

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.12-008.331.1-08-
037:615.225.2



Фиксированные и свободные комбинации антигипертензивных препаратов: приверженность к лечению и влияние на сердечно-сосудистые исходы. Обзор литературы

В. Р. Гауэрт

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

Контактная информация:

Гауэрт Вероника Рудольфовна,
ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный
медицинский университет»,
ул. Революционная, д. 5, Ярославль,
Россия, 150000.
E-mail: gauert68@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
22.10.25 и принята к печати 14.11.25.*

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и преждевременной смертности во всем мире. Для достижения целевых уровней артериального давления (АД) большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Современные российские и зарубежные клинические рекомендации поддерживают преимущественное использование фиксированных комбинаций (ФК) при терапии пациентов с АГ. Проводятся сравнительные исследования, посвященные вопросу — ФК превосходят или, напротив, уступают свободным комбинациям (СК) по эффективности и безопасности. В настоящей статье рассмотрены вопросы, касающиеся сравнения ФК и СК антигипертензивных препаратов в отношении эффективности контроля АД, приверженности терапии и влияния на риски СС осложнений и смертность. Продемонстрированы исследования, показывающие, что ФК являются эффективной стратегией контроля АД и снижения СС риска, особенно у пациентов с низкой приверженностью к лечению. Однако терапия СК остается предпочтительной при необходимости персонализированной медикаментозной терапии АГ. Следовательно, рациональный выбор антигипертензивной терапии требует учета конкретной клинической ситуации и индивидуальных факторов риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, свободные комбинации, сердечно-сосудистые риски, приверженность терапии, смертность

Для цитирования: Гауэрт В. Р. Фиксированные и свободные комбинации антигипертензивных препаратов: приверженность к лечению и влияние на сердечно-сосудистые исходы. Обзор литературы. Артериальная гипертензия. 2025;31(6):598–607. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2583>. EDN: AXVZSA

Fixed and free combinations of antihypertensive drugs: adherence to treatment and impact on cardiovascular outcomes. Literature review

V. R. Gauert

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Corresponding author:

Veronika R. Gauert,
Yaroslavl State Medical University,
5 Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000
Russia,
E-mail: gauert68@mail.ru

Received 22 October 2025;
accepted 14 November 2025.

Abstract

Arterial hypertension (HTN) remains the leading risk factor for cardiovascular diseases and premature mortality worldwide. To achieve the target blood pressure (BP) levels, most patients require combination therapy. Current Russian and international clinical guidelines support the preferential use of fixed combinations (FC) in the treatment of patients with HTN. Comparative studies aim to solve the question whether FC is superior or inferior to free (separate) combinations (SC) in terms of effectiveness and safety. This article discusses issues related to the comparison of FC versus SC of antihypertensive drugs for the effective BP control, adherence to therapy, and the impact on the risks of cardiovascular complications and mortality. FC were shown to be an effective strategy for BP control and reducing cardiovascular risk, especially in patients with low adherence to treatment. However, SC therapy remains preferable when personalized treatment is needed. Therefore, the rational choice of antihypertensive therapy requires consideration of the specific clinical situation and individual risk factors.

Key words: hypertension, fixed combinations, free combinations, cardiovascular risks, adherence to therapy, mortality

For citation: Gauert VR. Fixed and free combinations of antihypertensive drugs: adherence to treatment and impact on cardiovascular outcomes. Literature review. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(6):598–607. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2583>. EDN: AXVZSA

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выступая ключевым модифицируемым фактором риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) и преждевременной смертности [1–3].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ 2021, 2023), около 1,28 миллиарда людей в мире страдают от повышенного

АД, при этом лишь 50–60% пациентов достигают целевых значений АД, несмотря на доступность современных антигипертензивных препаратов [4, 5]. Кроме того, наблюдается постоянный рост АГ в мире и в Российской Федерации [1, 3, 5]. Так, в российской популяции, по данным исследования ЭССЕ-РФ3 (2023), повышенный уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. зарегистрирован у 38,8%, причем выше этот показатель среди мужчин — 44,8%, среди женщин он составил 33,9% ($p < 0,001$) [6]. Наличие АГ значительно снижает

общую выживаемость в Российской популяции как среди мужчин, так и среди женщин [7].

