

Многокомпонентный препарат Триномия: успешное внедрение глобальных инновационных стратегий в кардиологическую практику

В современном мире неуклонно растет количество пациентов трудоспособного возраста, страдающих заболеваниями сердца и сосудов. При этом такие патологии, как острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острый мозговой инсульт (ОМИ), зачастую являются следствием неадекватной терапии артериальной гипертензии, атеросклероза и дислипидемий, преобладающих нарушений мозгового кровообращения. Несмотря на то что в настоящее время большинство лекарственных средств (ЛС) высокоэффективны в первичной и вторичной профилактике перечисленных патологических состояний, они не используются в оптимальном режиме даже в странах с развитой системой здравоохранения.

Главными препятствиями успешной терапии в данном случае являются низкая приверженность пациентов к поликомпонентному режиму лечения и высокая стоимость ЛС. Для преодоления этих препятствий после ряда исследований была выдвинута т. н. концепция создания полипилл (от англ. poly pill – комбинированные многокомпонентные препараты) – одной таблетки, содержащей несколько действующих веществ. Основная идея заключается в соединении в одной оральной лекарственной форме важного набора ингредиентов, позволяющем решить глобальную задачу – уменьшить обусловленную кардиоваскулярной патологией смертность. Всемирная федерация сердца (World Heart Federation, WHF) объявила о поддержке концепции полипилл, направленной на создание и внедрение в клиническую практику поликомпонентных препаратов для профилактической терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В Украине, где около 64% пациентов ежегодно умирают от кардио- и цереброваскулярной патологии, значение появления на фармацевтическом рынке препаратов, изготовленных в соответствии с инновационной концепцией полипилл, трудно переоценить. Эта тема поднималась на состоявшейся 11 апреля веб-конференции, посвященной вторичной профилактике ССЗ, в которой приняли участие ведущие кардиологи из 13 областных центров. На мероприятии была представлена новая стратегия вторичной профилактики ССЗ с помощью многокомпонентного ЛС Триномия. Уже в ближайшее время этот инновационный препарат станет доступен украинским пациентам.



Актуальность проблемы ССЗ и новая стратегия их полифармакологической коррекции стали темой доклада **руководителя отдела симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Юрия Николаевича Сиренко.**

– Согласно официальным дан-

ными, на 1 февраля численность населения Украины составляла 42 558,3 тыс. человек. За последние годы количество жителей страны уменьшилось почти на 1 млн.

В структуре заболеваемости ССЗ пациенты молодого возраста составляют приблизительно 30–40%, половина всех регистрируемых случаев ССЗ имеют место у пожилых (старше 60 лет) больных. Показатели распространенности ССЗ среди населения Украины приведены в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность основных ССЗ в Украине		
Патология	Абсолютные данные	На 100 тыс. населения
Все болезни системы кровообращения	27 млн	63 684,8
ГБ (сочетается с ИБС у 83% пациентов)	12,6 млн	29 735,4
ИБС (сочетается с ГБ у 61,3% пациентов)	9,4 млн	22 207,2
ИМ	51 тыс.	120,6
Цереброваскулярная патология (сочетается с ГБ у 56% пациентов)	3 млн	7 260,3
Инсульт (все формы)	116,5 тыс.	274,1

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт.

Учитывая такую широкую распространенность ССЗ и высокую частоту кардиоваскулярных катастроф у трудоспособного населения, актуальность их вторичной профилактики возрастает с каждым годом.

Средняя продолжительность жизни в европейских странах практически на 10 лет превышает аналогичный показатель в Украине и демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, тогда как отечественная статистика свидетельствует лишь о незначительном улучшении данного параметра в последние годы. В Украине чаще фиксируются кардиоваскулярные осложнения, приводящие к стойкой утрате трудоспособности, инвалидизации. Основной причиной сложившейся ситуации является отсутствие адекватной длительной терапии у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Тактика лечения ССЗ включает первичную и вторичную профилактику, а также интенсивную терапию острых состояний. Относительно режимов профилактики практикуется так называемый сосудистый подход, предусматривающий применение 3 фармакологических групп ЛС: антигипертензивных (вазопротекторных), в частности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, позволяющих предупредить прогрессирующее поражение сосудов; статинов и антитромбоцитарных препаратов.

