УДК 616.085-084

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

Профілактика серцево-судинних захворювань: майбутнє — за використанням комбінованої поліпілюлі?

І.Г. Кравченко,
М.М. Удовиченко,
О.О. Меденцева,
М.Е. Черненок,
Т.В. Лозик

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Огляд присвячується актуальній проблемі — профілактиці і лікуванню серцево-судинних захворювань і пов'язаних з ними основних ускладнень — інфаркту міокарда та інсульту — за допомогою нової концепції, так званої поліпілюлі (polypill). Згідно з результатами мета-аналізу численних міжнародних, рандомізованих, багатоцентрових досліджень, тривале застосування поліпілюлі, що містить фіксовану комбінацію антиагреганту (аспірин 75 мг), статину (симвастатин 40 мг або аторвастатин 10 мг) і препаратів для зниження артеріального тиску (β-адреноблокатор, інгібітор АПФ і діуретик) в половинних дозах, забезпечить зниження ризику ішемічної хвороби серця на 88 %, інсульту — на 80 %.

Ключові слова:
Поліпілюля (polypill), профілактика серцево-судинних захворювань.

Останніми роками увагу багатьох дослідників у галузі фармакології привертає проблема створення і застосування так званої поліпілюлі (polypill), яка є ефективним засобом для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) та пов'язаних з ними основних ускладнень — інфаркту міокарда (ІМ), інсульту.

Термін polypill вперше був запропонований у 2003 р. N.J. Wald і M.R. Low [19] для позначення фіксованої комбінації: антиагреганту (аспірин 75 мг), статину (симвастатин 40 мг або аторвастатин 10 мг) і препаратів для зниження артеріального тиску (β-адреноблокатор, інгібітор АПФ і діуретик) в половинних дозах, а також фолієвої кислоти 0,8 мг. Фолієву кислоту ввели до складу поліпілюлі з метою зниження рівня гомоцистеїну (ГЦ). Уперше роль ГЦ, як етіологічного чинника атеросклерозу, була сформульована K. McCully в 1969 р. [3]. Найбільш достовірні докази зв'язку між гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) і розвитком ССЗ були отримані при проведенні проспективних когортних досліджень, серед яких слід згадати Physicians Health Study, British United Provident Study, Tromso Study і British Regional Heart Study [6, 13]. Згідно з цими дослідженнями, частота виявлення ГГЦ становить близько 5 % у загальній популяції і сягає 13—47 % серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і цереброваскулярними захворюваннями [6, 9]. Загальновизнано, що ГЦ негативно впливає на ендотелій судин і може викликати їх пошкодження. Кофактором ферментів метаболічних шляхів метіоніну в організмі виступає фолієва кислота [10]. Однак у великих рандомізованих дослідженнях останніх років ефективність фолієвої кислоти в зниженні ризику розвитку ІМ та інсульту довести не вдалося [5, 16, 18], і в подальшому від використання її в поліпілюлі відмовилися.

На думку N.J. Wald і M.R. Low, які провели мета-аналіз 15 великих міжнародних, рандомізованих, багатоцентрових досліджень, використання поліпілюлі в осіб старшого віку здатне знизити ризик розвитку

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Кравченко Ірина Григорівна
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу клінічної фармакології і фармакогенетики неінфекційних захворювань

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (066) 213-84-80
E-mail: dr.irynakravchenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
23 травня 2017 р.

ССЗ, оскільки одне лише застосування статину забезпечує зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 1,8 ммоль/л, що сприяє зниженню ризику ІХС на 61 %, інсульту — на 17 %. Застосування гіпотензивних препаратів, які входять до складу поліпілюлі в половинній дозі, забезпечить зниження рівня артеріального тиску (АТ) на 11 мм рт. ст., що дозволить додатково знизити ризик ІХС на 46 %, інсульту — на 63 %. Таким чином, вдасться знизити ризик ІХС на 88 %, інсульту — на 80 %. На думку авторів, якщо поліпілюлю почне приймати пацієнт після 55 років, протягом найближчих 10 років він буде захищений від розвитку ІХС та інсульту. Частота побічних ефектів при використанні такої поліпілюлі не перевищуватиме 8—15 %, а необхідність скасування прийому становитиме 1—2 % випадків [19]. Формування концепції поліпілюлі в первинній профілактиці ССЗ почалося завдяки результатам цього мета-аналізу.