Среди больных сахарным диабетом (СД) более 40 % смертей обусловлены повышенным уровнем АД [8, 9]. Одной из основных причин недостаточного контроля АД является низкая приверженность пациентов к лечению, связанная с необходимостью ежедневного приема нескольких лекарственных препаратов, сложными схемами дозирования и развитием побочных эффектов [1, 10]. В этой связи ФК АГП рассматриваются как стратегия, способная улучшить комплаенс за счет упрощения терапии и синергизма между компонентами [10–13].

При этом преимущества ФК, такие как высокая приверженность и удобство применения, необходимо сопоставить с потенциальными ограничениями — отсутствием гибкости в дозировании и возможностью развития нежелательных побочных эффектов.

Необходимость достижения целевых уровней АД обосновывает метаанализ, выполненный The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2021), показавший, что снижение систолического АД (САД) даже на 5 мм рт. ст. уменьшает риск основных сердечно-сосудистых событий (ССС) примерно на 10 %, независимо от наличия анамнеза ССЗ [12].

Кроме того, проблема контроля АД в РФ остается актуальной, о чем свидетельствуют данные эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФЗ (2023) [6]. Следует также отметить, что в России только 10–15 % больных АД получают ФК АГП, следовательно, можно прогнозировать, что увеличение в терапии доли ФК может способствовать повышению приверженности лечению и, как следствие, улучшению контроля АД [6, 7, 10].

Именно комбинация препаратов с разными механизмами действия позволяет достичь целевых значений АД максимально эффективно и быстро [14]. Проводятся сравнительные исследования, посвященные изучению возможных преимуществ ФК перед свободными комбинациями (СК) в отношении эффективности и безопасности, а также имеющихся ограничений для их назначения.

Цель данного обзора — изучить и проанализировать опубликованные научные исследования, посвященные современным представлениям о выборе тактики терапии АД, систематизировать данные, позволяющие оценить баланс между удобством применения ФК и индивидуальным подходом при использовании СК антигипертензивных препаратов (АГП).

Проведены обзор и анализ классической академической литературы, а также баз научных статей (PubMed, Scopus, Web of Science, Библиографиче-

ская база данных научных публикаций российских ученых (РИНЦ)) по данной проблеме. Критерии поиска включали рецензируемые статьи, метаанализы и систематические обзоры с описанием методов лечения АД у взрослых пациентов. Анализировались работы на русском и английском языках, опубликованные за период 2000–2025 годов, отражающие современные данные о сравнении ФК и СК АГП с фокусом на приверженность терапии и сердечно-сосудистые исходы. Для поиска были использованы ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, свободные комбинации, сердечно-сосудистые риски, приверженность терапии, смертность, arterial hypertension, fixed combinations, free combinations, cardiovascular risks, adherence to therapy, mortality. Проанализировано около 50 публикаций, из которых в обзор были включены 38 наиболее значимых статей, отвечающих поставленной цели.

Преимущества фиксированных комбинаций

Контроль АД и повышение приверженности терапии

Контроль АД является основной клинической целью лечения пациентов с АД. Вопрос влияния ФК в сравнении со СК на снижение уровня АД на сегодняшний день остается дискуссионным. С одной стороны, имеются данные, свидетельствующие в пользу ФК, с другой стороны, имеются и противоположные сведения, не показывающие значимых различий между СК и ФК в отношении снижения АД.

Так, в исследовании А. Mazza и соавторов (2017) применение ФК «амлодипин/индапамид/периндоприл» в течение 4 месяцев у 92 пациентов с ранее неконтролируемой эссенциальной АД по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших комбинированную терапию тремя препаратами (ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретик и блокатор кальциевых каналов) ($n = 92$), привело к значимому снижению амбулаторного суточного, дневного и ночного систолического АД (САД) и пульсового АД (ПАД) только после первого месяца наблюдения [15]. Через 4 месяца наблюдения значимых различий в ранее указанных показателях не отмечалось. Целевые значения АД (среднего 24-часового амбулаторного АД < 130/80 мм рт. ст.) были достигнуты у большего числа пациентов, получавших ФК, чем при приеме СК (64,8 % против 46,9 %, $p < 0,05$), на 4-м месяце наблюдения, несмотря на то, что снижение 24-часового АД от исходного уровня было сопоставимым в обеих группах наблюдения [15].