Показательны цифры продаж ЛС для терапии хронических ССЗ, характеризующие качество и динамику фармакологического контроля данной патологии. В 2016 г. в Украине было продано 55 млн упаковок антигипертензивных препаратов (АГП). Это означает, что приблизительно 5 млн пациентов принимают один АГП на протяжении года. Также в 2016 г. было реализовано 2,5 млн упаковок статинов, то есть регулярно принимают препараты этой группы всего 250 тыс. пациентов, что составляет лишь 3% от общего количества больных, нуждающихся в медикаментозной коррекции дислипидемии. Данные анализа также показывают, что только 30–40% кардиологов назначают статины, а доля больных, выполняющих рекомендации врача, еще меньше. Учитывая количество зарегистрированных пациентов с болезнями системы кровообращения, можно сделать вывод, что неконтролируемый рост ССЗ и кардиоваскулярных осложнений обусловлен отсутствием адекватного медикаментозного лечения. Для улучшения ситуации необходимы объединенные усилия специалистов различного профиля.



Современные подходы к вторичной профилактике ССЗ представил **руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.**

– Вторичная профилактика – это действия, направленные на лечение известных, клинически значимых ССЗ, а также на предотвращение или отсрочку манифестации заболевания. Вторичная профилактика основана на раннем выявлении признаков патологии и применении вмешательств для предотвращения ее прогрессирования.

Как известно, терапия пациентов со стабильной ИБС направлена на уменьшение ангинозной боли и предупреждение неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий. При этом снижение риска кардиоваскулярных осложнений достигается с помощью как немедикаментозных подходов

(обучение пациента, изменение образа жизни, контроль факторов риска), так и медикаментозных методов или вторичной профилактики, включающей аспирин, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), что отражено на рисунке 1.



Рис. 1. Медикаментозная терапия стабильной ИБС (ESC, 2013)

Примечания: КАГ – коронарная ангиография; ПТКА – перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика; АКШ – аортокоронарное шунтирование; БКК-ДГП – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

Статины являются краеугольным камнем в терапии пациентов с атеросклерозом, которые составляют самую многочисленную группу больных ССЗ с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений, поэтому назначение ЛС указанной группы отображено во всех действующих европейских рекомендациях по лечению атеросклероза и ИБС, которые практически не претерпели изменений на протяжении последних лет (табл. 2).

Таблица 2. Основные положения Руководства ESC/EAS по лечению дислипидемий (2016)

Рекомендации	Класс	Уровень
Очень высокий СС риск: целевой ХС ЛПНП ≤ 70 мг/дл ($\leq 1,8$ ммоль/л) и/или снижение на 50%, если исходный уровень 70–135 мг/дл (1,8–3,5 ммоль/л)	I	B
Высокий СС риск: целевой уровень ХС ЛПНП ≤ 100 мг/дл ($\leq 2,6$ ммоль/л) и/или снижение на 50%, если исходный уровень 100–200 мг/дл (2,6–5,1 ммоль/л)	I	B
Умеренный СС риск: целевой уровень ХС ЛПНП ≤ 115 мг/дл ($\leq 3,0$ ммоль/л)	IIa	C

Примечание: ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Целью гиполипидемической терапии является снижение смертности, обусловленной неблагоприятными кардиоваскулярными событиями. В ходе исследования ПРЕСТИЖ (n=1420) гиполипидемическая терапия назначалась подавляющему количеству больных (86,5%), но целевые уровни общего ХС и ХС ЛПНП были достигнуты только у 18,6 и 23% пациентов соответственно (Лутай М.И. и соавт., 2011). Анализ динамики использования статинов в Украине показал, что в нашей стране эти препараты регулярно принимают только 2,5% от общего числа больных ИБС (Лутай М.И., Лысенко А.Ф., 2011). Среди прочего это связано с низкой приверженностью наших пациентов к терапии липидоснижающими препаратами.

