

**ЦЕЛУЙКО****Віра Йосипівна,**

д. мед. н., професор, завідувач
кафедри кардіології,
лабораторної та функціональної
діагностики Харківського
національного університету імені
В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Проблема прихильності до терапії та поліфармація (поліпіл)

Резюме

У статті проаналізовано дослідження щодо доцільності застосування стратегії поліпіл (polypill) – комбінації препаратів в одній таблетці з фіксованою дозою – з метою як профілактики, так і лікування серцево-судинних захворювань. Виходячи з численних публікацій останніх років у зарубіжній медичній літературі, достовірно доведено клінічну та економічну ефективність концепції поліпіл.

Ключові слова: поліпіл (polypill), прихильність пацієнтів до лікування, серцево-судинні захворювання, ускладнення, смертність, первинна, вторинна профілактика, багатокомпонентна терапія.

Поліпіл (polypill; з англ. poly – «багато» та pill – «таблетка») – це об'єднання в одній лікарській формі декількох препаратів у фіксованих дозах, які впливають на різні ланки патогенезу, мають різні механізми дії і довели свою спроможність поліпшувати прогноз. За даними медичної літератури, поліпіли можуть включати від 2 до 7 компонентів, а саме: статин, антигіпертензивний засіб, ацетилсаліцилову кислоту, метформін, фолієву кислоту, вітаміни D, E тощо. Отже, за поліпілами – майбутнє, коли буде винайдена якась «таблетка від інфаркту», «таблетка від старості», «таблетка для життя». Відношення до комбінованих препаратів на сьогодні як до «молодильних яблук», тому що вони забезпечують поліпшення прогнозу будь-якої патології. У свіжих публікаціях вже трапляються такі вислови, як «кардіоваскулярний поліпіл», «діабетичний поліпіл». Я думаю, що їх колись об'єднають і створять «таблетку від старості».

Але хотілося б підкреслити, що в переважній більшості публікацій **ефективність поліпілів пов'язують із підвищенням прихильності пацієнтів до лікування**. Не взаємодія ліків, не потенціювання їхньої дії, як вважали раніше, а саме – підвищення прихильності хворих до терапії. Розглянемо дослідження, які проводилися з цього питання у світі.

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні *M. Lafeber et al. (2017)* 2004 учасники зі встановленими серцево-судинними захворюваннями або 5-річним серцево-судинним ризиком понад 15 % були рандомізовані на лікування на основі поліпілу (ацетилсаліцилова кислота 75 мг, симвастатин 40 мг, лізіноприл 10 мг і атенолол 50 мг або гідрохлоротіазид) або зви-

чайний догляд. Базові препарати класифікувалися за дією відносно компонентів поліпілу. Розрахункове зниження серцево-судинного ризику було визначено шляхом поєднання змін факторів ризику з результатами мета-аналізів попередніх рандомізованих досліджень. З метою зниження рівня холестерину за допомогою поліпілів спостерігався ефект відповідної дози у всіх групах статинів. За отриманими результатами середня різниця між холестерином ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) становила 0,37; 0,22; 0,14 і 0,07 ммоль/л серед пацієнтів, які не приймали статин, приймали менш потужний, рівносильний та потужніший статин на початковому рівні відповідно. Аналогічно спостерігалися відмінності середнього систолічного артеріального тиску (АТ) на рівні 5,4; 6,2; 3,3 і 1,8 мм рт. ст. серед пацієнтів, які приймали 0, 1, 2 або 3 препарати, що знижують АТ. Серед пацієнтів, які приймали потужніші статини на початковому етапі, не було суттєвої різниці в рівні холестерину ЛПНЩ, але були переваги щодо рівнів АТ та прихильності до прийому ацетилсаліцилової кислоти. Подібні результати спостерігалися серед пацієнтів, які на початку приймали 3 препарати, що знижують АТ. Таким чином, перехід на стратегію, що базується на полікомпонентному препараті, привів до очікуваного зниження відносного ризику серцево-судинних захворювань у широкому діапазоні звичайних методів лікування, які призначають (антитромбоцитарна, гіпотензивна терапія та статинотерапія). Отже, серцево-судинні комбіновані таблетки з фіксованою дозою, або поліпіли, можуть допомогти подолати поширену відсутність доступу та прихильності пацієнтів до перевірених ліків.

