

Світові зірки кардіології про кардіоваскулярний поліпіл

Щорічний конгрес Європейського товариства кардіологів (ESC) є наймасштабнішою та найвпливовішою в цій галузі медицини подією, на якій обговорюють останні клінічні дослідження й інновації. Іспанський національний центр кардіоваскулярних досліджень (CNIC) спільно з фармацевтичною компанією Ferrer Internacional, S.A. (Іспанія) вже традиційно організують у рамках конгресу симпозиум, присвячений застосуванню полікапсули як інноваційної стратегії запобігання судинним подіям. У настановах ESC з кардіоваскулярної профілактики (2016), ведення пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (2017) і з артеріальною гіпертензією – АГ (2018) рекомендовано призначати багатокомпонентні препарати у вигляді фіксованих комбінацій (poly pill) із метою покращення довгострокової прихильності до лікування як провідної складової запобігання розвитку кардіоваскулярних подій у кардіологічних пацієнтів.



Професор Хосе Рамон Гонзалес-Хуанаті (кардіологічне відділення клініки Університету Сантьяго-де-Компостела, м. Мадрид, Іспанія) зазначив, що кардіоваскулярні захворювання (КВЗ), такі як ІМ та інсульт, залишаються головною причиною смерті в усьому світі. У розвинених країнах захворюваність і смертність унаслідок КВЗ поступово знижуються на відміну від країн, що розвиваються. За прогнозами, у 2020 році 80% негативних наслідків, пов'язаних із КВЗ, припадуть на країни з низьким і середнім рівнями доходу.

Оптимальне зниження кардіоваскулярного ризику досягається внаслідок одночасного впливу на різні фактори. Пацієнти з наявними КВЗ потребують постійного лікування декількома препаратами, передусім ацетилсаліциловою кислотою (АСК), блокатором ренін-ангіотензинової системи та статинами. Як відомо, з кожним додатковим препаратом, що має вживати пацієнт, прихильність до лікування значно погіршується, особливо в довгостроковій перспективі. Незадовільний комплаєнс разом із низькою доступністю сучасних ліків є основними причинами вкрай низької реальної ефективності лікування.

Так, стосовно зниження частоти кардіоваскулярних подій теоретична ефективність β-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), статинів та АСК становить приблизно 75%. Розраховано: якщо доступність медичної допомоги становить оптимістичні 70%, дотримання лікарями сучасних рекомендацій щодо лікування – 80% і комплаєнс пацієнтів – 50%, то реальна ефективність лікування за таких умов знижується до 21%.

В іспанському дослідженні S. Vanslal і співавт. (2016) було проаналізовано історії хвороби пацієнтів з ІМ та іншими захворюваннями атеросклеротичної природи й показано, що частота тяжких кардіоваскулярних подій у пацієнтів, повністю прихильних до терапії (прийом усіх необхідних препаратів), є на 44% нижчою за відповідний показник у групі хворих, які не приймають препарати. Між групами пацієнтів із частковою та повною прихильністю також відзначена істотна різниця – 24% на користь повної прихильності до лікування. Встановлено також, що повна прихильність до лікування сприяє зниженню щорічних прямих витрат, пов'язаних із госпіталізаціями з приводу ІМ або ревааскуляризацією.

Одним із найбільш дієвих і фармакоеконімічно вигідних способів покращення прихильності до терапії є поєднання декількох активних фармацевтичних інгредієнтів в одній лікарській формі. Комбіновані препарати з фіксованими дозами вже давно широко застосовують для лікування АГ, туберкульозу, ВІЛ/СНІДу й інших патологій. Термін «поліпіл» (з англ. poly – «багато» та pill – «таблетка») вперше з'явився в статті N. Wald, опублікованій у 2003 році, для позначення теоретично обґрунтованої фіксованої комбінації статину, АСК, декількох антигіпертензивних препаратів і фолієвої кислоти.