Вторичная профилактика цереброваскулярных атеросклеротических заболеваний (ишемический инсульт (ИИ) или транзиторная ишемическая атака – ТИА) и лечение заболеваний периферических артерий также предполагают агрессивную липидоснижающую терапию (AHA/ASA, 2010–2011; ESC, 2011).

Вторичная профилактика атеросклероза и ССЗ включает антитромбоцитарную терапию, приоритет в которой принадлежит ацетилсалициловой кислоте (АСК). Мета-анализ исследований CARAT, АТС подтвердил эффективность АСК в качестве золотого стандарта антиагрегационной терапии у пациентов с ИБС и ИМ в анамнезе и успешное использование данного препарата для профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Медикаментозна терапія пацієнтів з АГ і різними формами ІБС передбачає застосування цілого ряду препаратів, серед яких особове місце займають ІАПФ. Велика доказателювальною базою володіє раміпріл. Вазопротекторні властивості раміпріла і його вплив на ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень були продемонстровані в дослідженні NOPE; у пацієнтів з збереженою функцією лівого шлуночка на 22% знизився ризик ІМ, мозкового інсульту і смертності. В цілому доказателювальною база раміпріла переконливо демонструє ефективність його застосування у пацієнтів високого і дуже високого ризику.

Таким чином, в терапії ССЗ обґрунтовано застосування 4 груп препаратів, модифікують прогноз у хворих атеросклерозом і ІБС: АСК, статини, ІАПФ, бета-блокатори (ББ). Однак для вторинної профілактики ССЗ найбільший інтерес представляють перші три фармакологічні групи ЛС. Обґрунтуванням їх застосування є необхідність зниження ризику небажаних СС подій у пацієнтів з ІБС. Враховуючи високу частоту коморбидності у таких хворих, пріоритетною є раціональна фармакотерапія, яка дозволяє уникнути поліпрагмації, що, в свою чергу, сприяє підвищенню приверженості пацієнтів до лікування.

Інноваційним способом подолання проблеми поліпрагмації і низької приверженості пацієнтів до терапії є концепція поліпіллу. Завдяки цій фармацевтичній технології в препараті Триномія вдалося поєднати раміпріл (2,5; 5 або 10 мг), аторвастатин (2х10 мг) і АСК (2х50 мг) в одній таблетці, поміщеній в капсулу (рис. 2). Технологія поліпіллу

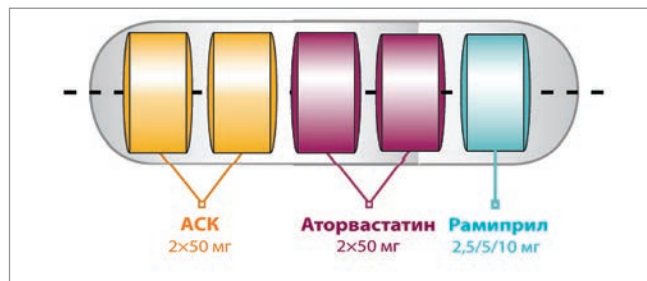


Рис. 2. Состав препарата Триномия

позволяет преодолеть такую сложную проблему, как физико-химическая несовместимость и взаимодействие препаратов, способствуя их правильному высвобождению и сохранению биоэквивалентности каждого активного агента. Ожидается, что использование многокомпонентного препарата Триномия позволит эффективно решить задачу уменьшения уровня смертности пациентов с ССЗ.



Вопросы соблюдения врачебных рекомендаций и повышения приверженности к терапии были подняты в докладе **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко.**

— Чтобы снизить заболеваемость ССЗ и обусловленную ими смертность, необходима работа по нескольким направлениям: профилактические меры, знание врачами рекомендаций и ответственность за их выполнение, а также повышение приверженности пациентов к лечению.