Найґрунтовніший, на мій погляд, мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень комбінованої терапії фіксованими дозами препаратів, що включала принаймні один гіпотензивний і один ліпідознижувальний компонент, у порівнянні зі звичайним лікуванням, плацебо або порівняльним препаратом для будь-якої тривалості лікування у дорослих 18 років або старших, без обмежень щодо наявності чи відсутності раніше існуючого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ), було представлено в Кокранівському огляді *E. Bagiru et al. «Комбінована терапія фіксованими дозами при атеросклеротичному серцево-судинному захворюванні»*. Цілями цього мета-аналізу було визначити вплив комбінованої терапії фіксованими дозами лікарських засобів на:

- смертність від усіх причин;
- смертельні та нелетальні явища АСССЗ;
- побічні явища;
- кров'яний тиск;
- ліпіди;
- прихильність пацієнтів до лікування;
- частоту припинення лікування;
- якість життя, пов'язану зі здоров'ям;
- витрати на комбіновану терапію фіксованими дозами.

Первинними критичними точками оцінки результатів були:

- **клінічні результати**, включаючи смертність (від серцево-судинних та всіх причин); нефатальні кінцеві точки АСССЗ, такі як інфаркт міокарда (ІМ), аортокоронарне шунтування (АКШ), черешчкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА), стенокардія або ангіографічно визначена ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА), каротидна ендартеректомія або захворювання периферичних артерій (ЗПА);
- **побічні явища**, визначені дослідниками, включаючи частку учасників, які відчували специфічні симптоми, в тому числі міалгії, кашель, підвищення рівня печінкових ферментів, подразнення шлунка або диспепсію.

Вторинними критичними точками оцінки результатів були:

- систолічний та діастолічний АТ;
- загальний холестерин та холестерин ЛПНЩ;
- прихильність пацієнтів до лікування;
- коефіцієнти припинення;
- якість життя, пов'язана зі здоров'ям (вимірювалася за будь-якою перевіреною та скоригованою шкалою якості життя);
- вартість комбінованої терапії фіксованими дозами.

Коли проаналізували загальну (ЗС), серцево-судинну смертність (ССС) і серцево-судинні ускладнення (ССУ), то виявилось, що поліпіли позитивно впливають не лише на ЗС та ССС, а й на ССУ, причому окремо аналізували вплив первинної та вторинної профілактики на пацієнтів із відсутнім і наявним АСССЗ. У переважній більшості досліджень це було особливо виразно саме у вторинній профілактиці ССС та ССУ. Загалом поліпіли мали переваги, порівняно з окремими препаратами. За рахунок чого? Звичайно, за рахунок достовірного позитивного впливу на вторинні точки: систолічний та діастолічний АТ, загальний холестерин та холестерин ЛПНЩ, а також прихильність пацієнтів до лікування. Щодо останньої, то комплаєнтність хворих до лікування при засто-

суванні поліпілів оцінювалася не в порівнянні з плацебо, а в порівнянні з комбінованою терапією окремими препаратами. Звертаю Вашу увагу, що прихильність пацієнтів до лікування була достовірно вищою при прийомі поліпілів. Тобто, ми можемо констатувати, що це було пов'язано із зручністю отримання комбінованої терапії у формі однієї таблетки – поліпілу. Отже, головний результат, отриманий в цьому мета-аналізі – це зростання комплаєнтності пацієнтів до лікування. Це підтверджує і зростання кількості побічних ефектів при прийомі поліпілів, що говорить про те, що хворі дійсно отримували комбіновану терапію комплексом препаратів. Частота побічних ефектів була достовірно вищою в групі поліпілів, це може свідчити тільки про одне – про їх прийом. Причому частота побічних ефектів і взагалі, і при вторинній профілактиці, була більшою. При проведенні первинної та вторинної профілактики аналізувалися всі побічні ефекти (1, 2, 3, 4, 5, 6 побічних ефектів і більше). Наприклад, при вторинній профілактиці застосовували 3 препарати, тому аналізували 6 побічних ефектів, і їх було більше при застосуванні поліпілів. Щодо міалгії, як симптому непереносимості статинів, то не може бути такої глобальної різниці у частоті її виникнення при застосуванні окремих препаратів у складі комбінованої терапії і поліпілів. Це свідчить лише про найголовніше – хворі приймали поліпіли! Отже, концепція поліпіл підвищує прихильність пацієнтів до лікування, про що свідчить збільшення частоти всіх побічних ефектів (міалгії, підвищення рівня печінкових ферментів, кашель, диспепсія, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, кровотечі тощо).

У публікаціях 2021 року щодо доцільності застосування поліпіл відслідковується дві тенденції.

