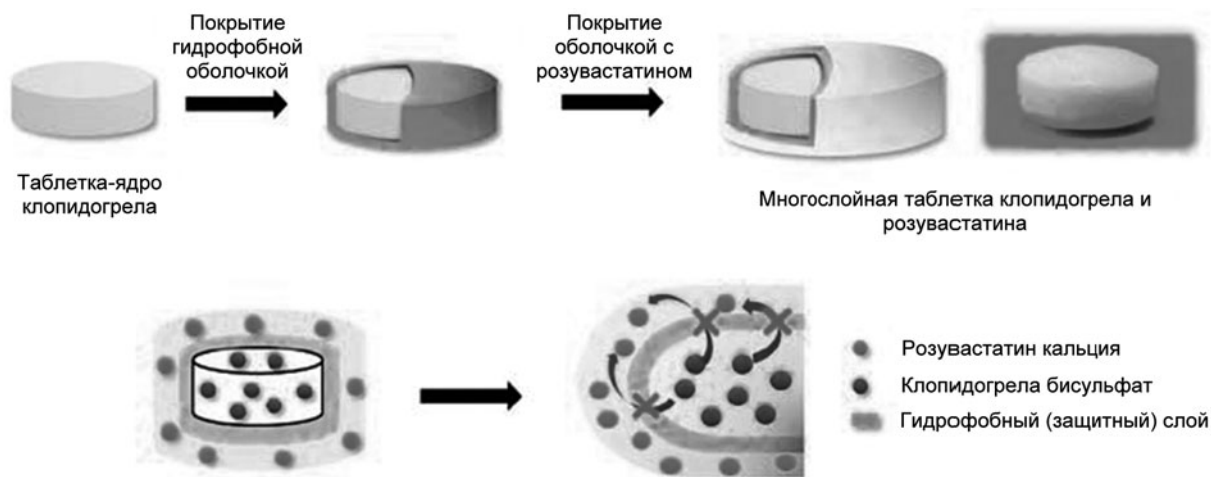


Рис. 4. Схема получения многослойной таблетки клопидогрела и розувастатина.

зид), привело к снижению относительного риска на 29 % в течение среднего периода наблюдения 5,6 лет [30]. Похожие результаты были получены в ходе исследования Polygan, которое показало, что комбинация аторвастатина, двух антигипертензивных препаратов (гидрохлоротиазид и эналаприл или валсартан) и ацетилсалициловой кислоты приводит к относительному снижению риска на 34 % в течение пятилетнего наблюдения [31].

Несомненным преимуществом полипиллов в эру “вынужденной обоснованной полипрагмазии” является уменьшение числа принимаемых таблеток, что признается одним из значимых факторов, повышающих приверженность пациентов лечению, а также способных в некоторой степени повысить его эффективность и безопасность, снизить стоимость антигипертензивной терапии [13]. В мета-анализе 15 исследований, включавших суммарно более 32 тысяч пациентов, в котором проводились сравнения применения фиксированной комбинации в сравнении с комбинацией тех же компонентов в виде отдельных препаратов, была отмечена большая приверженность пациентов антигипертензивной терапии при использовании полипилла. При этом не было отмечено значимых различий в достижении целевого уровня АД и частоте развития побочных эффектов [32].

Приверженность пациента лечению при приеме полипилла

В связи с тяжелым бременем коморбидности у большинства пациентов с АГ и продиктованной этим необходимой полипрагмазией, поиск путей преодоления данных проблем является чрезвычайно актуальным. Более широкое использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, имеющих к тому же и многоцелевое влияние, повышающих приверженность терапии, ее эффективность и безопасность, — один из ключей к решению обозначенных задач [13].

Канадские ученые проводили исследование, в котором сравнивали базы клинических данных двух групп

пациентов в возрасте 65 лет и старше, находившихся на терапии АГ полипиллами и свободными комбинациями. В данном исследовании было обнаружено, что среди пациентов, получавших терапию в виде фиксированных комбинаций, уровень госпитализации и летальных исходов, связанных с сердечной недостаточностью, инфарктом или инсультом, был значительно ниже, чем в группе пациентов, принимавших свободные антигипертензивные комбинации. Ученые сделали вывод, что прием полипилла повышает приверженность лечению, улучшает клинические результаты и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений [33].

Высокая приверженность лечению позволяет снизить смертность на 46 % [34], развитие инфаркта миокарда — на 24 %, инсульта — на 23 %, хронической сердечной недостаточности — на 34 % [35]. В реальной практике приверженность лечению препаратами, влияющими на уровень сердечно-сосудистого риска (антигипертензивными препаратами, гиполипидемическими, гипогликемическими), остается низкой и имеет обратную корреляцию с количеством принимаемых таблеток [25, 36].

