

Полипилл во вторичной кардиоваскулярной профилактике: от сложного — к простому

23 марта в Киеве состоялся Совет экспертов, на котором обсуждались возможности улучшения вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний в Украине. Главной темой дискуссии стали возможности, связанные с использованием поликомпонентного препарата (полипилл), в состав которого входят три важнейших составляющих вторичной профилактики — ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статин. С 2016 г. во многих странах инициирована регистрация и продажа полипилла, разработанного профессором В. Фустером (президент Всемирной федерации сердца в 2005-2006 гг.) на базе Национального испанского сердечно-сосудистого исследовательского центра (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares — CNIC) при поддержке компании «Феррер» (Испания). Теперь полипилл Fuster-CNIC-Ferrer* доступен и в Украине!

Миссия инновационной разработки — обеспечить одновременный длительный прием пациентами очень высокого риска трех линий терапии, то есть способствовать максимально снижению кардиоваскулярного риска. Низкая приверженность пациентов к длительному многокомпонентному лечению — камень преткновения на пути широкого внедрения концепции вторичной кардиоваскулярной профилактики, разработанной на основе лучших достижений кардиологической науки. Поэтому данную проблему участники Совета экспертов обсудили в первую очередь.



Руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай напомнил, что наибольший вклад в кардиоваскулярную смертность в нашей стране вносит ИБС, поэтому вторичная профилактика подразумевает мероприятия, направленные на предупреждение осложнений этого заболевания.

Согласно европейским и украинским рекомендациям, основными компонентами вторичной профилактики ИБС являются АСК, ИАПФ и статины для разнонаправленного воздействия на различные звенья патогенеза атеросклеротического процесса: повышенную агрегацию тромбоцитов, артериальную гипертензию (АГ) и гиперхолестеринемию.

Докладчик уделил внимание вопросу контроля основных факторов кардиоваскулярного риска в Украине, отметив, что если в области контроля артериального давления (АД) удалось достигнуть определенных улучшений, то контроль гиперхолестеринемии остается на неудовлетворительном уровне, что подтверждают результаты международного регистра CLARIFY. Согласно данным исследования ПРЕСТИЖ, в Украине только 4% больных ИБС постоянно принимают статины — препараты, обязательные к назначению при проведении вторичной профилактики. Одна из проблем заключается в том, что большинство пациентов с ИБС принадлежат к старшей возрастной категории (>50 лет), имеют коморбидные состояния и помимо трех обязательных компонентов вторичной профилактики вынуждены принимать и другие лекарственные средства. В такой ситуации высок риск отказа от некоторых из них. В первую очередь происходит самостоятельная отмена жизненно важных препаратов, в частности статинов, позитивные эффекты которых субъективно не ощущаются.

Для решения проблемы низкой приверженности больных к многокомпонентной терапии ученые оценивали эффективность разнообразных методов, включая разъяснительную работу с пациентами и их родственниками, а также усиленный контроль со стороны медицинских работников за соблюдением врачебных назначений. Однако в повседневной клинической практике эти подходы трудно реализовать. Гораздо более реальным является упрощение схемы лечения с использованием поликомпонентных препаратов для снижения количества принимаемых таблеток. Концепция полипилл — наиболее перспективная попытка

имплементации в клиническую практику современной терапии, направленной на улучшение прогноза больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Идея привлекает своей простотой, но это тот случай, когда превращение сложного в простое является следствием огромной работы. Появлению поликапсулы Fuster-CNIC-Ferrer, внешне ничем не отличающейся от обычных капсул, предшествовала огромная работа с использованием инновационных технологий, позволивших исключить взаимодействие компонентов, сохранить их фармакологические свойства и терапевтическую эквивалентность. Кроме того, разработчикам полипилл пришлось решить массу других вопросов: выбор действующих веществ, подбор оптимальных доз, сохранение терапевтической эквивалентности и профиля безопасности — каждый шаг был строго выверен и научно обоснован (рис.). В результате врачи получили эффективный инструмент вторичной профилактики, а пациенты — «золотую» капсулу, с помощью которой можно одновременно решить несколько задач вторичной профилактики. Преимуществом полипилл является возможность субъективного ощущения больными эффекта за счет снижения АД: это будет способствовать формированию приверженности к постоянному приему терапии (и, соответственно, к приему двух других прогностомодифицирующих компонентов — АСК и статина).



Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской академии последипломного образования (ХМАПО), доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко продолжила обсуждение темы низкой приверженности пациентов к кардиоваскулярной профилактике и подчеркнула, что данная проблема актуальна для всех стран мира независимо от уровня развития экономики.

Установлено, что из 100 пациентов, получивших врачебные назначения, только 50-70 приходят в аптеку; из них 48-66 человек приобретают препараты и 25-30 — принимают их должным образом (National Association of Chain Drug Stores, Pharmacies, 2010). В публикации С.А. Jackevicius и соавт. (2002) сообщается, что 20% пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), прекращают жизненно важную терапию через 7 дней после выписки из стационара. По данным Р.М. Но (2006), уже в первый месяц после выписки 34% больных отменяют прием одного из трех обязательных к назначению препаратов (АСК, ИАПФ, статин) и 12% пациентов полностью прекращают лечение. Между тем в исследованиях продемонстрировано, что главным условием успешной вторичной кардиоваскулярной профилактики является выполнение врачебных рекомендаций в полном объеме. Это подтверждают и результаты исследования MINERVA (программа АURA), свидетельствующие о том, что частичное выполнение врачебных рекомендаций пациентами после ИМ практически не влияет на прогноз.

Докладчик ознакомила слушателей с данными испытания, проведенного на клинической базе кафедры кардиологии и функциональной диагностики ХМАПО, в котором показано, что через 6 мес после ИМ только 20% пациентов, находящихся под наблюдением врачей первичного звена, полностью выполняют рекомендации. Результаты сравнительной оценки неблагоприятных исходов в данном исследовании продемонстрировали достоверно более низкую частоту развития повторного ИМ, инсульта, нестабильной стенокардии, потребности в реваскуляризации и повторной госпитализации у пациентов, соблюдавших врачебные назначения, по сравнению с теми, кто отменял препараты или нарушал режим их приема (Строчков С.А., 2014).

Не менее важной является и низкая приверженность врачей к назначению комплексной вторичной профилактики. Стремясь снизить лекарственную нагрузку на пациентов, специалисты в первую очередь отказываются от назначения статинов (это происходит вследствие отсутствия убежденности в необходимости применения данных препаратов). Ситуация усугубляется также отсутствием жесткого контроля за четким выполнением медицинских стандартов и протоколов лечения.

Как показали результаты украинского регистра артериальной гипертензии СИСТЕМА (2015), включившего почти 3 тыс. участников, в реальной практике кардиологи первичного звена выписывают рецепты на статины пациентам с АГ и документированной ИБС только в 39% случаев; приблизительно с такой же частотой гипоплипидемическая терапия назначается пациентам с АГ и перенесенным инсультом (44%); а пациентам с АГ и ИМ в анамнезе прием статинов рекомендуется только в 50% случаев. Еще более неутешительна ситуация касательно назначения статинов пациентам с сахарным диабетом (СД), почечной дисфункцией и другими заболеваниями и состояниями, обуславливающими очень высокий кардиоваскулярный риск.

Отсутствие адекватной вторичной кардиоваскулярной профилактики является причиной того, что сегодня в Украине уровень смертности от ИБС намного превышает таковой в Европе. В сложившейся ситуации трудно переоценить появление такой инновации, как полипилл, включающий три главных компонента для вторичной профилактики ССЗ. Для специалистов, которые ежедневно пытаются убедить пациентов в необходимости одновременного приема трех и более препаратов, совершенно очевидно, что использование новой стратегии предоставляет реальную возможность повысить комплаенс больных и частоту выполнения врачебных назначений в полном объеме.



Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко озвучил позицию европейских экспертов в отношении роли Fuster-CNIC-Ferrer в кардиоваскулярной профилактике и подробнее остановился на преимуществах его использования в клинической практике.

Проблема низкой приверженности пациентов высокого риска к лечению отражена в обновленных европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2016 г.). Авторы руководства рекомендуют применение упрощенных схем лечения с мониторингом состояния пациента и обеспечением обратной связи с ним. В качестве одного из эффективных подходов для улучшения комплаенса и контроля факторов риска предлагают использовать полипилл (уровень доказательств IV, что говорит о наличии результатов клинических исследований, продемонстрировавших эффективность метода). Эксперты также указывают, что возможности стратегии следует рассматривать не изолированно, а в рамках комплексной кардиоваскулярной профилактики, которая включает отказ от курения, повышение физической активности и изменение пищевых привычек.

История создания концепции полипилл началась в 1990-е годы с оценки влияния различных методов лечения на выживаемость пациентов высокого риска. Впоследствии были продемонстрированы преимущества сочетанного применения препаратов, воздействующих на различные звенья процесса тромбообразования. Так, в одном из исследований показано, что терапия с одновременным использованием ИАПФ, АСК, статина и β-блокатора в течение 10 лет способствует предотвращению 17,9 млн смертей от кардиоваскулярной патологии (Hippisley-Cox J., 2005).

На получение доказательств дополнительного снижения кардиоваскулярного риска при сочетанном применении прогностомодифицирующих препаратов фармацевтическая наука и промышленность отреагировали появлением их фиксированных комбинаций. В 2003 г. впервые появился термин «полипилл», которым N.J. Wald и M.R. Law обозначили лекарственный продукт в форме таблеток или капсул, содержащий комбинацию нескольких активных фармацевтических ингредиентов. На основании данных 15 крупных метаанализов и когортных исследований, посвященных эффективности первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики, авторы публикации высказали идею создания политаблетки, включающей препараты, которые обладают доказанным профилактическим эффектом. Согласно выдвинутой гипотезе,

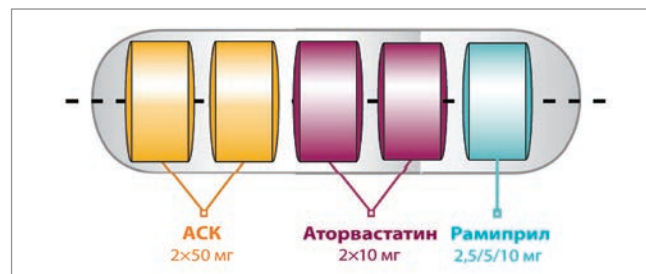


Рис. Состав полипилла Fuster-CNIC-Ferrer

* На мировых рынках полипилл Fuster-CNIC-Ferrer представлен под торговым названием Trinomia и Sincronium. (Прим. ред.)

ее применение потенциально способно снизить риск развития кардиоваскулярных заболеваний на 80% у людей старше 55 лет.

Дальнейшее развитие фармацевтических технологий позволило реализовать еще более амбициозные цели — увеличить количество компонентов в политаблетке и исключить их взаимодействие.

Эффекты различных полипилл были изучены в исследованиях по первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике. В метаанализе трех из них показано, что у кардиологических пациентов использование поликапсул повышает приверженность к лечению на 56% по сравнению со стандартным подходом (Webster R. et al., 2016).

В настоящее время в мире зарегистрированы несколько сердечно-сосудистых полипилл, но только Fuster-CNIC-Ferrer, в состав которого входит ИАПФ рамиприл (2,5; 5 и 10 мг), аторвастатин в дозе 20 мг и АСК 100 мг, получил признание во многих странах мира. Врачи стран Западной и Восточной Европы уже оценили преимущества назначения этого инновационного препарата. Сегодня такая возможность предоставляется и украинским специалистам.