Сучасним утіленням концепції застосування поліпілу є препарат Триномія®, який поєднує раміпріл (2,5; 5 або 10 мг), АСК (100 мг) і аторвастатин (20 або 40 мг*). Кожний компонент комбінації має доведену ефективність у вторинній профілактиці кардіоваскулярних подій, а дози компонентів обрані з урахуванням оптимального співвідношення ефективності та безпеки.

Здатність комбінованих препаратів, що включають антигіпертензивний агент, АСК і статин, покращувати прихильність до лікування та контроль факторів ризику була продемонстрована в багатьох дослідженнях.

У метааналізі SPACE вивчили дані 3140 пацієнтів із діагностованими КВЗ або високим кардіоваскулярним ризиком, які брали участь в одному з трьох рандомізованих контрольованих досліджень (UMPIRE,

Kanyini GAP, IMPACT) із порівняння poly pill-стратегії та стандартної терапії. У зазначених дослідженнях використовували різні багатокомпонентні препарати: до складу одного з них входили 75 мг АСК / 40 мг симвастатину / 10 мг лізиноприлу / 50 мг ателолулу; інший препарат складався з 75 мг АСК / 40 мг симвастатину / 10 мг лізиноприлу / 12,5 мг гідрохлортіазиду. Медіана спостереження становила 15 міс. Результати показали, що застосування багатокомпонентних препаратів порівняно з прийомом нефіксованих комбінацій сприяло збільшенню прихильності до лікування на 58% (p<0,01), що супроводжувалося покращенням контролю артеріального тиску (АТ) за рахунок додаткового зниження систолічного АТ (САТ) на 2,46 мм рт. ст. і зниження сироваткового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 0,09 ммоль/л.

У II фазі дослідження FOCUS у пацієнтів, які перенесли ІМ, оцінювали прихильність до прийому полікапсули Триномія®. Прихильність визначали за допомогою опитувальника Моріскі – Гріна та за допомогою підрахунку прийнятих доз препаратів. За 9 міс від початку лікування прихильність до прийому полікапсули зберігали 65,7% пацієнтів, а до прийому трьох монопрепаратів – 55,7%. Отже, Триномія® забезпечила підвищення прихильності до лікування на 10%. Економічна ефективність підходу, спрямованого на підвищення прихильності до дотримання стандартів лікування завдяки використанню багатокомпонентних кардіоваскулярних препаратів, була підтверджена в спеціально спланованих дослідженнях у різних країнах, зокрема у Великій Британії (V. Vecerra et al., 2015) та Іспанії (V. Barrios, 2016).

У нещодавньому опублікованому консенсусному документі з застосування полікапсули з метою вторинної профілактики (J.R. Gonzalez-Juanatey et al., 2018) зазначено, що цей препарат доцільно призначати якомога раніше після гострої кардіоваскулярної події, бажано ще під час госпіталізації чи виписки. Цільова група для лікування Триномією® була розширена й тепер включає пацієнтів із цукровим діабетом у віці після 50 років із ≥1 асоційованим фактором ризику (або хронічною хворобою нирок із мікро-/макроальбумінурією), пацієнтів з АГ і високим кардіоваскулярним ризиком, а також пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком і шлуночковою дисфункцією. Наявність Триномії® з двома різними дозами аторвастатину (20 або 40 мг*) розширює терапевтичні опції для пацієнтів, які потребують помірно- чи високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії.



Як зазначив професор університету Мак-Мастера Салім Юсуф (м. Гамільтон, Канада), АГ, атеросклероз і гіперліпідемія/дисліпідемія є найважливішими факторами судинної смертності, котрі можна модифікувати. У віковій групі 35-69 років зниження САТ на 20 мм рт. ст. дає змогу запобігти половині випадків судинної смерті, а зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 2 ммоль/л за допомогою статину зменшує судинний ризик на 40%. Однак у реальній клінічній практиці спостерігається недостатнє використання ефективних засобів первинної та вторинної профілактики, особливо в бідних країнах.