Имеются данные о том, что приверженность пациента терапии находится в обратной зависимости от сложности назначенного режима лечения и числа принимаемых препаратов. Так, при назначении одной таблетки низкая приверженность встречалась менее чем в 10 % случаев, при назначении 2 таблеток частота повышалась примерно до 20 %, при приеме 3 таблеток — до 40 %, а если больному было назначено 5 или более таблеток, частота несоблюдения рекомендаций была очень высокой, вплоть до полного отказа от лечения [37].

Из вышесказанного следует, что несомненным преимуществом применения полипилла является сокращение числа принимаемых пациентом таблеток и соответствующее повышение приверженности пациентов лечению [23].

Ограничения в использовании полипиллов

Несмотря на множество достоинств терапии АГ в виде фиксированной комбинации, существует несколько ограничений назначения полипилла.

1. При использовании полипилла существует вероятность назначения ненужного компонента в начале терапии [23].

2. Наличие противопоказаний к назначению одного из антигипертензивных средств, входящих в состав полипилла [25].

3. Фиксированность доз компонентов полипилла ограничивает возможность лечащего врача подобрать оптимальные для пациента дозы каждого антигипертензивного средства. Титрование дозы объективно затруднено и может быть осуществлено либо увеличением дозировок всей комбинации, либо добавлением нового антигипертензивного препарата в виде дополнительной таблетки [24, 25, 33].

Но не всегда отсутствие правильно подобранных дозировок связано с фиксированностью комбинаций. Европейское общество кардиологов и Европейское общество по АГ в рекомендациях 2018 года освещают проблему врачебной инертности — невыполнения адекватного титрования доз препаратов. Существующие доказательства свидетельствуют о том, что инертность вносит вклад в недостаточный контроль АД и ведет к тому, что большое число пациентов остается на монотерапии и/или получает неоптимальные дозы препаратов, несмотря на неадекватный контроль АД [3].

4. При необходимости отмены одного компонента лечения (возникновение серьезного побочного эффекта) пациент до назначения терапии в свободных комбинациях остается без протекции сразу всех факторов [25].

5. В идеальной ситуации стоимость полипилла должна быть ниже стоимости каждого из компонентов в отдельности. Однако стоимость фиксированных комбинаций, в отличие от монопрепаратов, не регламентируется Государственным реестром цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) [38], поэтому стоимость фиксированных комбинаций на российском фармацевтическом рынке зачастую бывает выше по сравнению со стоимостью монопрепаратов [23].