Слід зазначити, що застосування концепції поліпілюлі має як своїх прихильників, так і супротивників.

Перфекціоністи, вони ж противники поліпілюлі, виступають взагалі проти фіксованих комбінацій лікарських засобів у половинних дозах, тому що таке застосування, на їх погляд, не дозволяє досягти цільових рівнів ліпідів і рівня АТ. Прихильники поліпілюлі наводять добре відомі дані про те, що при зниженні ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л ризик імовірного розвитку ІХС може скласти 40 %, інсульту –10 %, а при зниженні АТ хоча б на 10 мм рт. ст. ризик ІХС знизиться на 40 %, інсульту — на 60 %. Крім того, застосування фіксованої комбінації діючих лікарських субстанцій дозволить легко коригувати терапію без зміни складу препаратів, істотно збільшує прихильність хворих такому режиму терапії [19]. Застосування половинних доз викликає потенційно меншу кількість ускладнень і побічних дій з боку активних субстанцій.

Монотерапія доцільна переважно на початковому етапі лікування артеріальної гіпертензії (АГ), проте, якщо АГ поєднується з цукровим діабетом (ЦД), нирковою недостатністю, протеїнурією, починати лікування необхідно відразу з комбінації лікарських засобів, використовуючи їх у малих та середніх дозах [2, 4]. У більшості комбінацій основою, як правило, є препарат, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. В одному випадку це інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) у поєднанні з діуретиком, в іншому — місце діуретика займає антагоніст кальцію (АК), тому, призначаючи терапію, потрібно враховувати різні механізми дії цих препаратів. У хворих АГ без суттєвого об'ємного перенавантаження, за відсутності супутньої патології у вигляді серцевої недостатності, хронічного захворювання нирок, ЦД припустимо призначати комбінації без діуретиків. За наявності об'ємного перенавантаження доцільно призначати діуретики. Це особливо важливо, оскільки діуретик є основним препаратом у цілій низці клінічних ситуацій при лікуванні АГ. Доповнення терапії діуретиком, безумовно, зручний підхід, він забезпечує кращу прихильність до терапії фіксованими комбінаціями в порівнянні з призначенням окремих лікарських засобів [4].

Починаючи з 70 років, можливості використання поліпілюлі значно розширилися: залишаючись насамперед препаратом для первинної профілактики ССЗ, його почали широко використовувати і для вторинної профілактики в осіб з перенесеним ІМ. Залежно від контингенту хворих, змінювався передбачуваний склад поліпілюлі. Наприклад, у хворих, які перенесли ІМ, до складу поліпілюлі, крім статину й антиагреганту, передбачалося включення β-адреноблокатора та іАПФ. У Франції оцінили ефективність такої поліпілюлі у пацієнтів після ІМ: виявилося, що процент виживання після ІМ був достовірно вищим, якщо пацієнти приймали три або чотири препарати, і не змінювався, якщо вони приймали один або два препарати [8].