У глобальному дослідженні PURE, яке проводили з 2003 по 2009 рік, було опитано понад 153 тис. дорослих осіб у країнах різного рівня доходів (загалом 17 країн). Із загальної когорти осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) або перенесеним інсультом протягом 5 років після події лише 25% приймали антиагреганти, 17% – β-блокатори, 20% – ІАПФ або БРА, 15% – статини. Найбільше засоби вторинної профілактики застосовували в розвинених країнах: антиагреганти – 62%, β-блокатори – 40%, ІАПФ або БРА – 49,8%, статини – 66,5%, а найнижчі показники

zareestrovano в бідних країнах: 8,8; 9,7; 5,2 та 3,3% для відповідних класів препаратів. У країнах із низьким доходом близько 80% жителів із відповідними показаннями взагалі не отримують необхідної терапії.

Щоб вплинути на цю ситуацію, Всесвітня федерація серця (WHF) розробила дорожню карту, метою якої є зменшення передчасної смертності від КВЗ на 25% до 2025 року. Важливою складовою програми WHF є підвищення доступу до лікування з доведеною ефективністю завдяки широкому впровадженню комбінованих препаратів. Порівняно із застосуванням окремих лікарських засобів багатокомпонентні препарати мають нижчу вартість, дають змогу покращити довгостроковий комплаєнс і мають значний потенціал щодо зменшення частоти судинних подій.



На думку головного лікаря клініки Маунт-Сінай, професора Валентина Фустера (м. Нью-Йорк, США), полікапсула не є панацеєю від епідемії атеросклерозу, проте це найбільш масштабована стратегія зменшення передчасної смертності від неінфекційних захворювань, зокрема атеросклерозу, завдяки покращенню прихильності до лікування.

Численні рандомізовані клінічні дослідження показали, що АСК, ІАПФ і статини ефективно запобігають повторним ускладненням і смертельним випадкам у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром та інші серцево-судинні події. Ці три компоненти є обов'язковою складовою вторинної профілактики й лікування різних форм ІХС відповідно до рекомендацій ESC. Тому саме багатокомпонентний препарат на основі АСК, ІАПФ і статину був запропонований як логічний крок оптимізації вторинної профілактики. Концепцію призначення полікапсули з метою підвищення прихильності схвалено ESC, що відображено в рекомендаціях із профілактики КВЗ (2016) та ведення пацієнтів із гострим ІМ (2017).

Сьогодні трикомпонентний препарат Триномія®, створений іспанською фармацевтичною компанією Ferrer у співпраці з CNIC та В. Фустером, уже застосовують у 45 країнах світу. Наразі триває міжнародне багатоцентрове рандомізоване дослідження SECURE, в якому вперше вивчають здатність Триномії® не лише покращувати комплаєнс, а й впливати на жорсткі кінцеві точки (кардіоваскулярну смерть, нефатальні ІМ та інсульт, невідкладна ревааскуляризація). У дослідження заплановано включити 3206 пацієнтів віком понад 65 років із нещодавнім ІМ, мінімальна тривалість спостереження становить 2 роки. Важливо, що результати дослідження SECURE, на які очікують у квітні 2020 року, можна буде екстраполювати на країни з низьким і середнім рівнями доходу, що сприятиме впровадженню інноваційної стратегії полікапсули для покращення комплаєнсу пацієнтів та ефективності кардіоваскулярної профілактики.

Висновки

За розрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сьогодні у світі налічується 100 млн осіб із кардіо- та цереброваскулярними хворобами. Персоналізований підхід до корекції окремих факторів судинного ризику, що на початку здавався привабливим, виявився недостатньо ефективним. Тягар КВЗ, який швидко зростає, потребує заходів із популяційним ефектом. Таких заходів особливо потребують бідні країни, в яких обмежений доступ до сучасних ліків призводить до величезних людських втрат. Рішенням проблеми пандемії КВЗ може стати кардіоваскулярна полікапсула (поліпіл), яка забезпечує кращу прихильність до лікування, зіставний або кращий контроль факторів ризику та кращу якість життя порівняно з традиційною терапією.