Таким образом, концепция “полипилл” остается привлекательной стратегией профилактики и лечения ССЗ, поскольку объединяет основные классы лекарственных веществ с доказанным влиянием на прогноз (антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические) в одной таблетке. Такое воздействие характеризуется не только влиянием одновременно на несколько факторов риска, но и улучшает приверженность лечению и, вероятно, снижает затраты на лечение. Подобный персонализированный подход в подборе антигипертензивной терапии способен повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, а также снизить уровень сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов и др., *Кардиоваскул. терапия и профил.*, **13**(6), 4 – 11 (2014).
2. P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, et al., *Lancet*, **365**(9455), 217 – 223 (2005).
3. 2018 ЕОК / ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией, *Рос. кардиол. журнал*, **23**(12), 143 – 228 (2018).
4. Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых, утв. МЗ РФ (2020).
5. J. Garjon, L. C. Saiz, A. Azparren, et al., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2**(2) (2020).
6. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*, С. В. Оковитый, А. Н. Куликов (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2022), глава 21.
7. Ф. И. Белялов, *Рационал. фармакотерапия в кардиол.*, **14**(3), 418 – 424 (2018).
8. Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков и др., *Кардиоваскул. терапия и профил.*, **16**(6), 5 – 56 (2017).
9. J. V. Washam, C. A. Herzog, A. L. Beitelshees, et al., *Circulation*, **131**(12), 1123 – 1149 (2015).
10. К. Тео, S. Yusuf, *Am. J. Hypertens.*, **31**(7), 758 – 761 (2018).
11. N. J. Wald and M. R. Law, *BMJ*, 326(7404), 1419 (2003).
12. А. Н. Пархоменко, *Тез. докл. XVIII Нац. конгресса кардиологов Украины*, Киев (2017).
13. С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, А. В. Загребельный и др., *Рационал. фармакотерапия в кардиол.*, **13**(3), 323 – 329 (2017).
14. Ю. А. Карпов, *РМЖ*, № 26, 1568 (2011).
15. В. Могилюк, *Фармацевтическая отрасль*, **3**(50), 32 – 37 (2015).
16. Trends in solid oral dosage delivery, <https://www.contractpharma.com/issues/2021-03-01/view/features/trends-in-solid-oral-dosage-delivery/>.
17. *Общая рецептура с характеристикой лекарственных форм*, С. В. Оковитый (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2020), глава 2.
18. K. Moodley, V. Pillay, Y. E. Choonara, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **13**(1), 18 – 43 (2012).
19. Triple Layer and Core Tablet, <https://www.ptk-gb.com/research-and-development-tablet-press/PR-LT-Laboratory-tablet-press/>.
20. K. S. Seo, R. Bajracharya, S. H. Lee, et al., *Pharmaceutics*, **12**(9), 853 (2020).
21. B. C. Pereira, A. Isreb, R. T. Forbes, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, No. 135, 94 – 103 (2019).
22. K. S. Seo and H. K. Han, *Pharmaceutics*, **11**(7), 313 (2019).
23. Д. И. Трухан, Ю. М. Поздняков, *Consilium Medicum*, **18**(1), 25 – 31 (2016).
24. E. R. Atkins and C. K. Chow, *Curr. Hypertension Rep.*, **22**(9), 65 (2020).
25. И. Е. Чазова, А. В. Аксенова, Ю. В. Жернакова, *Системные гипертензии*, **15**(4), 6 – 7 (2018).
26. Е. А. Рябихин, М. Е. Можейко, *Рационал. фармакотерапия в кардиол.*, № 6, 25 – 28 (2009).
27. M. R. Law, N. J. Wald, J. K. Morris, et al., *BMJ*, 326(7404), 1427 (2003).
28. S. Thom, N. Poulter, J. Field, et al., *JAMA*, **310**(9), 918 – 929 (2013).
29. S. Yusuf, P. Joseph, A. Dans, et al., *N. Engl. J. Med.*, **384**(3), 216 – 228 (2021).
30. S. Yusuf, J. Bosch, G. Dagenais, et al., *N. Engl. J. Med.*, **374**(21), 2021 – 2031 (2016).
31. G. Roshandel, M. Khoshnia, H. Poustchi, et al., *Lancet*, **394**(10199), 672 – 683 (2019).
32. A. K. Gupta, S. Arshad, N. R. Poulter, *Hypertension*, No. 55, 399 – 407 (2010).
33. A. A. Verma, W. Khuu, M. Tadrous, et al., *PLoS Med*, **15**(6) (2018).

34. S. H. Simpson, D. T. Eurich, S. R. Majumdar, et al., *BMJ*, No. 333, 315 (2006).
35. G. Corrao, F. Rea, A. Ghirardi, et al., *Hypertension*, No. 66, 742 – 749 (2015).
36. R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon, et al., *Eur. Heart J.*, No. 34, 2940 – 2948 (2013).
37. P. Gupta, P. Patel, B. Strauch, et al., *Hypertension*, No. 70, 1042 – 1048 (2017).
38. Гос. реестр предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП (утв. МЗ РФ), [https://minzdrav.gov.ru / opendata / 7707778246-gosreestrpredelny-hotpusknyhcn / visual](https://minzdrav.gov.ru/.opendata/7707778246-gosreestrpredelny-hotpusknyhcn/visual).

Поступила 28.02.22

POLYPILL CONCEPT IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

K. M. Tserkovnaya^{1,*}, Yu. M. Kotsur¹, S. V. Okovityi¹, D. Yu. Ivkin¹, A. N. Kulikov², E. V. Flisyuk¹, and I. A. Narkevich¹

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, 197376 Russia

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg, 197022 Russia

* e-mail: ksenia.kirillova@spepu.ru

This review discusses relevant issues of antihypertensive therapy with fixed-dose combination pills (polypills). Special features of polypills are considered, their technology classification is given, and evidence is presented that the treatment with polypills affecting several risk factors (e.g., antihypertensive, hypolipidemic, antithrombotic) can improve medication adherence, provides effective cure—in particular, blood pressure (BP) lowering, and cause fewer adverse events. It is important to note that polypill-based therapy implements personalized approach in the treatment of hypertension, provides effective and safe BP control, and decreases the level of cardiovascular risk factors.

Keywords: hypertension; polypills; personalized medicine.