Систематический обзор S. G. Mallat и соавторов (2016) не выявил статистически значимых различий

в снижении САД и ДАД между ФК и СК. Более того, авторы подчеркивают недостаточное качество доказательств и необходимость дополнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с длительным периодом наблюдения и оценкой сердечно-сосудистых (СС) исходов и смертности. Проанализированные в обзоре данные не подтверждают и не исключают существенной разницы между использованием ФК и СК в отношении снижения уровня АД и частоты нежелательных явлений при лечении АГ [16].

Уже не вызывает сомнений положительное влияние ФК на приверженность терапии. Так, согласно метаанализу S. Bangalore и соавторов (2007), у пациентов, получавших ФК, вероятность быть приверженными лечению была на 26% выше (отношение рисков (ОР) 0,74; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 0,69–0,80; $p < 0,0001$) [17].

Кроме того, ФК демонстрируют более высокий уровень удержания (persistence) на терапии по сравнению со СК, что показано в метаанализе В. Sherrill и соавторов (2011) [18]. На основании данных 12 ретроспективных исследований было показано, что, наряду с более высокой приверженностью терапии на фоне ФК, удержание на терапии было также в 2 раза выше в группе ФК, чем на терапии СК (совокупный коэффициент риска 2,1; 95% ДИ 1,1–4,1) [18].

В ретроспективном исследовании, проведенном С. Borghi и соавторами (2023) с использованием баз данных итальянских медицинских учреждений, была проанализирована приверженность к АГТ у пациентов до и после перевода их с комбинированной терапии — ФК «периндоприл/индапамид» и отдельно амлодипин, принимаемых в виде двух таблеток, на трехкомпонентную ФК «периндоприл/индапамид/амлодипин» в одной таблетке. Доля пациентов с высокой приверженностью к лечению при использовании ФК «периндоприл/индапамид/амлодипин» по сравнению с приемом этих же компонентов в виде двух таблеток была значимо выше (75,3% против 44,3% соответственно, $p < 0,05$). Полученные данные убедительно демонстрируют, что упрощение схемы АГТ путем перевода пациентов на прием ФК «периндоприл/индапамид/амлодипин» в одной таблетке приводит к статистически значимому улучшению приверженности АГТ в условиях реальной клинической практики. Авторы подчеркивают, что снижение таблеточной нагрузки (pill burden) особенно важно у пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией, требующей приема большого количества препаратов [19].

Еще в одном ретроспективном когортном анализе реальной клинической практики Ломбардии, регионе Италии (2023), сравнивались пациенты, по-

лучавшие тройную ФК «периндоприл/амлодипин/индапамид», и те, кто принимал аналогичные три класса препаратов в виде двух таблеток (двойная ФК в сочетании с третьим препаратом). Назначение тройной ФК «периндоприл/амлодипин/индапамид» в одной таблетке значительно повышает приверженность терапии: доля пациентов с высокой приверженностью лечению составила 59% в группе тройной ФК по сравнению с 25% в группе терапии из 2 препаратов (ОР 2,38; 95% ДИ 2,32–2,44; $p < 0,001$) [20].

В ретроспективном анализе G. Morabito и соавторов (2025), проведенном на основании базы в Ломбардии, тройная полипилюля «периндоприл/амлодипин/аторвастатин» у пациентов с АГ и гиперлипидемией, ранее получавших двойную ФК «периндоприл/амлодипин» с аторвастатином, показала значимые преимущества: существенно повышала приверженность терапии (доля высокоприверженных лечению пациентов выросла с 48% до 78% ($p < 0,001$); доля пациентов, достигших целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст., увеличилась с 62% до 80% ($p < 0,001$); доля пациентов с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $< 2,6$ ммоль/л выросла с 54% до 71% ($p < 0,001$). При этом значимых различий в развитии нежелательных явлений между группами не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, тройная полипилюля «периндоприл/амлодипин/аторвастатин», обеспечивая более эффективный контроль АД и липидного профиля, повышение приверженности терапии, сохраняет благоприятный профиль безопасности и переносимости [21].

Последние отчеты международного исследования TRIUMPH (2020) подтвердили, во-первых, превосходство в контроле АД на фоне тройной терапии в виде ФК. Так, к концу 6-го месяца 70% пациентов в группе тройной терапии достигли целевого АД по сравнению с 55% больных, принимающих СК этих же препаратов [22]. Во-вторых, «стратегия одной таблетки» значительно упрощает процесс лечения. Самый интересный и неожиданный вывод исследования — терапевтическая инертность врача была значительно выше в группе пациентов, получавших ФК из 3 препаратов. Данный парадокс можно объяснить тем, что врачи в группе больных, получавших терапию ФК, были менее склонны менять лечение, потому что АД, даже если и не достигало целевых значений, было значительно ниже, чем у пациентов в группе терапии СК. Уровень АД был главным фактором, побуждавшим врачей к действию. Несмотря на более высокую терапевтическую инертность, стартовая стратегия с использованием тройной ФК существенно превосходит стандартный пошаговый подход и обеспечивает

лучший контроль АД при значительном упрощении схемы лечения [22].

Исследование Е. В. Збышевской и соавторов (2022) показало достижение целевого АД (< 140/90 мм рт. ст.) у 87,2% пациентов с неконтролируемой на двух препаратах АГ, кроме того, все пациенты, имевшие неэффективную предшествующую антигипертензивную терапию, достигали 100%-ного контроля АД к 12-й неделе лечения после назначения ФК «периндоприл/амлодипин/индапамид» [23].

Внедрение в клиническую практику ФК полипилюли «амлодипин/аторвастатин/периндоприл» для лечения пациентов с АГ и дислипидемией является перспективным направлением повышения эффективности контроля сразу двух самых распространенных факторов СС риска с целью улучшения прогноза. Особенно это важно, учитывая сложность назначения липидснижающей терапии у большого количества пациентов. В этой связи одним из возможных решений проблемы низкой приверженности терапии статинами с целью первичной профилактики является использование многоцелевых (с антигипертензивной и липидснижающей активностью) политаблеток. Одним из возможных вариантов такой терапии является ФК «амлодипин/аторвастатин/периндоприл». В открытом проспективном наблюдательном исследовании CORAL (2021, 2022), в котором приняли участие 5869 пациентов, оценивалась эффективность ФК амлодипина, аторвастатина и периндоприла для лечения пациентов с АГ и дислипидемией. Важно отметить, что до включения в исследование 92% участников не достигали целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст., несмотря на предшествующую АГТ и терапию статинами. После 3 месяцев лечения тройной ФК было выявлено значимое снижение среднего офисного САД и диастолического АД на $26,3 \pm 16,6$ и на $11,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а также снижение уровня холестерина ЛНП с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л и уровня триглицеридов с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Таким образом, включение предшествующей терапии статинами в состав ФК привело к дополнительному улучшению параметров липидного спектра [24, 25].

Влияние ФК на сердечно-сосудистый прогноз

Накоплено достаточное количество научных данных о преимуществах применения комбинированной терапии АГП в сравнении с монотерапией по влиянию на снижение риска СС осложнений. Так, по данным метаанализа, включавшего 42 рандомизированных контролируемых исследования (2009), в которых приняло участие 11 000 пациентов

с АГ, было показано, что более интенсивное снижение АД сопровождается снижением относительного риска инсульта на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$), риска СС смертности на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69–0,92; $p < 0,001$) [26].

Исследование HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) (2008), оценивающее эффективность лечения АГ у пациентов старше 80 лет, показало снижение риска общей смертности на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,95; $p = 0,05$), фатальных инсультов на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99; $p = 0,046$), сердечной недостаточности на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,22–0,58; $p < 0,001$) на комбинированной АГТ [27].

Перечисленные результаты были получены при применении СК АГП. Имеется немало данных, демонстрирующих влияние на СС прогноз стратегии лечения ФК.

Так, в РКИ ADVANCE (2007), включавшем 11 140 пациентов с СД 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, при наличии факторов СС риска добавление ФК «периндоприл/индапамид» к базовой АГТ продемонстрировало снижение риска комбинированной первичной конечной точки (макро- и микрососудистые события) на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00; $p = 0,04$), снижение риска основных коронарных событий на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,98; $p = 0,03$), снижение риска общих почечных событий на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,97; $p = 0,03$), а также отмечено снижение риска СС смертности на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75–1,03; $p = 0,10$) и общей смертности на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ 0,82–0,99; $p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Исходно 75% пациентов в каждой группе получали АГТ одним или более препаратами; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) получали 43% пациентов. Терапия «периндоприл/индапамид» либо плацебо была подключена к базовой терапии АГ [9].

Кроме этого, накоплены обширные данные реальной клинической практики, показывающие превосходство применения ФК в сравнении со СК в отношении влияния на СС исходы.