За розрахунками ВООЗ, при поєднанні ацетилсаліцилової кислоти, двох антигіпертензивних препаратів і статину в пацієнтів із серцево-судинним ризиком вдається вдвічі зменшити смертність та на 2 роки збільшити тривалість життя. Результати дослідження SPACE, у рамках якого проведено три незалежних аналізи в різних географічних регіонах (IMPACT, UMPIRE), були представлені на Науковій сесії Всесвітнього конгресу кардіологів у 2014 р. Проаналізовано дані загалом 3140 пацієнтів із ССЗ або тих, що перебували в групі високого ризику його розвитку (ризик > 15 % протягом найближчих 5 років). У 43 % пацієнтів відзначено ожиріння, у 65 % — ішемічна хвороба серця, 20 % були курцями. Початкові рівні АТ і ХС ЛПНЩ склали 139 мм рт. ст. і 2,4 ммоль/л відповідно. Учасників розподілили на групу прийому поліпілюлі, у складі якої містилося 75 мг ацетилсаліцилової кислоти, 40 мг симвастатину, 10 мг лізиноприлу і 50 мг атенололу, і групу прийому поліпілюлі, що замість атенололу містить 12,5 мг гідрохлортіазиду. Відзначено, що пацієнти, які застосовували комбіновану таблетку, достовірно більш прихильні до терапії через 12 міс, ніж ті, що приймали декілька антигіпертензивних препаратів (у 78 і 54 % випадках відповідно). Кращу

прихильність до лікування спостерігали серед пацієнтів, які не приймали жодної терапії на момент включення в дослідження. У них прихильність до лікування була вищою в 4 рази [15].

Для більшості країн, що розвиваються, важливе значення має можливість включення до складу поліпілюлі не оригінальних субстанцій, а генериків, що зробить її застосування доступним для більш широких верств населення на амбулаторному і госпітальному етапах надання медичної допомоги.

У Росії виконано дослідження з оцінки вартості лікування пацієнтів (12 тиж), залучених до програми «ПРОРЫВ» [3]. Кількість учасників склала 4115 хворих на АГ з високим (41,8 %) і дуже високим (46,8 %) ризиком серцево-судинних ускладнень. Вартість фармакологічного компонента лікування «Престансом» (іАПФ периндоприл аргінін і АК амлодипін) склала в середньому (955,15 ± 849,96) руб. на людину на місяць, що було дорожче на 69 %, ніж попереднє 12-тижневе лікування іншими препаратами ((566,78 ± 432,70) руб. на людину на місяць). Однак при терапії «Престансом», у зв'язку з ефективністю антигіпертензивної терапії, витрати системи охорони здоров'я на додаткові візити до лікаря, виклики швидкої медичної допомоги, на госпіталізацію виявилися істотно нижчими. Так, вартість раніше призначеної терапії АГ склала 33 929 521,7 руб. при ефективності контролю АТ 22 %. При терапії «Престансом» вартість лікування АГ склала 13 020 160,8 руб. (тобто в 2,6 разу менше) при ефективності контролю АТ 79—91,4 % [3, 4]. Це підтверджує оптимальність використання концепції поліпілюлі для країн з низьким і середнім рівнем розвитку [17]. Розрахунки міжнародних дослідників показують, що зростання вартості лікування ССЗ у період 2006—2015 рр. призвело до збільшення частки ціни фармакотерапії до 68 % [19]. Це світовий процес, і Україна не зможе уникнути такої тенденції. Чого варто очікувати від застосування комбінованих субстанцій лікарських засобів для профілактики і лікування ССЗ?

Пацієнт, який приймає поліпілюлю, менше звертається за додатковою медичною допомогою, поліпшується комфортність його життя. Це говорить про те, що ресурси системи охорони здоров'я можуть використовуватися більш раціонально. Застосування даної терапії дозволяє пролікувати значно більше пацієнтів, ніж при традиційних підходах. Крім того, без додаткових інвестицій можливо оптимізувати лікування пацієнта так, що нефармакологічні витрати будуть знижені, а частка витрат власне на фармакотерапію буде збільшена.

***Конфлікту інтересів немає. Участь авторів**: концепція і дизайн дослідження — І.Г. Кравченко; збір і обробка матеріалу — М.М. Удовиченко, О.О. Меденцева; написання тексту — І.Г Кравченко, М.Е. Черненок; редагування — Т.В. Лозик.*

Список літератури

1. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике // Атмосфера. Новости кардиологии.— 2013.— № 3.— С. 2—8.
2. Орлов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003—2010 гг. // Кардиоваск. терапия и профилактика.— 2011.— № 10 (1).— С. 9—13.
3. Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Сравнительный анализ «общей стоимости болезни пациентов с артериальной гипертензией в рамках открытой многоцентровой обсервационной программы «ПРОРЫВ» // Рос. кардиол. журн.— 2012.— № 6 (98).— С. 78—83.
4. Тронина О.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Оптимальная стратегия лечения АГ — фиксированная комбинированная терапия. Современные аспекты использования // Мед. журн. (online).— 2008; № 1 (2). [Электронный ресурс]. Режим доступу: http://www.inmedin.ru/mjol2008_02_03/tronina001.php
5. Bonaa K.H. et al., the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction // NEJM.— 2006.—Vol. 354.— P. 1578—1588.
6. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S. et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes // JAMA.— 1995.— Vol. 274.— P. 1049—1057.
7. Castellano J.M., Sanz G., Peñalvo J.L. et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project // J. Am. Coll. Cardiol.— 2014.— Vol. 64 (20).— P. 2071—2082.
8. Danchin N., Cambou J.P., Hanania G. et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry // Am. Heart J.— 2005.— Vol. 150.— P. 1147—1153.
9. Hankey G.J., Eikelbom J.W. Homocysteine and vascular disease // Lancet.— 1999.— Vol. 354.— P. 407—413.
10. Hanratty C.G, McGrath L.T, McAuley D.F. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function // Heart.— 2001.— Vol. 85 (3H).— P. 326—330.
11. Lim S.S. et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs // Lancet.— 2007.— Vol. 370.— P. 2054—2062.
12. Mancia G. et al. 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.— 2013. doi:10.1093/eurheartj/eht151.
13. McCully K.S. Homocysteine and vascular disease // Nat. Med.— 1996.— Vol. 2.— P. 386—389.
14. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization 2007.
15. Selak V., Elley C.R., Crengle S. et al. IMProving Adherence using Combination Therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care // Contemp. Clin. Trials.— 2011.— Vol. 32 (6).— P. 909—915.
16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // NEJM.— 2006.— Vol. 354.— P. 1567—1577.
17. Thom S., Field J., Poulter N. et al. (2014) Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE): rationale and design

of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in India and Europe // Eur. J. Prev. Cardiol.— Vol. 21 (2).— P. 252—261.
18. Toole J. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 565—575.
19. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 % // BMJ.— 2003.— Vol. 326.— P. 1419—1423.

И.Г. Кравченко, М.М. Удовиченко, Е.А. Меденцева, М.Э. Черненок, Т.В. Лозик
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: будущее — за применением комбинированной полипилюли?

Обзор посвящается актуальной проблеме — профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними основных осложнений — инфаркта и инсульта — посредством применения новой концепции, так называемой полипилюли (polypill). Согласно результатам мета-анализа многочисленных крупных международных, рандомизированных, многоцентровых исследований, применение полипилюли, содержащей фиксированную комбинацию антиагреганта (аспирин 75 мг), статина (симвастатин 40 мг или аторвастатин 10 мг) и препаратов для снижения артериального давления (β-адреноблокатор, ингибитор АПФ и диуретик) в половинных дозах, обеспечивает снижение риска ишемической болезни сердца на 88 %, инсульта — на 80 %.

Ключевые слова: полипилюля (polypill), профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

I.G. Kravchenko, M.M. Udovychenko, O.O. Medentseva, M.E. Chernenok, T.V. Lozyk
SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Future for cardiac diseases prevention: is combined polypill the answer?

The review is dedicated to the most important health problem — prevention and treatment of cardiovascular diseases and major complications associated with them — myocardial infarction and stroke, by applying a new concept, socalled polypill. According to the results of a metaanalysis of the numerous large international randomized multicenter studies, a longterm use of a polypill, containing a fixed combination of antiplatelet drug (aspirin 75 mg), statin (simvastatin 40 mg or atorvastatin 10 mg) and a halfdose combo antihypertensive drug (β-blockers, ACE inhibitors and diuretics), provides the reduction of CHD risk by 88 % and stroke — by 80 %.

Key words: polypill, cardiovascular disease, prevention.