На відміну від простої концепції кардіоваскулярної полікапсули як такої (включення трьох активних компонентів в одну капсулу), її розробка є надзвичайно складною з фармакологічної точки зору. Завдяки інноваційній галенічній лікарській формі Триномія® стала першою у своєму класі полікапсулою з доведеною біоеквівалентністю всіх компонентів і першою отримала схвалення для застосування в Європі. Очікується, що наступного року Триномія® буде внесена до 20-го переліку життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ.

Підготував **Олексій Терещенко**

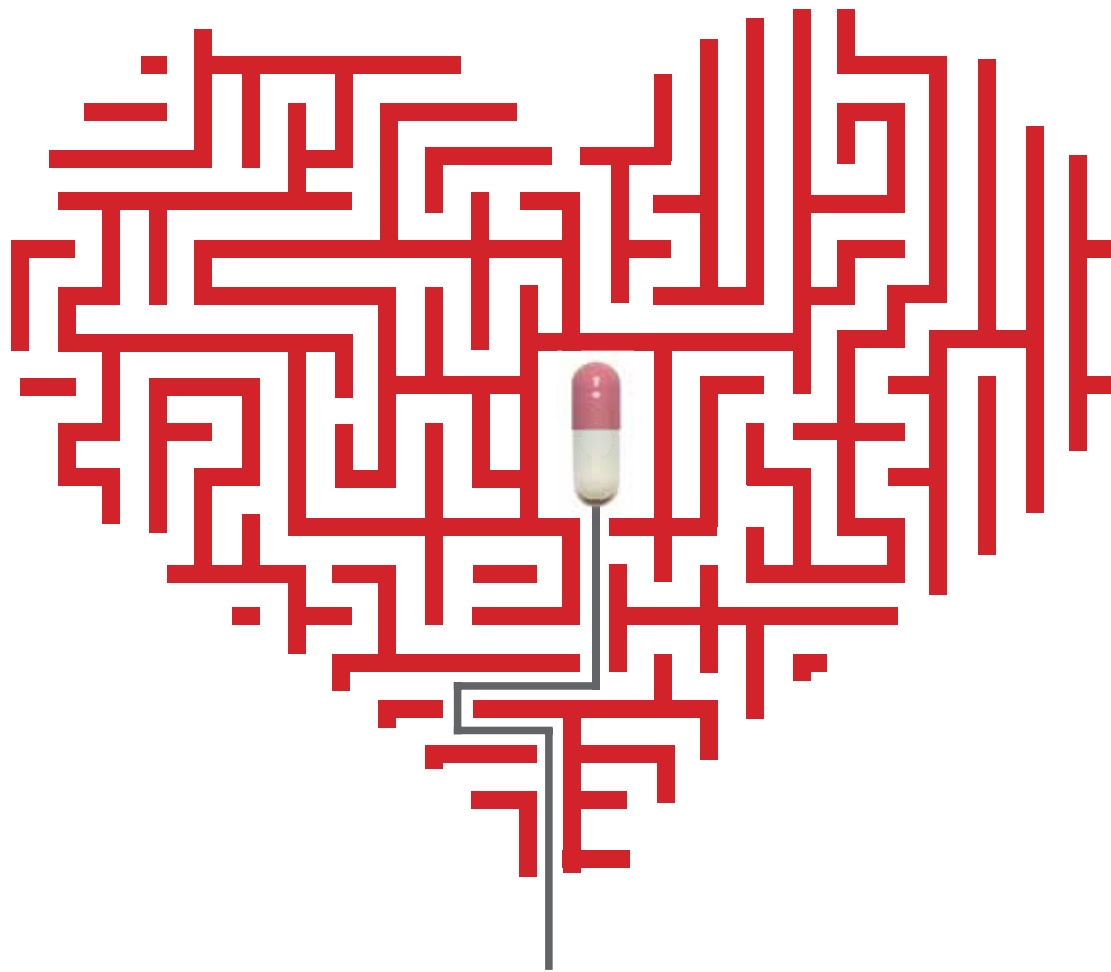
Стаття друкується за сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/TRIN/1018/0022

*В Україні лікарський засіб Триномія® наявний у продажу з аторвастатином у дозі 20 мг.