Так, из Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня были отобраны 17 000 пациентов, у которых АГ была впервые диагностирована в период с 1 июля 2008 года по 31 декабря 2011 года и которым были назначены ингибиторы РААС и тиазидный диуретик (ТД) в виде ФК ($n = 13 176$) или СК ($n = 4392$). Первичной конечной точкой были серьезные неблагоприятные СС события (МАСЕ). Применение ФК снижало частоту основных СС событий (МАСЕ) на 15% в сравнении со СК (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97; $p = 0,017$) [28].

В другом ретроспективном анализе данных медицинских карт Немецкого государственного фонда

здравоохранения оценили, есть ли разница в частоте развития СС событий, времени до развития СС события, смерти от всех причин и фармакоэкономические преимущества при применении двух стратегий — СК или ФК АГП, на основании отбора данных 50622 медицинских карт пациентов с АГ и высоким СС риском за период с 2012 по 2018 гг. (25 311 пациентов получали ФК и 25 311 пациентов — СК). В группе ФК частота наступления СС событий была значимо ниже по сравнению с применением СК: ИМ (ОР = 0,76; 95 % ДИ 0,63–0,90; $p = 0,0016$), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОР = 0,66; 95 % ДИ 0,57–0,77; $p < 0,001$), ХСН (ОР = 0,59; 95 % ДИ 0,54–0,64; $p < 0,001$), инсульт (ОР = 0,77; 95 % ДИ 0,67–0,88; $p < 0,001$), транзиторная ишемическая атака (ОР = 0,61; 95 % ДИ 0,48–0,78; $p < 0,001$), острая почечная недостаточность (ОР = 0,54; 95 % ДИ 0,56–0,64; $p < 0,001$), госпитализация по любой причине (ОР = 0,72; 95 % ДИ 0,71–0,74; $p < 0,001$), госпитализация по причине ССЗ (ОР = 0,63; 95 % ДИ 0,57–0,69; $p < 0,001$) и общая смертность (ОР = 0,62; 95 % ДИ 0,57–0,68; $p < 0,001$). Среднее время до любого первого события [на ФК 966 дней (медиана 873); на СК 847 дней (медиана 647)] и время до смертельного исхода (на ФК 1719 дней, на СК 1657 дней) также были в пользу применения ФК (для обоих сравнений $p < 0,001$) [29].

Еще в одном ретроспективном анализе Итальянской административной базы данных за период с 2010 по 2020 гг. поставили цель сравнить частоту развития СС событий и смерти от всех причин, приверженность к медикаментозному лечению, а также затраты на медицинское обслуживание среди пациентов с АГ, получавших лечение тройной ФК «амлодипин/индапамид/периндоприл» в сравнении с теми же компонентами в виде нескольких таблеток (две либо три таблетки). В группе, принимавшей тройную ФК, уровень смертности был ниже (29,9 на 1000 человек в год, средний период наблюдения 1,6–0,9 года), по сравнению с группой, принимавшей несколько таблеток (33,7 на 1000 человек в год, среднее наблюдение 3,3–2,3 года, $p < 0,05$). Кроме того, в течение 1-го года наблюдения в когорте тройной ФК по сравнению со СК частота комбинированной конечной точки, включавшей смертность от всех причин и такие СС события, как ИБС, ХСН, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических сосудов, была значимо ниже: 105,8 в сравнении со 139,0 на 1000 человек в год соответственно ($p < 0,001$) [30].

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что ФК демонстрируют не только повышение приверженности, но и значимое снижение риска СС событий по сравнению с монотерапией и СК препаратов.

Ограничения и недостатки использования ФК

Недостаточная гибкость дозирования и сложность индивидуального подбора терапии

Особенно остро эта проблема характерна для двух категорий пациентов: во-первых, пожилые пациенты со склонностью к ортостатической гипотензии требуют начала терапии с половинных доз, медленной титрации и возможности независимого управления дозами компонентов при развитии гипотонических состояний [31]; во-вторых, пациенты с ХБП при прогрессировании заболевания и снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², когда требуется замена тиазидного диуретика на петлевой, что невозможно в рамках большинства ФК, содержащих гидрохлоротиазид, индапамид или хлорталидон [32].

Как подчеркивается в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по АГ (2024 г.), у пациентов с непредсказуемой реакцией на АГП (например, у пожилых, у лиц с автономной дисфункцией) прием СК АГП позволяет быстрее корректировать терапию [33].

F. Moriarty и соавторы (2019) отметили, что ФК может затруднять коррекцию дозы, приводя к потенциальной недостаточной дозе или передозировке препаратов. В этом же исследовании было показано, что при назначении ФК повышается риск лекарственных взаимодействий [34].

Преимущества СК

у отдельных групп пациентов

Терапия СК АГП, возможно, будет иметь преимущества у пожилых, у людей, склонных к гипотонии, у пациентов со множественной сопутствующей патологией, когда назначенная сразу ФК может привести к развитию побочных эффектов. Если нежелательные явления возникают на фоне ФК, то трудно и часто невозможно определить, какой именно компонент их вызвал. Это затрудняет коррекцию терапии и может привести к необоснованной отмене всей ФК. В случае же использования СК при необходимости есть возможность заменить один компонент лекарственной комбинации на другой, возможность разделить схему приема компонентов по времени суток, что может дать более устойчивый антигипертензивный эффект в течение 24 часов (например, блокатор РААС пациенты принимают утром, а блокатор кальциевых каналов (БКК) — вечером) [35].

Особые клинические ситуации

Что касается особых клинических ситуаций и как показывают данные метаанализа L. A. Magee и соавторов (2015), во время беременности ФК

(например, с блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) или иАПФ) противопоказаны из-за риска развития тератогенного эффекта, а золотым стандартом является назначение свободной комбинации метилдопы и лабеталолола. Этот анализ также подчеркивает, что у беременных оптимальным является индивидуальный подбор монотерапии с возможностью быстрого изменения класса и дозы, а не использование фиксированных схем [36].

В исследовании PATHWAY-2 (2015) у пациентов с вторичной эндокринной АГ вследствие гиперальдостеронизма именно добавление спиронолактона к базовой АГТ, состоящей из трех препаратов: иАПФ или БРА, БКК и ТД, снижало АД эффективнее ($-8,7$ мм рт. ст. САД) за счет более точного дозирования [37].

Перспективы и направления дальнейших исследований ФК

1. Долгосрочные исходы: большинство РКИ охватывают период 3–5 лет, тогда как влияние ФК на отдаленную выживаемость (10 и более лет) изучено недостаточно.

2. Оптимизация комбинаций: требуются прямые сравнения разных ФК (иАПФ + БКК, БРА + диуретик, тройные комбинации) для определения оптимальных стратегий у пациентов с СД, резистентной АГ, ХБП.

3. Персонализированный подход: перспективным направлением является изучение фармакогенетики — влияния генетических особенностей на ответ терапии (например, полиморфизм генов РААС).

Несмотря на широкую линейку ФК, они не охватывают все возможные комбинации антигипертензивных групп и доз. В случае наличия у пациента в анамнезе редкого противопоказания или особенностей метаболизма оптимальная ФК может отсутствовать на фармацевтическом рынке. По данным О. С. Левченковой с соавторами (2024), выбор ФК АГП и имеющихся в них соотношений дозировок компонентов в РФ с каждым годом увеличивается, однако среди СК он по-прежнему больше [35].

Экономические аспекты применения комбинированной терапии

Исследования показывают, что в странах с ограниченными ресурсами терапия комбинированными АГП дешевле на 20–30%, особенно при использовании дженерических препаратов [39]. Однако этот эффект нивелируется при низкой приверженности терапии за счет повышения стоимости лечения пациентов из-за повторных госпитализаций. Так, в исследовании В. Hutchinson и соавторов (2024) с экономическим моделированием для 24 стран с разным уровнем дохода было показано, что комбиниро-

ванная терапия чаще оказывается экономически оправданной благодаря: снижению сопутствующих расходов на госпитализации и дополнительные обследования; повышению приверженности терапии и, как следствие, уменьшению числа ССС [38].