Перша тенденція – це **клінічна ефективність** комбінованої терапії з фіксованою дозою, також відомої як поліпіл. Вважають, що вона залишається недостатньо використаною в клінічній практиці, незважаючи на наявність доказів рандомізованих контрольованих досліджень більш ніж два десятиліття, в яких було продемонстровано підвищену прихильність пацієнтів до багатокomпонентної терапії, покращений контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та меншу частоту серцево-судинних подій. Використовуючи дані різних клінічних випробувань та мета-аналізу, Уолд і Лоу стверджували, що застосування серцево-судинних поліпілів кожною людиною, старшою 55 років, може знизити захворюваність на ССЗ більш, ніж на 80 %. Завдяки подальшій підтримці поточних досліджень серцево-судинних ефектів концепція поліпіл може стати основою популяційних стратегій профілактики ССЗ. Також у медичній літературі за 2021 рік зустрічається дуже багато дискусій: застосовувати чи не застосовувати ацетилсаліцилову кислоту при первинній профілактиці ССЗ. Є прибічники того, що треба її включати і в первинну профілактику. Є й ті, які кажуть, що не доведено, не обов'язково. Але більшість вважає, що ацетилсаліцилову кислоту потрібно включати і в первинну профілактику ССЗ.

Друга тенденція – **економічна ефективність застосування поліпілів**, тобто економія коштів. У дослідженнях доведено, що незалежно від рівня доходів країни, вартість поліпіл дійсно є низькою, якщо враховувати не лише вартість всіх компонентів, які входять у її склад, а й ціну лікування інфарктів і інсультів, якщо їм не запобігати. Отже, застосування поліпілів – це справді економія грошей,

що особливо важливо для країн із низьким і середнім рівнями доходу, де за лікування в переважній більшості платить сам хворий. Для більшості людей, які отримують лікування, використання поліпілів має позитивний економічний ефект, доведений у дослідженнях.

У популяційному проспективному дослідженні, проведеному у Швейцарії у два етапи: перший у 2009–2012 рр. та другий у 2014–2017 рр., за участю 5038 та 4596 пацієнтів віком 40–80 років відповідно оцінювалася кількість осіб, які потребують та приймають поліпіл у м. Лозанна. В дослідження включалися пацієнти з високим ризиком ССЗ ($\geq 5\%$ за рівнянням SCORE для Швейцарії) та/або при наявності ССЗ. Учасники приймали чотири поліпіли:

- статин + будь-який гіпотензивний засіб з ацетилсаліциловою кислотою (А);
- статин + будь-який гіпотензивний засіб без ацетилсаліцилової кислоти (В);
- статин + блокатор кальцієвих каналів (С);
- статин + блокатор кальцієвих каналів + інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (D).

Резюме

Проблема приверженности к терапии и полифармация (полипил)

В. И. Целуйко

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

В статье проанализировано исследование целесообразности применения стратегии полипил (polypill) – комбинации препаратов в одной таблетке с фиксированной дозой – с целью как профилактики, так и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из многочисленных публикаций последних лет в зарубежной медицинской литературе, достоверно доказана клиническая и экономическая эффективность концепции полипил.

Ключевые слова: полипил (polypill), приверженность пациентов к лечению, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, смертность, первичная, вторичная профилактика, многокомпонентная терапия

Частота прийому поліпілів склала 20,6% (95% ДІ; 19,5–21,8) та 27,7% (26,5–29,1) відповідно під час першого та другого спостереження. Близько третини пацієнтів – 29,5% (95% ДІ; 26,7–32,3) та 30,4% (27,9–33,0) відповідно – приймали еквіваленти поліпілів. Попри те, що у цьому проспективному дослідженні понад 20–25% населення швейцарської громади мали право на отримання поліпілу, лише третина з них насправді приймала поліпіл, і ця частка з часом майже не змінювалася – за 5 років вона зросла лише приблизно на 8%.

Отже, будь-який поліпіл – це значно краще, ніж багатокомпонентна терапія окремими препаратами. Тобто, якщо зважати на результати швейцарського дослідження, то близько 50% кардіологічних хворих, які потребували лікування окремими лікарськими засобами у складі багатокомпонентної терапії, могли б отримувати поліпіли. Це було б економічно вигідно для всіх: і для хворих, і для держави.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Summary

The problem of adherence to therapy and polypharmacy (polypill)

V. Y. Tseluyko

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article analyzes research on the feasibility of using the polypill strategy – a combination of drugs in one pill with a fixed dose – for the purpose of both prevention and treatment of cardiovascular diseases. Based on numerous publications in recent years in foreign medical literature, the clinical and economic effectiveness of the concept of polypiles has been reliably proven.

Key words: polypill, patient adherence to treatment, cardiovascular diseases, complications, mortality, primary, secondary prevention, multicomponent therapy

UA-NP-TRIN-PUB-072022-015