В испытаниях с применением Fuster-CNIC-Ferrer получены не только подтверждения биоэквивалентности компонентов данного полипилл монопрепаратам (Tamargo et al., 2015), но и доказательства эффективного влияния на кардиоваскулярный риск. Так, в исследовании DIANA продемонстрировано, что его прием в течение 10 лет может снизить количество нефатальных и фатальных кардиоваскулярных событий на 15%. В этом же наблюдении применение полипилл у больных с ИМ способствовало увеличению количества полностью соблюдающих режим терапии пациентов на 20%, а также снижению в конечном итоге расходов на лечение таких больных. В исследовании FOCUS показано отсутствие увеличения частоты побочных эффектов при приеме полипилл на фоне повышения приверженности к терапии на 22% по сравнению со стандартной терапией (прием нефиксированных комбинаций лекарственных препаратов).

Таким образом, применение полипилл — это новая стратегия, направленная на улучшение результативности вторичной профилактики ССЗ путем одновременного воздействия на несколько факторов риска и их пропорционального снижения.



Профессор кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль рассмотрела состав Fuster-CNIC-Ferrer с точки зрения соответствия критериям выбора компонентов вторичной кардиоваскулярной профилактики.

К основным критериям выбора относятся:

- 1) наличие эффективности и безопасности в многоцентровых исследованиях;
- 2) включение в международные рекомендации с высоким уровнем доказательств;
- 3) принадлежность к группе препаратов базисной терапии;
- 4) возможность использования во многих группах больных с ССЗ атеросклеротической природы и коморбидностями.

Все компоненты полипилл Fuster-CNIC-Ferrer — АСК, рамиприл и аторвастатин — полностью соответствуют перечисленным критериям. Каждый из них обладает убедительной доказательной базой эффективности и безопасности применения у пациентов очень высокого риска. Для всех трех препаратов в Украине зарегистрировано такое показание к применению, как первичная и вторичная профилактика ССЗ, а в современном европейском руководстве по лечению ИБС рекомендации по применению АСК, ИАПФ и статинов имеют высший уровень и класс доказательств — IA.

Низкодозовая терапия АСК на сегодня — это классика вторичной кардиоваскулярной профилактики. Для АСК в дозе 100 мг доказана эффективность в снижении относительного риска коронарных событий на 20% и инсульта — на 22% (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002).

Рамиприл — эталонный представитель группы, который при применении в дозе 10 мг/сут в исследовании HOPE продемонстрировал способность снижать риск кардиоваскулярной смерти на 26%, острого ИМ — на 20%, инсульта — на 31%. Рамиприл рекомендован к применению при сердечной недостаточности (исследование AIREX), высоком кардиоваскулярном риске (HOPE), после перенесенного ИМ (AIRE) и инсульта (HOPE). Кроме того, установлено благоприятное влияние рамиприла на прогноз пациентов с такими факторами риска, как АГ, СД, нефропатия. Рамиприл достоверно увеличивает дистанцию ходьбы у пациентов с заболеванием периферических артерий, перемежающейся хромотой, подтвержденной микроваскулярной стенокардией (Michelsen M., 2017), что также свидетельствует в пользу его использования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и его осложнениями. Вполне логично, что именно рамиприл был выбран в качестве ИАПФ для Fuster-CNIC-Ferrer.

Аторвастатин рекомендован европейскими и американскими экспертами для лечения пациентов высокого и очень

высокого риска как препарат с выраженным гипополипидемическим эффектом и обширной доказательной базой, которая включает исследования с участием разных категорий пациентов — с различными формами ИБС, инсультами и другими кардиоваскулярными заболеваниями. В состав полипилл Fuster-CNIC-Ferrer, который зарегистрирован в Украине, включен аторвастатин в дозе 20 мг. Регулярный прием последнего обеспечивает снижение относительного риска общей смерти на 43%, нефатального ИМ — на 52%, кардиоваскулярной смерти — на 47%, инсульта — на 47% (исследование GREACE, 2002).