По данным ретроспективного анализа базы Ломбардии (2023), применение тройной ФК обеспечивает более низкие расходы здравоохранения по сравнению со СК. Общие затраты на услуги в группе тройной ФК составили 721 евро (в сравнении с 811 евро в группе СК), наиболее заметный эффект в экономии бюджета внесло сокращение числа госпитализаций, которые обошлись в 393 евро для ФК и 477 евро для СК. Описанные преимущества не зависели от пола, возраста, клинического статуса пациента, количества препаратов сопутствующей терапии [20]. Сопоставимые результаты демонстрируют данные анализа медицинских карт Немецкого государственного фонда здравоохранения (2025), где средние общие затраты на лечение составили 4 708 евро для стратегии применения ФК против 5 669 евро для стратегии СК соответственно (ОР 0,830, $p < 0,001$) [29]. Приведенные данные говорят, что стратегия применения ФК в сравнении с использованием СК выглядит наиболее оправданной с точки зрения уменьшения затрат на здравоохранения.

Заключение

Проведенный анализ подтверждает, что стратегия применения ФК в сравнении со СК обеспечивает стабильный контроль АД, лучшую приверженность терапии, имеет фармакоэкономические преимущества для здравоохранения. Однако терапия СК может быть предпочтительна в случаях: необходимости индивидуального титрования доз у пожилых, пациентов с ХБП, у людей, склонных к ортостатическим реакциям; у беременных, у пациентов с вторичной АГ; а также при наличии финансовых ограничений, обусловленных дефицитом бюджета учреждения здравоохранения, или недостаточностью средств у пациента. Особенно важна ранняя и рациональная комбинация препаратов для снижения риска СС осложнений и улучшения СС прогноза. Приведенные данные демонстрируют уменьшение риска развития ССС при применении ФК в сравнении со СК АГП. ФК «периндоприл/индапамид» и ФК «периндоприл/индапамид/амлодипин» представляют собой эффективную стратегию лечения АГ, демонстрируют высокую приверженность терапии. ФК «амлодипин/аторвастатин/периндоприл» демонстрирует значимое снижение уровня АД, а также снижение уровня холестерина. При использовании комплексных полипипулов, включающих антигипертензивные средства и ста-

тины, отмечен не только контроль параметров АД и липидов, но и значимое снижение риска ИМ и МАСЕ.

Финансирование/Funding

Статья подготовлена при поддержке компании «Сервье» (Франция). / This article was funded by SERVIER (France).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы

1. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, et al. Prevalence of arterial hypertension, treatment coverage, and its effectiveness in the Russian Federation (data from the ESSE-RF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
3. Jeemon P, Séverin T, Amodeo C, Adler AJ, Agodoa L, Agyemang C, et al. World heart federation roadmap for hypertension — a 2021 update. *Glob Heart*. 2021;16(1):63. <https://doi.org/10.5334/gh.1066>
4. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
5. World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023 Sep 19 [cited 2023 Sep 20]. 276 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>
6. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
7. Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Имаева А. Э., Концевая М. В., Максимов С. А. и др. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3785. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>
8. Balanova YA, Drapkina OM, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kontsevaya MV, Maksimov SA, et al. Arterial hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: gender differences in prevalence, treatment, and effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>
9. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003>
10. Balanova YA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, et al. The contribution of arterial hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003>
11. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
12. The ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
13. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. и др. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертонии. Фокус на фиксированные комбинации. *Артериальная гипертония*. 2022;28(5):482–491. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491>
14. Balanova YA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, et al. Population aspects of hypertension therapy: focus on fixed combinations. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):482–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491>
15. Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертонии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>
16. Karpov YA, Gorbunov VM, Logunova NA. Use of triple fixed combination in hypertension treatment: possibility of effective blood pressure control with combined antihypertensive therapy. Main results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397(10285):1625–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0)
18. Tóth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high-risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137–145. <https://doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2>
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
20. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Sacco AP, Dell'Avvocata F, Rigatelli G, Ramazzina E. Fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: from clinical trials to clinical practice. *Adv Ther*. 2017;34(4):975–985 <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0511-1>
21. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, Akl EA. Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(8): e0161285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161285>

17. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713–719. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>
18. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(12):898–909. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00550.x>
19. Borghi C, Balagopalan P, Konradi A, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Perrone V, et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: findings from real-world analysis in Italy. *Adv Ther.* 2023;40(1):1765–1722. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02451-y>
20. Rea F, Morabito G, Savaré L, Pathak A, Corrao G, Mancina G. Adherence and related cardiovascular outcomes to single-pill vs separate-pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *Journal of Hypertension.* 2023;41(9):1758–1767. <http://journals.lww.com/jhypertension>
21. Morabito G, Rea F, Corrao G, Mancina G. Adherence to perindopril/amlodipine/atorvastatin combination according to the administration strategy: a real-world retrospective analysis. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2025;qcae116. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae116>
22. Wang N, Salam A, Webster R, de Silva A, Guggilla R, Stepien S, et al. Association of low-dose triple combination therapy with therapeutic inertia and prescribing patterns in hypertension: a secondary analysis of the TRIUMPH randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11): 1219–1226. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2739>
23. Збышевская Е. В., Гумерова В. Е., Эринчек В. П., Логунова Н. А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(1):4821. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4821>
- Zbyshevskaya EV, Gumerova VE, Erinchek VP, Logunova NA. Evaluation of the efficacy of triple fixed combination therapy in patients with insufficient blood pressure control. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(1):4821. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4821>
24. Кашталап В. В. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5285. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5285>
- Kashtalap VV. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5285. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5285>
25. Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Ахмеджанов Н. М., Воевода М. И., Гуревич В. С. и др. Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(1):169–172. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-02>
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Akhmedzhanov NM, Voevoda MI, Gurevich VS, et al. Existing problems and new opportunities in the treatment of dyslipidemia. Joint conclusion based on the results of the Expert Council. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):169–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-02>
26. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Taylor DJ, Law M. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
27. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
28. Ho CT, Tung YC, Chou SH, Hsiao FC, Lin YS, Chang CJ, et al. Clinical outcomes in hypertensive patients treated with a single-pill fixed-dose combination of renin-angiotensin system inhibitor and thiazide diuretic. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(12):1731–1738. <https://doi.org/10.1111/jch.13413>
29. Weisser B, Wassmann S, Predel HG, Schmieder RE, Gillessen A, Wilke T, et al. Effect of a single pill concept on clinical and pharmacoeconomic outcomes in cardiovascular diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;10(8):686–693. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae059>
30. Snyman JR, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Jayagopal PB, Konradi AO, Perrone V, et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens.* 2024;42(1):136–142. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003570>
31. Котовская Ю. В. Пожилой пациент с артериальной гипертензией: фокус на индивидуализацию терапии. *Терапия.* 2022;8(9):145–151. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.9.145-151>
- Kotovskaya YV. Elderly patient with arterial hypertension: focus on therapy individualization. *Therapy.* 2022;8(9):145–151. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.9.145-151>
32. Медведева Е. А., Усова Е. И., Соловьева А. Е., Дубинина М. В., Виллевалде С. В., Звартану Н. Э. и др. Пациенты с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек как приоритетная группа для программ первичной профилактики. *Российский кардиологический журнал.* 2024;25(8):581–592. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5812>
- Medvedeva EA, Usova EI, Solovyova AE, Dubinina MV, Villevalde SV, Zvartanu NE, et al. Patients with hypertension and chronic kidney disease as a priority group for primary prevention programs. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(3):5812. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5812>
33. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Cannavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
34. Moriarty F, Bennett K, Fahey T. Fixed-dose combination antihypertensives and risk of therapeutic duplication and drug interactions: a population-based cohort study. *Heart.* 2019;105(3):204–210. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313492>
35. Левченкова О. С., Галимулина Р. Р., Комев Б. Р., Зангнет К. Д. Выбор между фиксированными дозированными комбинациями антигипертензивных средств и их свободными комбинациями в лечении артериальной гипертензии. *Архивъ внутренней медицины.* 2024;14(5):325–338. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338>
- Levchenkova OS, Galimulina RR, Komev BR, Zagnet KD. 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. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-5-325-338>
36. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(2):177–187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x>
37. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hy-

pertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)

38. Hutchinson B, Husain MJ, Nugent R, Kostova D. Comparing scale up of status quo hypertension care against dual combination therapy as separate pills or single pill combinations: an economic evaluation in 24 low- and middle-income countries. *EClinical Medicine*. 2024;75:102778. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102778>

Вклад автора

В. Р. Гауэрт — концепция, написание рукописи, научное редактирование, критический обзор, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, утверждение текста рукописи.

Author contributions

V. R. Gauert — general concept, drafting the manuscript, critical review, manuscript approval.

Информация об авторе

Гауэрт Вероника Рудольфовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия, ORCID: 0000-0002-1068-1650, e-mail: gauert68@mail.ru.

Author information

Veronika R. Gauert, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, ORCID: 0000-0002-1068-1650, e-mail: gauert68@mail.ru.