Как показали результаты исследования СИСТЕМА (2015), в ходе которого при участии 150 врачей из 11 областей был создан регистр больных с АГ в Украине, при ИБС статины назначались в 39,8% случаев, а пациентам с ИМ в анамнезе — в 50% случаев.

Что касается приверженности к лечению, то данные различных наблюдений показывают, что 20% хронических больных не начинают предписанную терапию, 50% бросают лечение в течение первых 6 мес; 24% пациентов с ИМ прекращают терапию через 7 дней после выписки; в 1-й месяц после выписки 34% больных отказываются от приема 1 из 3 выписанных препаратов и 12% — 3 препаратов.

Между тем данные исследования MITRA (проспективный наблюдательный регистр с участием 6067 пациентов после ИМ) продемонстрировали, что прием всех назначенных в рамках вторичной профилактики препаратов повышает выживаемость, в то время как частичное соблюдение рекомендаций не приводит к снижению риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Результаты исследований, проведенных на нашей кафедре (n=316), показали, что через 3 года после ИМ у пациентов с высокой приверженностью к лечению

частота повторного ИМ была вдвое меньше, а инсульт, повторные госпитализации и необходимость стентирования регистрировались почти в 3 раза реже.

Интересные данные получены нами при изучении возможности влияния телефонных напоминаний и регулярных визитов к врачу на приверженность к терапии через 6 мес после ИМ. Показано, что приверженность к лечению достоверно выше у больных, которые каждый месяц посещают врача, по сравнению с таковой у пациентов, которым напоминание осуществлялось в телефонном режиме (60 против 40% соответственно). Такие методы повышения приверженности к терапии в течение 6 мес после ИМ способствовали улучшению прогноза и достоверному влиянию на суммарную конечную точку.

Однако лучше всего на повышение комплаенса у пациентов с ССЗ влияет возможность использования комбинированных ЛС, позволяющая избежать сложного режима приема монопрепаратов.



На принципах рационального выбора компонентов комбинированного лечения ССЗ остановилась **профессор кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль.**

— В рамках стратегии полипилл прежде всего учитываются следующие моменты: доказанность эффективности и безопасности в многоцентровых исследованиях с уровнем доказательств IA; включение в международные рекомендации по терапии с высоким уровнем безопасности. Также все компоненты должны являться препаратами базисной, а не временной терапии. Крайне важна возможность использования такой комбинации у больных с коморбидной патологией.

Обоснование препаратов для вторичной профилактики ССЗ, согласно концепции полипилл, базируется на доказанном снижении относительного риска (COP) при их применении:

- АСК (100 мг) — 22% COP инсульта, 20% COP коронарных событий;
- аторвастатин (20 мг) — 43% COP общей смертности, 52% COP нефатального ИМ, 47% COP СС смертности, 47% COP инсульта;
- рамиприл (2,5-10 мг) — 26% COP СС смертности, 20% COP острого ИМ, 31% COP инсульта.

Эти препараты включены в Государственный реестр ЛС Украины и рекомендуются для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Важным является назначение пациентам с ИБС всех компонентов приведенной схемы, влияющих на различные звенья патогенеза.

Полипилл Fuster-CNIC-Ferrer (Триномия) содержит в твердой желатиновой капсуле 5 мини-таблеток с немедленным высвобождением активных веществ:

- АСК 100 мг (2х50 мг);
- аторвастатин 20 мг (2х10 мг);
- ИАПФ рамиприл (2,5 мг, 5 мг, 10 мг).

Выбор дозы АСК в таблетках по 50 мг обусловлен тем, что это минимальная критическая доза, действующая на тромбоксан, а 2 таблетки позволяют преодолеть проблему аспиринорезистентности у пациентов.

С помощью аторвастатина в дозе 20 мг удастся достичь целевого уровня ХС у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией.

Учитывая, что статины являются краеугольным камнем для достижения целевых значений ХС ЛПНП при ССЗ, а также низкую приверженность врачей и пациентов к монотерапии липидоснижающими препаратами (многие из которых имеют высокую стоимость), применение качественных генериков (аторвастатин) в концепции полипилл позволяет решить основные терапевтические задачи у пациентов с ССЗ.