Профессор Е.А. Коваль отметила, что полипилл рассматривают сегодня как будущую основу вторичной профилактики. Эту мысль, в частности, высказал во время выступления на последней научной сессии Американского колледжа кардиологии ученый из Аргентины Alvaro Sosa Liprandi. По мнению докладчика, трехкомпонентная поликапсула является более приемлемым вариантом по сравнению с четырехкомпонентным препаратом с включением β-блокатора, поскольку средства этой группы назначаются в зависимости от переносимости, требуют тщательного титрования и коррекции доз и могут быть отменены в отличие от вышеуказанных препаратов через несколько лет после перенесенного ОКС при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ либо сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

В заседании Совета экспертов также приняли участие профессор Максим Юрьевич Соколов, Валентин Александрович Шумаков (г. Киев); Марина Николаевна Кочуева (г. Харьков); Леся Викторовна Распутниа (г. Винница); Виктор Корнеевич Ташук (г. Черновцы); Сусанна Адольфовна Тихоновна (г. Одесса); Андрей Владимирович Ягенский (г. Луцк); Герман Юрьевич Веклов (г. Святогорск); доценты Татьяна Анатольевна Пархоменко (г. Мариуполь), Татьяна Ивановна Шевченко (г. Полтава); кандидат медицинских наук Наталья Вадимовна Щепина (г. Хмельницкий).

Участники заседания обсудили ряд важнейших вопросов, касающихся применения полипилл в реальной клинической практике.

Является ли социальная составляющая главной причиной низкой приверженности украинских пациентов к длительному приему препаратов для вторичной профилактики ИБС?

Безусловно, социальная составляющая очень важна, однако стоимость лечения — не главная причина низкого compliance. В Украине на фоне низкой частоты приема статинов наблюдается парадоксальная ситуация: на лидирующих позициях в рейтингах аптечных продаж находятся различные метаболические препараты, которые не относятся к средствам вторичной профилактики ИБС. В ряде случаев пациенты принимают два или три метаболических средства, в результате стоимость лечения не снижается, а его эффективность в плане предупреждения осложнений остается равной нулю.

Возможно, в украинских реалиях более предпочтительным и бюджетным вариантом является прием трех обязательных компонентов вторичной профилактики ИБС по отдельности, в виде недорогих генерических монопрепаратов?

Фармакоэкономическую эффективность терапии, направленной на вторичную профилактику, сегодня следует оценивать с учетом затрат на лечение осложнений, которые могут развиваться в результате отказа от приема отдельных или всех компонентов терапии. Лечение ИМ и инсультов и связанная с этим потеря трудоспособности обходятся государству и пациентам гораздо дороже, чем профилактический прием качественных прогностомодифицирующих препаратов. В системе страховой медицины стоимость препаратов и величина затрат на ведение пациентов будут иметь еще большее значение для государства, и с этой точки зрения концепция полипилл очень перспективна и экономически эффективна, поскольку позволяет в конечном итоге уменьшить расходы на ведение пациентов высокого риска.

Доза аторвастатина в полипилл Fuster-CNIC-Ferrer составляет 20 мг. Достаточна ли она для пациентов с ИБС?

Доза аторвастатина 20 мг наиболее часто используется в клинической практике и является оптимальной для значительного количества пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском. Об этом свидетельствуют и данные недавнего метаанализа, проведенного в США, согласно которым в течение последних лет частота назначения статинов в средних и субмаксимальных дозах увеличивается (Rosenson R.S. et al., 2017). К таким же выводам можно прийти, анализируя врачебные назначения в Украине. Таким образом, статины в высоких дозах нечасто используются в реальной практике, поэтому главной задачей является формирование привычки у врачей назначать, а у пациентов — принимать статины, и полипилл с аторвастатином в дозе 20 мг вполне подходит для достижения этой цели. Учитывая реальную частоту назначения статинов в нашей стране, возможность использования одного из лучших и наиболее изученных представителей этого класса в составе полипилл является настоящим прорывом в повышении приверженности к лечению больных ИБС.

Но следует добавить, что выход на мировой рынок полипилл Fuster-CNIC-Ferrer с дозой аторвастатина 40 мг произойдет через 1,5-2 года.

