

Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: обзор

Хидирова Л. Д.^{1,2}, Закорюкина С. Г.¹

¹ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск; ²ГБУЗ Новосибирской области "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер". Новосибирск, Россия

Представлен описательный обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной концепции "полипилл" (комбинации нескольких лекарств в одной таблетке) в клинической практике терапевта и кардиолога.

Методология. При поиске информации использованы материалы следующих баз данных: PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLIBRARY и КиберЛенинка. В ходе поиска использовались ключевые слова и сочетания, такие как "полипилл", "комбинированная терапия", "сердечно-сосудистые заболевания", "приверженность лечению", "поликомпонентные препараты" и их аналоги на английском и русском языках. Особое внимание уделялось работам, опубликованным за последние 15 лет, с акцентом на исследования, проведенные в течение последних 5 лет, чтобы отразить текущие тенденции и инновации в области применения "полипиллов".

Результаты. Клинические подтверждения преимуществ фиксированных комбинаций позволяют реализовать стратегию полипилл в условиях реальной клинической практики и добиваться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Новые комбинации лекарственных средств уже разработаны и доступны для использования, их необходимо внедрять,

чтобы терапия была наиболее адаптированной для многих пациентов и эффективной для достижения разных лечебных задач в клинической практике терапевтов и кардиологов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, полипилл, приверженность, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Отношения и деятельность. При поддержке фармацевтической компании KRKA.

Поступила 27/08-2024

Рецензия получена 08/09-2024

Принята к публикации 17/09-2024



Для цитирования: Хидирова Л. Д., Закорюкина С. Г. Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4167. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4167. EDN YWNXZD

The way to effective prevention of cardiovascular complications: review

Khidirova L. D.^{1,2}, Zakoryukina S. G.¹

¹Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ²Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. Novosibirsk, Russia

A descriptive review of modern Russian and foreign literature devoted to the polypill concept in internal medicine and cardiology practice is presented.

Methodology. The following databases were used in the search for information: PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Library, as well as Russian databases, including eLIBRARY and CyberLeninka. The search used keywords and phrases such as "polypill", "combination therapy", "cardiovascular diseases", "adherence", "polycomponent drugs" and their analogues in English and Russian. Particular attention was paid to studies published over the past 15 years, with an emphasis on studies conducted over the past 5 years to reflect current trends and innovations in the use of polypills.

Results. Clinical evidence of the benefits of fixed-dose combinations allows the implementation of the polypill strategy in practice and to achieve maximum reduction of cardiovascular risk.

Conclusion. Novel drug combinations have already been developed and are available for use. They need to be introduced so that the therapy is most adapted for many patients and effective in achieving different therapeutic goals in internal medicine and cardiology practice.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, polypill, adherence, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

Relationships and Activities. The study was supported by the pharmaceutical company KRKA.

Khidirova L. D.* ORCID: 0000-0002-1250-8798, Zakoryukina S. G. ORCID: 0009-0008-7408-838X.

*Corresponding author: h_ludmila73@mail.ru

Received: 27/08-2024

Revision Received: 08/09-2024

Accepted: 17/09-2024

For citation: Khidirova L. D., Zakoryukina S. G. The way to effective prevention of cardiovascular complications: review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4167. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4167. EDN YWNXZD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: h_ludmila73@mail.ru

[Хидирова Л. Д.* — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ведущий кардиолог, ORCID: 0000-0002-1250-8798, Закорюкина С. Г. — врач-ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0009-0008-7408-838X].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АпоВ — аполипопротеин В, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДЛП — дислипидемия, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, полипилл (или полипилюля) — комбинация нескольких лекарств в одной таблетке, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый(-ые) риск(-и), ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, SPACE — Проект "Одна таблетка против ССС", UMPIRE — Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events, IMPACT — Improving Adherence using Combination Therapy, Kanyini-GAP — Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Полипилл (или полипилюля) — это комбинация нескольких лекарств в одной таблетке.
- Исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) продемонстрировало, что применение комбинированной терапии у пациентов с умеренным уровнем риска снижает частоту крупных сердечно-сосудистых событий.
- Исследование SECURE (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) показало, что использование полипилюля в постинфарктной терапии снижает смертность и риск повторных сердечно-сосудистых событий.

Что добавляют результаты исследования?

- Наши результаты подтверждают данные, касающиеся фиксированной комбинированной терапии артериальной гипертензии с использованием концепции "полипилл" для достижения необходимых клинических результатов и снижения риска сердечно-сосудистых событий, который представлен объединенным анализом клинических исследований проекта SPACE.
- Внедрение полипиллов в клиническую практику для профилактики повторных событий поддерживают и дополняют результаты исследований TIPS-3 (The International Polycap Study 3), UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), IMPACT (Improving Adherence using Combination Therapy) и Kanyini-GAP (Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill); также доказана эффективность и безопасность полипилл в различных популяциях.
- Полипилл статистически значимо повышают приверженность терапии согласно результатам рандомизированных клинических исследований FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) и IMPACT (Improving Adherence using Combination Therapy).

Key messages

What is already known about the subject?

- A polypill is a combination of several drugs in one pill.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) study demonstrated that the use of combination therapy in patients with a moderate risk level reduces the incidence of major cardiovascular events.
- The Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE) study showed that the use of a polypill in post-infarction therapy reduces mortality and the risk of recurrent cardiovascular events.

What might this study add?

- Our results confirm the data on fixed-dose combination therapy for hypertension using the polypill concept to achieve the necessary clinical outcomes and reduce the risk of cardiovascular events, which is presented in the SPACE project.
- The introduction of polypills into clinical practice for the prevention of recurrent events is supported and complemented by the results of the following studies: The International Polycap Study 3 (TIPS-3), Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events (UMPIRE), Improving Adherence using Combination Therapy (IMPACT) and Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini-GAP) studies. The efficacy and safety of polypills in various populations has also been proven.
- Polypills significantly increase medication adherence according to the following randomized clinical trials: Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS) and Improving Adherence using Combination Therapy (IMPACT).

Введение

В РФ, согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность артериальной гипертензии (АГ) в популяции в возрасте 25–64 лет составляет 45,4% [1]. При этом >51% пациентов, находящихся на терапии, не достигают целевых уровней артериального давления (АД).

У более чем половины пациентов наблюдается повышение уровня общего холестерина (ХС), и только половина из них получает эффективное лечение. Результаты исследования ЭССЕ-РФ также показали, что 23% лиц из популяции имели значительное повышение уровня общего ХС (>6,2 ммоль/л), а выраженное повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (>4,2 ммоль/л) встречалось у 20,6% [1, 2].

АГ является наиболее распространённым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АГ страдают 1,28 млрд человек во всем мире; при этом более половины из них не получают лечения [3]. За последние 30 лет отмечен рост числа больных АГ, и в 2020г глобальный стандартизированный по возрасту показатель распространённости АГ составил 34% среди мужчин и 32% среди женщин. Аналогичная распространённость АГ наблюдается в европейских странах, с более низкими значениями в Западной Европе и более высокими в Восточной Европе [4].

Дислипидемия (ДЛП) является причиной более половины всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире [5]. По оценкам ВОЗ, распространённость повышенного уровня общего ХС ($\geq 5,0$ ммоль/л) среди взрослых составляет 39% [6]. Актуальные клинические рекомендации по нарушению обмена липидов продемонстрировали данные с применением менделевской рандомизации, где представлена ключевая роль ЛНП и других липопротеинов, содержащих апоВ (аполипопротеин В) и богатых ХС, в формировании атеросклеротических бляшек и развитии последующих сердечно-сосудистых осложнений [7].

Совокупное влияние ДЛП и АГ играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ [8], поэтому контроль этих факторов риска (ФР) должен быть приоритетной стратегией как в рамках первичной, так и вторичной профилактики. Снижение уровня систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. вместе со снижением уровня общего ХС в плазме крови на 1 ммоль/л может способствовать 45% снижению общего сердечно-сосудистого риска (ССР) во взрослой популяции [9]. В настоящее время для обозначения сочетания АГ и ДЛП внедрен термин липитензия (от англ. lipitension), т.е. dyslipidemia + hypertension), подчеркивающий высокую частоту такой комбинации, определенное единство патофизиологических механизмов и неблагоприятное прогностическое значение [10].

Специализированные методы лечения, включающие в себя передовые технологии, инновационные хирургические методики, современные медикаментозные средства, а также комплексный мультидисциплинарный подход к ведению пациентов обеспечивают качественную диагностику и лечение заболевания [11]. Врачи, опираясь на актуальные данные клинических исследований, основывают свою практику на принципах доказательной медицины и определяют необходимость применения фиксированных комбинаций лекарств с учетом возможной полипрагмазии, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями. В реальной клинической практике терапевтов и кардиологов наблюдается низкая приверженность пациентов

к соблюдению рекомендованного лечения антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. Эта проблема имеет серьезные последствия для эффективности терапии и результатов лечения, т.к. недостаточное соблюдение режима приема лекарств приводит к недостаточному контролю АД и уровня ХС в крови, что в свою очередь увеличивает риск развития ССЗ и их осложнений [12]. Существует обратная корреляция между уровнем приверженности пациентов к лечению и количеством назначаемых лекарственных препаратов. Чем больше таблеток необходимо принимать, тем ниже степень соблюдения режима лечения [13]. Часто это связано с физиологическими и психологическими факторами, такими как сложность режима приема лекарств, побочные эффекты, финансовые затраты и неудобство при приеме.

В 2003г была представлена концепция "полипилл", которая предполагает комбинирование нескольких сердечно-сосудистых препаратов в одной таблетке с целью повышения приверженности к лечению и улучшения контроля нескольких ФР одновременно и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) до 80% [14]. Эта концепция основана на идее использования комбинированного подхода для достижения фармакологической эффективности, аналогичной суммарной эффективности отдельных компонентов. Терапия с использованием полипилл направлена на снижение САД и диастолического АД (ДАД), а также уровня ХС ЛНП [15].

Результаты многочисленных клинических исследований по всему миру подтверждают высокую приверженность пациентов к полипрепаратам, что способствует значительному снижению относительного риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и хронической сердечной недостаточности. Кроме того, использование полипрепаратов позволяет упростить режим лечения, что существенно повышает соблюдение пациентами рекомендаций врачей и, следовательно, улучшает результаты лечения [16]. В связи с этим целью обзора явилось исследование применения полипилл для профилактики осложнений, связанных с ССЗ. В частности, обзор фокусируется на том, как полипилл, представляющий собой комбинацию нескольких лекарственных препаратов в одной таблетке, может помочь снизить риск ИМ, инсульта и других ССС у пациентов с высоким риском. Обзор также рассматривает эффективность и безопасность "полипилла", влияние на соблюдение режима лечения для повышения приверженности и качества жизни пациентов.

Методология исследования

В рамках исследования эффективности и применения полипиллов был осуществлен много-

этапный подход к сбору и анализу данных, включающий как отечественные, так и зарубежные источники. Поиск информации проводился в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLIBRARY и КиберЛенинка, для учета всех актуальных и значимых публикаций. В ходе поиска использовались ключевые слова и сочетания, такие как "полипилл", "комбинированная терапия", "сердечно-сосудистые заболевания", "приверженность лечению", "поликомпонентный препарат" и их аналоги на английском и русском языках.

Особое внимание уделялось работам, опубликованным за последние 15 лет, с акцентом на исследования, проведенные в течение последних 5 лет, чтобы отразить текущие тенденции и инновации в области применения полипиллов. Были включены как рандомизированные контролируемые исследования, так и метаанализы, обзоры, клинические рекомендации, а также данные реальной клинической практики, что позволило учесть как высококачественные научные данные, так и практический опыт использования полипиллов. Дополнительно проведен анализ отечественных и зарубежных нормативных документов и рекомендаций, чтобы оценить различия в подходах к применению полипиллов и определить барьеры и возможности для их интеграции в клиническую практику.

Взаимодействие лекарственных средств в полипилл

Применение концепции полипилл имеет значительное влияние на лекарственное взаимодействие, поскольку в одной таблетке объединяются несколько активных компонентов. Этот подход направлен на упрощение схемы лечения пациентов, что способствует повышению соблюдения рекомендаций и улучшению контроля над ФР ССЗ [17].

Основные аспекты взаимодействия лекарственных веществ в полипилл:

1. Упрощение режима лечения: пациентам необходимо принимать меньше таблеток в день, что снижает риск ошибок в приеме и повышает приверженность к лечению. Это особенно важно для тех, у кого имеются проблемы с запоминанием или выполнением регулярного приема препаратов.

2. Уменьшение негативных взаимодействий: использование фиксированных комбинаций в одной таблетке помогает снизить возможность нежелательных взаимодействий между лекарственными средствами. Компоненты полипилла тщательно подбираются для минимизации таких рисков.

3. Синергетические эффекты: комбинация различных препаратов в одной таблетке может обеспечить синергетическое воздействие, усиливая их терапевтические эффекты. Например, сочетание антигипертензивных и гиполипидемических

средств может снизить АД и уровень ХС эффективнее, чем отдельное применение каждого из них.

4. Экономические выгоды: сокращение числа препаратов в режиме лечения снижает расходы на лекарства как для пациентов, так и для систем здравоохранения.

Однако необходимо учитывать, что полипилл требует тщательной разработки и контроля качества, чтобы обеспечить стабильность и однородность каждой таблетки. Важно также учитывать индивидуальные особенности пациентов и их реакцию на сочетание препаратов, чтобы минимизировать риски нежелательных эффектов и максимизировать пользу от лечения. В связи с этим, необходимо отметить ограничения этой технологии.

Ограничения и вызовы:

1. Индивидуализация лечения. Полипилл имеет фиксированные дозировки, что может не подходить всем пациентам, особенно тем, кто нуждается в индивидуальном подборе доз.

2. Побочные эффекты. При возникновении побочных эффектов трудно определить, какой именно компонент полипилла их вызвал, что может осложнить корректировку терапии.

3. Регуляторные и производственные вопросы. Разработка и регистрация комбинированных препаратов требуют дополнительных клинических исследований и усилий по обеспечению безопасности.

Несмотря на явные преимущества в плане повышения приверженности и удобства для пациентов, использование полипилла требует тщательного рассмотрения и подбора дозировок, чтобы обеспечить максимальную безопасность и эффективность.

За последние два десятилетия ряд исследователей продемонстрировали комбинацию различных лекарственных препаратов в рамках концепции полипилл, демонстрируя их способность значительно влиять на лекарственное взаимодействие [18]. В ходе исследований были предложены различные комбинации препаратов с целью улучшения контроля ФР ССЗ. Таким образом, использование фиксированных комбинаций лекарственных средств в виде полипиллов, является важным шагом в современной клинической практике, способствующим улучшению качества жизни пациентов и снижению бремени ССЗ на общественное здравоохранение.

Рассмотрим доступные к назначению варианты одноцелевых политаблеток для лечения АГ на примере препаратов компании КРКА (таблица 1). Одноцелевые полипиллы, могут быть представлены блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающий фермент (ИАПФ)/БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина), блокаторами кальциевых каналов (дигидропиридиновые) и диуретиками (тиазидные/

Таблица 1

Некоторые одноцелевые полипиллы для лечения артериальной гипертензии на примере препаратов компании КРКА

Торговое наименование	Международное непатентованное название фармацевтической субстанции
Телинстар	Индапамид 1,5 мг/телмисартан 40 мг
	Индапамид 1,5 мг/телмисартан 80 мг
Ко-Перинева®	Индапамид 0,625 мг/периндоприл 2 мг
	Индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг
	Индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг
Дальнева®	Амлодипин 5 мг/периндоприл 4 мг
	Амлодипин 10 мг/периндоприл 4 мг
	Амлодипин 5 мг/периндоприл 8 мг
	Амлодипин 10 мг/периндоприл 8 мг
Ко-Дальнева®	Амлодипин 5 мг/индапамид 0,625 мг/периндоприл 2 мг
	Амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг
	Амлодипин 5 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг
	Амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг

тиазидоподобные), которые доказали прогноз-модифицирующий эффект.

Вторичная профилактика ССР на фоне приема полипилл

В ряде различных клинических исследований была доказана эффективность многокомпонентной терапии, связанной с коррекцией ФР ССС [19–22].

Группы пациентов, для которых обоснованно назначение полипилл в качестве вторичной профилактики ССЗ:

- ИБС (стабильная стенокардия напряжения, все варианты острого коронарного синдрома (ОКС), включая ИМ) без сочетания и в сочетании с АГ;
- АГ с кардиоваскулярным риском, особенно при сочетании с вышеперечисленными формами ИБС;
- сахарный диабет (СД), преимущественно 2 типа, в т.ч. в сочетании с ИБС;
- "малоприверженные" пациенты;
- пациенты, не достигшие целевых показателей АД и атерогенных липидов на фоне регулярной и обоснованной терапии.

Исследование SECURE (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly), проведенное среди пациентов, перенесших ИМ и получавших полипиллы, выявило значительное снижение серьезных ССС на 30% [23]. Конради А. О. и Алиева А. С. опубликовали данные параллельного контроля двух ФР, который показал глобальное снижение ССР, повышение приверженности к лечению и снижение частоты побочных эффектов [24]. В недавнем метаанализе продемонстрировано влияние терапии полипиллами на АД, а также на риск смерти от всех причин, основные неблагоприятные ССС (MACE — Major adverse cardiovascular events, серьезные неблагоприятные ССС) и приверженность к лечению у 20 463 участников с высоким ССР или подтвержденным диагнозом ССЗ [25]. Со-

гласно результатам исследования установлено, что использование многоцелевой политаблетки эффективно снижает уровни САД и ДАД, а также общего ХС. Кроме того, оно способствует улучшению соблюдения режима лечения у пациентов с высоким ССР или подтвержденным диагнозом ССЗ.

Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений был представлен и в международном исследовании Polycap 3 (TIPS-3 — The International Polycap Study 3) [26]. Его целью было определение влияния на риск смерти полипилл, состоящего из ателолола, рамиприла, гидрохлоротиазиды и статина, у лиц без наличия ССЗ в анамнезе. Первичной конечной точкой исследования для сравнения полипилл и плацебо являлась совокупность ССС, которая включала смерть от ССЗ, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, а также сердечную недостаточность. Было доказано, что на фоне приема полипилл достоверно снижается риск сердечно-сосудистых осложнений вплоть до 35%.

Перекрестное исследование FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) было проведено с целью выяснения факторов, влияющих на приверженность к лечению сердечно-сосудистыми препаратами для вторичной профилактики после острого ИМ [27]. В первой фазе исследования пациенты были случайным образом распределены в контролируемое исследование. Во второй фазе исследования был оценен эффект полипилл, включающей аспирин в дозе 100 мг, симвастатин в дозе 40 мг и рамиприл в дозе 2,5, 5 или 10 мг, по сравнению с отдельным назначением этих препаратов, на приверженность к лечению, АД и уровни ХС ЛНП, а также на безопасность и переносимость в течение 9 мес. наблюдения. Первичной конечной точкой исследования являлась приверженность к лечению, оцененная на последнем визите с помощью опросника

Мориски-Грина (MAQ) и подсчета количества принятых таблеток. В первой фазе общая приверженность к лечению ССЗ по шкале MAQ составила 45,5%. Во второй фазе группа, получавшая полипиллы, показала значительно лучшую приверженность по сравнению с группой, получавшей отдельные комбинации лекарственных препаратов, соответственно 50,8 vs 41% ($p=0,019$) и 65,7 vs 55,7% ($p=0,012$) спустя 9 мес. наблюдения. Таким образом, исследование подтвердило, что при вторичной профилактике после острого ИМ применение полипилл значительно улучшает приверженность к лечению.

В исследовании HOPE 3 оценивался как отдельный эффект от применения статинов и снижающих АД препаратов, так и их комбинированное воздействие [28]. В результате ученые определили, что применение комбинированной терапии (10 мг розувастатина, 16 мг кандесартана, 12,5 мг гидрохлоротиазида) снижает основные ССЗ на 29% у лиц с промежуточным риском развития ССЗ, со снижением относительного риска (Relative Risk Reduction, RRR) на 40% у лиц с повышенным АД. Основные ССЗ, такие как сердечно-сосудистая

смерть и госпитализация являлись комбинированной конечной точкой исследования. Результаты показали, что за прошедшие 5 лет наблюдения за пациентами было зафиксировано 21 внутрисерепное кровоизлияние. При этом было выявлено, что назначение препаратов полипилл помогает в первичной профилактике ССЗ.

Проект "Одна таблетка против ССС (SPACE)"

Проект SPACE представляет собой международную исследовательскую инициативу, направленную на изучение и продвижение применения комбинированных лекарственных препаратов (полипилл) для профилактики и лечения ССЗ. Этот проект включает несколько ключевых подпрограмм, каждая из которых фокусируется на различных аспектах и популяциях, чтобы всесторонне оценить эффективность и преимущества полипилл [29].

Основные подпрограммы проекта SPACE (рисунок 1):

UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events)

Цель — оценка эффективности полипилл, содержащей аспирин, статинов и два антигипертензив-

НАША ЦЕЛЬ

МЕНЬШЕ ТАБЛЕТОК

НИЖЕ ДАВЛЕНИЕ

НИЖЕ ХОЛЕСТЕРИН³

Роксатенз -амло
амлодипин/периндоприл/розувастатин

Для пациентов с АГ/ гиперхолестеринемией¹
(в т.ч. со стабильной стенокардией)



ПОДРОБНЕЕ О ПРЕПАРАТЕ

Амлодипин/Периндоприл/Розувастатин

5 мг/ 4 мг/ 10 мг
5 мг/ 8 мг/ 10 мг
5 мг/ 8 мг/ 20 мг
10 мг/ 8 мг/ 20 мг

Роксатенз -инда
индапамид/периндоприл/розувастатин

Для пациентов с АГ и гиперхолестеринемией²



ПОДРОБНЕЕ О ПРЕПАРАТЕ

Индапамид/Периндоприл/Розувастатин

1,25 мг/ 4 мг/ 10 мг
2,5 мг/ 8 мг/ 10 мг
1,25 мг/ 4 мг/ 20 мг
2,5 мг/ 8 мг/ 20 мг

1 таблетка в сутки

2 фактора риска под контролем: АГ и ДЛП

3 молекулы в составе

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия
 Источники информации: 1. Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-амло. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-инда. 3. Kravos Andrej, Breda, Barbič Žagar. Optimus Study Results: Observation of Treatment Efficacy of a Single-pill Combination of Rosuvastatin, Perindopril and Indapamide in the Simultaneous Treatment of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia in Clinical Practice. Medicinski razgledi. 2023.

Таблица 2

Многоцелевые полипиллы для лечения липитензии на примере препаратов компании КРКА

Торговое наименование	Международное непатентованное название фармацевтической субстанции
Роксантенз-амло	Амлодипин 5 мг/периндоприл 4 мг/розувастатин 10 мг
	Амлодипин 5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 10 мг
	Амлодипин 5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 20 мг
	Амлодипин 10 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 20 мг
Роксантенз-инда	Индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг/розувастатин 10 мг
	Индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг/розувастатин 20 мг
	Индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 10 мг
	Индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 20 мг

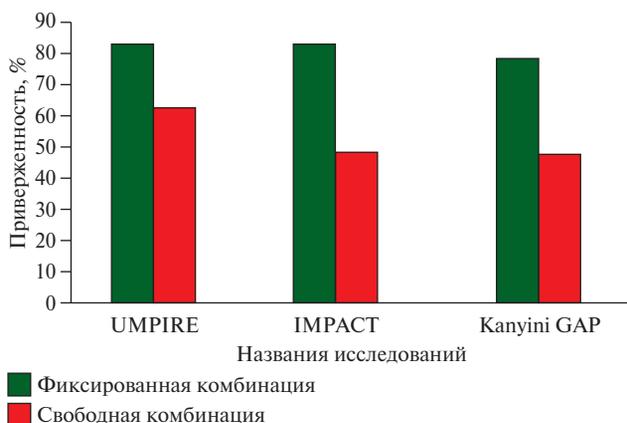


Рис. 1 Сравнительная оценка приверженности полипиллов в сравнении со свободными комбинациями в различных клинических исследованиях.

Примечание: UMPIRE — Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events, IMPACT — Improving Adherence using Combination Therapy, Kanyini-GAP — Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill.

ных препарата, в повышении приверженности к терапии и снижении АД и уровня атерогенного ХС у пациентов с подтверждёнными ССЗ. Исследование охватывает 2000 участников из Индии, Англии, Ирландии и Нидерландов с периодом наблюдения от 12 до 24 мес. Результаты показали значительное улучшение приверженности к лечению в группе, принимавшей полипилл [30].

IMPACT (Improving Adherence using Combination Therapy)

Цель — исследование методов улучшения приверженности к лечению у пациентов с высоким ССР путем применения фиксированных комбинационных препаратов. Подпрограмма направлена на изучение факторов, влияющих на соблюдение режима лечения, и разработку стратегий для увеличения приверженности к терапии [31].

Kanyini-GAP (Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill)

Цель — изучение приверженности к клиническим рекомендациям и эффективности полипилл среди коренных и сельских австралийских популяций. Этот проект фокусируется на специфических

барьерах и возможностях для улучшения здоровья у уязвимых групп населения, исследуя, как полипилл может помочь в снижении ССР в этих сообществах [32].

Основные задачи и преимущества проекта SPACE:

1. Повышение приверженности к лечению. Одной из главных задач проекта является повышение приверженности пациентов к назначенной терапии. полипилл упрощает режим приема лекарств, что значительно увеличивает вероятность регулярного приема препаратов.

2. Снижение ССР. Исследования показывают, что комбинированные препараты эффективно снижают АД, уровень ХС и общий ССР.

3. Улучшение качества жизни. Упрощенный режим лечения и снижение частоты ССС способствуют улучшению общего качества жизни пациентов.

Проект SPACE, через свои подпрограммы UMPIRE, IMPACT и Kanyini-GAP, предоставляет важные данные и рекомендации для внедрения полипилл в клиническую практику, что может привести к значительному снижению ССЗ и улучшению здоровья населения на глобальном уровне.

Таким образом, использование полипилл, объединяющих несколько лекарственных средств в одной таблетке, существенно упрощает режим приема, повышая приверженность к терапии, что является критически важным для достижения стабильных терапевтических эффектов и положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы.

Текущие клинические рекомендации ориентируют врачей на назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов с АГ уже на начальном этапе [33]. Необходимо отметить, что в клинические рекомендации по лечению АГ определены позиции одноцелевых фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов со старта терапии, а при наличии ДЛП — назначение многоцелевой политаблетки. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты, а также больные с низким риском и АГ 1 ст. (особенно если САД <150 мм рт.ст.). У таких пациентов возможна монотерапия. Для лече-

ния липитензии доступны к назначению многоцелевые полипилл. В таблице они представлены на примере препаратов компании КРКА (таблица 2).

В России активно проводятся исследования, посвященные эффективности и безопасности использования полипиллов для терапии ССЗ. Основное внимание уделяется вопросам приверженности пациентов к лечению и снижению ССР, особенно у лиц с хроническими заболеваниями [34]. Одно из значимых исследований в этой области проведено под руководством ученых из Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в Кемерово, таких как Абрамов Н. В., Кашталап В. В., Семенихин В. А., Филимонов С. Н. Они изучают влияние полипиллов на приверженность пациентов лечению и снижение ФР ССЗ [35].

Заключение

Подход полипилл, предполагающий использование одной таблетки, содержащей комбинацию 3-х различных препаратов, представляет собой перспективную стратегию для предотвращения ССЗ и снижения риска повторных ССС. Этот инновационный метод направлен на улучшение сердечно-сосудистого здоровья и упрощение соблюдения режима приёма лекарственных препаратов, что особенно актуально для пациентов, перенесших ИМ. Суть подхода заключается в том, что комбиниру-

ванная таблетка обеспечивает комплексное воздействие на различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе ССЗ. Эффективность и безопасность использования полипилл подтверждаются результатами представленных клинических исследований, демонстрирующих значительное снижение частоты ССС у пациентов, принимающих комбинированную таблетку, по сравнению с теми, кто получает традиционное лечение свободными комбинациями лекарственных препаратов. Более того, упрощение схемы приёма лекарств способствует лучшей приверженности пациентов к назначенной терапии, что критически важно для достижения долгосрочных позитивных исходов. Включение данного подхода в клиническую практику может существенно повысить качество жизни пациентов и снизить экономическую нагрузку на системы здравоохранения за счёт сокращения числа госпитализаций и необходимости проведения дорогостоящих медицинских процедур.

Таким образом, подход полипилл представляет собой значительное достижение в области кардиологии и терапии, способное изменить современный алгоритм лечения ССЗ и предложить пациентам более удобный и эффективный путь к поддержанию здоровья.

Отношения и деятельность. При поддержке фармацевтической компании КРКА.

Литература/References

- Muromtseva GA, Kontsevaya A, Konstantinov V, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the ESSAY-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boytsov S, Balanova Yu, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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;398:957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11(1):177. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw1062017.
- Roth G, Murray K, Nagavi N, et al. Death Cause Collaborator. Global, regional, and national age-specific mortality rates for 282 causes of death in 195 countries and territories in 1980-2017: Systematic analysis of global disease burden research in 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/s140-6736(18)32203-7.
- Ezhov MV, Kuharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Езов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Gorokhova TV, Perepech NB. Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5132. (In Russ.) Горохова Т. В., Перепеч Н. Б. Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5132. doi:10.15829/1560-4071-2022-5132.
- Drapkina OM, Vavilova TV, Karpov YuA, et al. The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid

- for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3487. (In Russ.) Драпкина О. М., Вавилова Т. В., Карпов Ю. А. и др. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(12):3487. doi:10.15829/1728-8800-2022-3487.
10. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2015;313:603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.
 11. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014;348:g3318. doi:10.1136/bmj.g.3318.
 12. Brainin M, Teuschl Y, Martins S. Polypill: Benefits Seen for Stroke and Other Outcomes. *Stroke*. 2022;53(8):2695-701. doi:10.1161/STROKEAHA.122.037313.
 13. Matusitz J, Spear J. Effective communication between doctor and patient: an updated examination. *Soc Works Field Public Health*. 2014;29(3):252-66. doi:10.1080/19371918.2013.776416.
 14. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *International Polycap Study 3 Investigators*. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216-28. doi:10.1056/NEJMoa2028220.
 15. Khidirova LD, Yakhontov DA, Madonov PG. Assessment of adherence to therapy in comorbid patients. *Arterial hypertension*. 2023;29(1):109-18. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Мадонов П. Г. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):109-18. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-109-118.
 16. Lebedev PA, Garanin AA. From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):638-43. (In Russ.) Лебедев П. А., Гаранин А. А. От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):638-43. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-03.
 17. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):920-30. doi:10.1177/2047487314530382.
 18. Kobalava ZhD, Kohan EV. Arterial'naya gipertoniya i giperholesterinemiya: vremya anti-"lipotenzivnoj" terapii? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):842-51. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В. Артериальная гипертония и гиперхолестеринемия: время анти-"липотензивной" терапии? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020; 16(5):842-51. doi:10.20996/1819-6446-2020-09-01.
 19. Gilyarevskij SR, Bendeliani NG, Golshmid MV, et al. The application of combined preparations with constant doses of anti-hypertensive drugs as the initial tactics of treatment at high blood pressure level: proven facts and expert's opinion. *Eurasian Heart Journal*. 2021;(2):92-102. (In Russ.) Гиляревский С. Р., Бенделиани Н. Г., Голшмид М. В. и др. Применение комбинированных препаратов с постоянными дозами антигипертензивных средств как начальная тактика лечения при повышенном уровне артериального давления: доказанные факты и мнение экспертов. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(2):92-102. doi:10.38109/2225-1685-2021-2-92-102.
 20. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Stepanova II, et al. Polypillule as a means of effective treatment of patients with high cardiovascular risk. *Difficult patient*. 2019;7(3):22. (In Russ.) Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Степанова И. И. и др. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Трудный пациент*. 2019;7(3):22. doi:10.26442/2075-1753_19.10.13-18.
 21. Sokolova AA, Napalkov DA. Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5712. (In Russ.) Соколова А. А., Напалков Д. А. Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5712. doi:10.15829/1560-4071-2023-5712.
 22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
 23. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *SECURE Investigators*. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
 24. Konradi AO, Alieva AS. Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):376-83. (In Russ.) Кнради А. О., Алиева А. С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):376-83. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383.
 25. Henavi HA, Sharaf MT, Zohaib M. Polypillular therapy in cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101735. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101735.
 26. Joseph P, Prem P, Dans A, et al. The International Polycap Study-3 (TIPS-3): Design, baseline characteristics and challenges in conduct. 2018;206:72-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.07.012.
 27. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. Polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2071-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021.
 28. Lonn E, Bosch J, Pogue J, et al. HOPE-3 researchers. New approaches to the primary prevention of cardiovascular diseases: the rationale for the HOPE-3 study, design and initial characteristics of the participants. doi:10.1016/j.cjca.2015.07.001.
 29. Webster R, Bullen C, Patel A, et al. The effect of switching to polypill-based therapy on the initial efficacy of the drug: Post-hoc analysis of the SPACE Collaboration dataset. *Cardiology*. 2017;13:443-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.162.
 30. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(9):918-29. doi:10.1001/jama.2013.277064.
 31. Selak V, Ellie KR, Krengle S, et al. Treatment adherence with combination therapy (IMPACT): design and protocol of a randomized controlled trial in primary care. *Contemp Clin Tests*. 2011;32(6):909-15. doi:10.1016/j.cct.2011.07.006.
 32. Liu H, Patel A, Brown A, et al; Vascular Kanyini Collaboration; Research the Kanyini GAP band. Rationale and design of Kanini's recommendations for compliance in the Kanyini-GAP

- study: a randomized controlled trial of a polypill-based strategy among indigenous and non-indigenous peoples at high risk of cardiovascular disease. *BMC Public Health*. 2010;5(10):458. doi:10.1186/1471-2458-10-458.
33. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh. *Klinicheskie rekomendacii* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации* 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
34. Khidirova LD, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Actual problems of pharmacotherapy in comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Atmosphere. Cardiology News*. 2023;1:22-8. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Шпагина Л. А., Шпагин И. С. и др. Актуальные проблемы фармакотерапии у коморбидных больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью Атмосфера. *Новости кардиологии*. 2023;1:22-8. doi:10.24412/2076-4189-2023-12838.
35. Abramov NV, Kashtalap VV, Semenihih VA. The role of polytablets (polypill) in the treatment of chronic cardiovascular diseases. *Medicine in Kuzbass*. 2024;1:11-4. (In Russ.) Абрамов Н. В., Кашталап В. В., Семенихин В. А. Роль политаблетки (полипилл) в лечении хронических сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина в Кузбассе*. 2024;1:11-4. doi:10.24412/2687-0053-2024-1-11-14.