Анализ применения различных доз аторвастатина в клинической практике показал, что назначение 20 мг аторвастатина приемлемо на амбулаторном этапе для вторичной профилактики ССЗ у большинства пациентов.

Широкий спектр дозировок рамиприла позволяет индивидуализировать лечение в зависимости от наличия и выраженности артериальной гипертензии и существенно повысить приверженность пациентов к терапии. Кроме того, данные многочисленных исследований использования различных доз у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, поражением почек и мультифокальным атеросклерозом свидетельствуют, что большей убиквитарности для молекулы ИАПФ сложно добиться.

Таким образом, Триномия показана для вторичной профилактики СС событий как заместительная терапия у взрослых пациентов, заболевание которых адекватно контролируется на фоне приема монопрепаратов в эквивалентных дозах.



Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

— Стратегия полипилл появилась в Великобритании в конце 1990-х годов. Эти ЛС особенно актуальны для стран с нестабильной экономикой. Авторы концепции убедительно доказали, что комбинация нескольких ЛС может привести к суммации конечного эффекта. Были опубликованы результаты применения комбинации ИАПФ, ББ, АСК, статина, диуретика и фолевой кислоты, терапия которой привела к снижению на 80% СС риска у пациентов старше 55 лет и увеличению продолжительности их жизни на 11 лет.

За последние годы была накоплена обширная доказательная база по изучению эффективности и безопасности трех основных компонентов полипилл: аторвастатина, рамиприла и АСК. Метаанализ SPACE Collaboration с участием 3 тыс. пациентов продемонстрировал существенное (на 58%) увеличение комплаенса при использовании стратегии полипилл по сравнению с традиционной терапией.

Вопросы безопасности применения полипилл Триномия в сравнении с комбинацией монопрепаратов изучались в исследовании J.M. Castellano и соавт. (2014) с участием 695 пациентов. В ходе наблюдения был доказан высокий профиль безопасности как компонентов, так и поликапсулы в целом. Результаты испытания также подтвердили увеличение комплаенса пациентов к терапии с использованием полипилл на 22%.

В работе британских ученых по изучению экономической эффективности Триномии (2015) показано достоверное снижение расходов на ведение больных с осложнениями ССЗ вследствие уменьшения частоты возникновения СС событий. Результаты исследования также продемонстрировали рост приверженности к терапии полипилл на 20% по сравнению с приемом монопрепаратов.

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC Guidelines, 2016) предлагают применять полипилл для повышения комплаенса пациентов к медикаментозной профилактике ССЗ и дислипидемий, что базируется на последних научных данных, полученных в ходе многочисленных наблюдений.

Учитывая результаты научных исследований, неудивительно, что с каждым годом растет число стран, регистрирующих полипилл. Это отражает реальную потребность национальных систем здравоохранения в данной стратегии.

Таким образом, полипилл Триномия — это препарат, содержащий несколько компонентов в фиксированной дозе в одной форме выпуска. Это единственное ЛС, при создании которого были решены задачи взаимодействия компонентов без потери их эффективности и доказана биоэквивалентность монопрепаратам. Его создание стало возможным благодаря инновационной фармакологической концепции: уравновешивать риск, комбинируя препараты, действующие на основную причину развития ССЗ, в дозах, обеспечивающих максимальную эффективность терапии.

Триномия обладает хорошим профилем безопасности, поэтому его длительное применение не приводит к повышению частоты побочных эффектов, требующих отмены препарата, что дополнительно способствует увеличению комплаенса. Улучшение приверженности пациентов к терапии трансформируется в уменьшение частоты СС событий — главной задачи вторичной профилактики ССЗ. Инновационная стратегия полипилл — экономически эффективна. Это дает возможность национальным системам здравоохранения успешно и повсеместно внедрять указанную стратегию в рутинную клиническую практику.

Статья опубликована при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/XMP/0517/0031

Подготовила **Наталья Позднякова**