Когда следует сделать однозначный выбор в пользу назначения полипилл Fuster-CNIC-Ferrer?

Данный подход необходимо использовать прежде всего у пациентов с низкой приверженностью к терапии, особенно если ее причиной является нежелание принимать большое количество препаратов. Следует также учитывать, что значительная часть пациентов, принимающих препараты для вторичной кардиоваскулярной профилактики, — это пожилые больные с коморбидными состояниями. Поэтому назначать полипилл следует тем пациентам, которые, во-первых, стабильны и, во-вторых, уже использовали компоненты полипилл в виде монопрепаратов и удовлетворительно переносили терапию.

У каких пациентов целесообразен прием полипилл Fuster-CNIC-Ferrer с дозой рамиприла 2,5 мг?

Доза рамиприла 2,5 мг считается подходящей для постинфарктных пациентов, у которых после острого события могут регистрироваться низкие показатели АД. Три разные дозировки рамиприла позволяют применять данный полипилл в зависимости от степени поражения почек. Если скорость клубочковой фильтрации 30-40 мл/мин, то используют дозу 2,5 мг, 40-60 мл/мин — 5 мг, выше 60 мл/мин — 10 мг.

На основании рассмотренных данных члены Совета экспертов сделали следующие выводы.

- Низкая приверженность пациентов к вторичной кардиоваскулярной профилактике в Украине является стимулом для внедрения новых методов; один из таких методов — назначение поликомпонентных препаратов.
- Пациентов, принимающих и удовлетворительно переносящих препараты, действующие вещества которых входят в состав полипилл, потенциально можно переводить на терапию на основе полипилл с целью повышения приверженности к соблюдению рекомендаций.
- Наличие полипилл с разными дозировками ИАПФ рамиприла предоставляет возможности для более гибкой терапии в зависимости от уровня АД и сопутствующих состояний (например, функции почек).
- Для лечения пациентов с ИБС и АГ целесообразно применять полипилл со средними и высокими дозами ИАПФ; у пациентов с нормальными цифрами АД или легкой АГ возможно применение полипилл с низкой дозой ИАПФ. Исключение составляют пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью.
- С учетом реальной ситуации применения статинов в Украине на популяционном уровне использование в полипилл средней дозы аторвастатина 20 мг для вторичной кардиоваскулярной профилактики является приемлемым. В дальнейшем необходима разработка и внедрение полипилл с дозой статина, соответствующей высокоинтенсивной терапии.
- Концепция полипилл получила поддержку Всемирной организации сердца и рекомендована для применения Европейским обществом кардиологов. Необходимо отразить данную концепцию в национальных рекомендациях и/или в консенсусном решении украинских медицинских ассоциаций.
- Ближайшей задачей является продолжение обучения врачей в области проведения кардиоваскулярной профилактики с акцентом на практические подходы повышения приверженности пациентов к лечению. Сохраняет актуальность разработка простых информационных и обучающих материалов для пациентов по вопросам эффективности и безопасности медикаментозной профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Особый акцент при этом необходимо делать на важности коррекции нарушений липидного обмена.
- Полипилл можно назначать широкому кругу пациентов с такими ССЗ:
 - стабильная ИБС (включая перенесенный ИМ);
 - атеротромботический ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, значительное атеросклеротическое поражение каротидных сосудов по данным ультразвукового исследования;
 - заболевание периферических артерий.

К моменту появления данной публикации полипилл Fuster-CNIC-Ferrer, включающий АСК, рамиприл и аторвастатин, уже будет доступен в аптечных сетях Украины. Наука вложила в эту небольшую капсулу наиболее важные достижения последних лет в области профилактической кардиологии и предоставила практической медицине своеобразный мостик для преодоления разрыва между рекомендациями в области вторичной кардиоваскулярной профилактики и реальной практикой. Теперь слово — за практическими врачами, и только от них зависит, удастся ли использовать уникальные возможности, которые открываются во вторичной профилактике ИБС.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья опубликована при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0617/0076