Інноваційна терапевтична стратегія
вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

Концепція поліпіл схвалена World Heart Federation¹



ТРИНОМІЯ[®]

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл

Простий вихід для підвищення прихильності до терапії^{2, 3}

3 КОМПОНЕНТИ В 1 КАПСУЛІ⁴

- Зменшення ризику серцево-судинних подій⁵
- Прийом 1 раз на добу⁴
- Економічна доцільність⁶



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триномія[®]. Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) та 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. **Лікарська форма:** капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. **Показання:** Вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів як замісна терапія, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. **Побічні реакції:** Розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, нудота, блювання, біль у шлунку та діарея, невеликі крововтрата у шлунково-кишковому тракті (мікрокровотеча), пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, риніт, закладеність носа, назофарингіт, алергічні реакції, гіперглікемія, головний біль, фаринголарингеальний біль, носова кровотеча, запор, метеоризм, диспепсія, міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, запаморочення, непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, відчуття дискомфорту у животі, висипання, зокрема макуло-папульозні, підвищення рівня калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, непритомність, біль у грудях, стомлюваність. **Протипоказання:** Гіперчутливість до активних речовин або інших компонентів препарату, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або тартразину. Гіперчутливість до сої або арахісу. Астма в анамнезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних анальгетиків / протизапальних засобів. Гострі печінкові виразки. Гемофілія та інші порушення згортання крові (тромбоцитопенія, геморагічний діатез). Ниркова та печінкова недостатність важкого ступеня. Протипоказано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Серцева недостатність важкого ступеня, артеріальна гіпотензія, гемодинамічно нестабільні стани. Сумісне застосування з метотрекساتом у дозі 15 мг/тиждень або більше. Назальні поліпи, пов'язані з астмою, що спричинена або загострюється при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж у 3 рази порівняно з нормою, що не має пояснень. Період вагітності, період годування груддю. Протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції. Сумісне застосування з тиранавіром або ритонавіром (через ризик розвитку рабдоміолізу). Сумісне застосування з циклоспорином (через ризик розвитку рабдоміолізу). Комбінація з метотрекساتом. Ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або спричинений застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій в одній функціонуючій нирці. Рапіприл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами. Діти та підлітки до 18 років. У дітей до 16 років при гарячці, грипі або вітряній віспі існує ризик розвитку синдрому Рейє. Нещодавно перенесені травми, хірургічні втручання. **Фармакологічні властивості:** Ацетилсаліцилова кислота: необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів. Цей вплив на тромбоцити обумовлений ацетилюванням циклооксигенази. Це необоротно інгібує синтез тромбоксану А2 (який стимулює агрегацію тромбоцитів і має судинозвужувальну дію) в тромбоцитах. Аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Аторвастатин знижує рівень холестерину в плазмі крові та концентрації ліпопротеїнів у сироватці крові шляхом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази. Рапіприл. Рапіприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує фермент дипептидил-карбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кінза II). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA/15408/01/01, UA/15409/01/01, UA/15410/01/01 від 26.08.2016. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. World Heart Federation — Всесвітня федерація серця.

1. Yusuf S. et al. Lancet. 2015 Jul 25;386(9991):399–402. 2. Castellano J.M. et al. Int J Cardiol 2015; 201 (S1):S8–S14. 3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триномія[®]. 5. Kolte D. et al. Expert Opin Investig Drugs. 2016 Sep 22:1–10. 6. Becerra V. et al. BMJ Open. 2015 May 9;5(5):e007111.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua