

Новітня парадигма лікування і профілактики серцево-судинних захворювань із застосуванням стратегії полікапсул

П.П. Кравчун¹, І.Е. Кузнецов², І.П. Дунаєва¹

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²ТОВ «Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест», Київ, Україна

Анотація. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у світі, а тенденція до їх зростання зумовлена старінням населення. Країни з низьким і середнім рівнем доходу особливо постраждали від цього явища через недостатній контроль над впливом факторів ризику серцево-судинних захворювань. Одночасний прийом декількох лікарських засобів (поліпрагмазія) є поширеною проблемою, яка призводить до низької прихильності пацієнтів до лікування, особливо серед людей похилого віку. Застосування поліпіл (капсул, які містять кілька активних інгредієнтів) сприяє покращенню прихильності пацієнтів до лікування завдяки спрощеному режиму прийому та зменшенню кількості препаратів, які приймають одночасно. Ряд клінічних досліджень підтвердив ефективність стратегії поліпіл для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань, зокрема в зниженні ризику серцево-судинної смерті та покращенні прихильності до лікування. В Україні вперше поліпіли, виготовлені за технологією Multiple Unit Dosage Form, представлено компанією ТОВ НВФ «Мікрохім». Ця технологія забезпечує контроль якості, високу однорідність дозування та дозволяє уникнути фармацевтичної взаємодії інгредієнтів у готовій лікарській формі.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, фіксована дозована комбінація, поліпіл, полікапсула, Кловаск, Біс-Алітер, Тензокард, Роззор.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смертності у світі, адже 20,5 млн осіб щороку помирають від хвороб цієї групи. Лівова частка ССЗ пов'язана з атеросклеротичним серцево-судинним ураженням, а також із іншими істотними проявами ССЗ, такими як серцева недостатність (СН) і фібриляція передсердь [1, 6].

У поєднанні зі значними розбіжностями в показниках успішного коригування серцево-судинних (СС) факторів ризику не викликає сумніву, що їх адекватний контроль залишається одним із головних завдань глобальної системи охорони здоров'я. Оскільки ці фактори мають спільний патогенез, їх також об'єднує негативна роль щодо прогресування атеросклеротичного процесу. Можна стверджувати, що СС-фактори ризику являють собою окремі захворювання, які призводять до сукупного ураження серця та судинної системи, зрештою підвищуючи ризик таких руйнівних подій, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт або СС-смерть. З іншого боку, модифіковані СС-фактори ризику можуть призвести до погіршення стану окремих органів, наприклад пошкодження головного мозку, навіть в осіб молодого віку ще до встановлення діагнозу будь-якого ССЗ [8].

Відповідно до прогнозів світових експертів, протягом наступних кількох десятиліть глобальний тягар ССЗ значно зросте, головним чином через старіння населення [2]. Але у той час як медичні агенції країн з високим і вище середнього рівнями доходу повідомляють про тенденцію до зниження смертності від ССЗ, навпаки, підвищення смертності відмічають у країнах з рівнем доходу нижче середнього та низького рівня, де фіксують зростання смертності внаслідок ССЗ (59%) [14]. Одна з причин такого положення — наявність значних прогалин

між рекомендаціями клінічних настанов і повсякденною клінічною практикою [3–6].

Дорожні карти Всесвітньої федерації серця (World Heart Federation — WHF) спрямовані на покращення впровадження науково обґрунтованих втручань для зниження тягаря ССЗ і сприяння визначенню пріоритетів профілактики і терапії. Вони слугують моделями, які можна адаптувати або модифікувати на місцевому рівні та включити до національних планів дій з неінфекційних захворювань. Серія дорожніх карт WHF охоплює широкий спектр ССЗ, факторів ризику, а також стратегій профілактики та лікування [3, 4], які розроблені професійною командою експертів WHF з усього світу. Відповідно до World Heart Vision 2030: Driving Policy Change, WHF виступила з ініціативою оновити існуючі дорожні карти з метою зниження смертності та захворюваності на ССЗ на 30% до 2030 р. [5].

Згідно з актуальними даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, наразі 64% випадків смерті в Україні припадає на ССЗ. Щороку ССЗ забирають життя понад 450 тис. українців. Нашій країні, особливо у воєнний час, важливо зберегти кожне людське життя, тому необхідно працювати над посиленням політик, покликаних скорочувати поширеність поведінкових факторів ризику. Треба, щоб громадяни також були обізнаними та відповідальними у ставленні до свого здоров'я, а саме дотримувалися здорового способу життя, своєчасно консультувались із сімейним лікарем та неухильно виконували усі лікарські призначення [7]. Водночас, розглядаючи в поєднанні зі значними розбіжностями в показниках успішного коригування факторів ризику ССЗ, стає очевидним, що адекватний контроль СС-факторів ри-

зику залишається одним із головних завдань національної та глобальної систем охорони здоров'я. Дійсно, незважаючи на задокументовані переваги доступних методів лікування, світові показники адекватного контролю факторів ризику ССЗ ще досить далекі від задовільного рівня. Аналіз дослідження National Health and Nutrition Examination Survey показав, що протягом 2017–2018 рр. в США лише 43,7% пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) мали контрольований рівень артеріального тиску (АТ) [9]. У глобальному масштабі, згідно з аналізом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2023 р. цей показник становив лише 21% [10].

Вагому роль в існуючому негативному тренді відіграє поліпрагмазія — поширена проблема, особливо серед людей літнього віку, що призводить до незручностей при прийомі ліків пацієнтами, зниження ефективності фармакотерапії і розвитку побічних реакцій. Адже лікування ССЗ часто потребує одночасного застосування більше ніж одного лікарського засобу [11]. У той самий час визнано, що складні графіки призначення терапії, які включають прийом кількох препаратів у різний час протягом дня, є фактором, що зумовлює недотримання лікування серед пацієнтів похилого віку [11, 28], тобто відсутність прихильності до лікування. Комплаєнс визнається як свідома поведінка пацієнта, спрямована на виконання медичних рекомендацій та прийом ліків згідно з призначенням. Основні умови, які впливають на це, включають фактори, пов'язані з пацієнтом, причому деякі захворювання асоціюються з більшою прихильністю (наприклад цукровий діабет), інші — з низькою (наприклад депресія). Також зниження прихильності відбувається під впливом факторів, пов'язаних із лікуванням, коли пацієнту призначений великий перелік препаратів або частий прийом ліків та довготривале лікування як таке [14]. Тому за наявності потенційних перешкод у лікуванні та в ситуаціях, коли рекомендації щодо медикаментозної терапії з приводу ССЗ є занадто складними, або є докази поганої прихильності пацієнтів, рекомендується призначати фіксовані комбінації препаратів [8, 12].

Враховуючи роль поліпрагмазії як фактора, що призводить до низької прихильності до лікування, поєднання декількох фармакологічних агентів в одній «політаблетці» виявляється корисною стратегією для покращення прихильності, що поліпшує результати лікування та знижує економічний тягар ССЗ [14]. Комбінований препарат містить фіксовані дозування декількох діючих речовин — фіксована дозована комбінація (ФДК), це своєрідна поступова інновація, що являє собою поєднання ≥ 2 активних фармацевтичних агентів в одній лікарській формі. ФДК забезпечують перевагу комплемтарної дії комбінованої терапії, одночасно зменшуючи кількість таблеток і лікарських призначень (рецептів) [13].

Історично ФДК декількох кардіологічних препаратів у певних поєднаннях, застосування яких надавало переваги в лікуванні ССЗ та пов'язаних з ними вторинних ускладнень, які вдавалося модифікувати без значних побічних ефектів, отримали синонімічні визначення «політаблетка», «поліпіл» та «полікапсула» [19]. Оскільки не існує єдиного загальноприйнятого визначення терміну «поліпіл», спираючись на близькість визначень ФДК і поліпіл [13], їх загальне використання в якості систем доставки ліків, що містять кілька діючих речовин [44], суворе дотримання принципів біоеквівалентності ново-

створених інноваційних комбінованих ліків оригінальним препаратом, наявні літературні дані, зарубіжний та вітчизняний досвід, пропонується застосувати наступне визначення:

Поліпіл — лікарський засіб, зазвичай у формі капсули, в якому містяться декілька окремих мінітаблеток з різними діючими речовинами. Завдяки цьому кожен з компонентів зберігає притаманні йому фармакодинамічні властивості і параметри фармакокінетики. Крім того, усі активні фармацевтичні інгредієнти комбінованого препарату залишаються стабільними і не взаємодіють між собою протягом усього терміну придатності поліпіл [29, 30].

Технологія виробництва капсул, що містять мінітаблетки окремих діючих речовин, є інноваційною і має великий потенціал розвитку, оскільки дозволяє спростити процес виготовлення комбінованих лікарських засобів, зробити його гнучким і придатним для поєднання навіть несумісних фармакологічних агентів при створенні складних багатокомпонентних комбінацій із селективною доставкою діючих речовин у певні відділи шлунково-кишкового тракту [29].

Концепція поєднання декількох кардіологічних препаратів в одній лікарській формі — поліпілі — і розробка відповідних фармацевтичних технологій їх виробництва для профілактичних та терапевтичних цілей бере свій початок з 2001 р., коли ВООЗ разом з експертною групою Welcome Trust розпочали комплексний проєкт, спрямований на покращення прихильності, і визначили поліпрагмазію як основну проблему, яку необхідно розв'язати задля підвищення прихильності до лікування, особливо у пацієнтів літнього віку. Адже відсутність прихильності вважають прихованим фактором ризику. Так, аналіз ефективності первинної та вторинної профілактики ССЗ виявив, що 50 та 64% пацієнтів відповідно не дотримуються призначеного лікування [14, 15]. При проведенні міжнародного клінічного дослідження TIPS-3 (5713 учасників із 9 країн), пацієнти щоденно приймали по одній комбінованій таблетці, що містила 4 препарати: блокатор β -адренорецепторів, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), статин і ацетилсаліцилову кислоту, кожен з яких добре задокументований щодо своєї профілактичної ролі при ССЗ. Отримані результати свідчили про зниження ризику ССЗ на 75% при застосуванні зазначеної комбінації препаратів у пацієнтів із ССЗ [18, 53]. Базуючись на результатах низки рандомізованих клінічних досліджень, висунуто принцип, згідно з яким першому ІМ чи інсульту можна запобігти, використовуючи кумулятивні ефекти різних ліків у комбінації у формі однієї таблетки або політаблетки (полікапсули) [15].

Для покращення стану пацієнтів із високим ризиком ССЗ запропоновано ФДК, яка включала антигіпертензивний засіб, ацетилсаліцилову кислоту, гіполіпідемічний агент та іноді фолієву кислоту. Ніколас Уолд (Nicholas Wald) разом із колегою Малкольмом Лоу (Malcolm Law) запропонували 6 різних компонентів ліків у поліпіл, які включали ацетилсаліцилову кислоту, іАПФ, блокатор β -адренорецепторів, діуретик, фолієву кислоту та статин. Аналіз, проведений дослідниками, показав, що при застосуванні зазначеної стратегії відмічено зниження частоти ІМ та інсульту на $>80\%$ із прийнятим профілем безпеки при застосуванні поліпіл в осіб віком ≥ 55 років [11, 19].

Запропонована композиція поліпіл забезпечувала покращення функції тромбоцитів і зниження АТ, зумовила зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і гомоцистеїну в сироватці крові в межах оптимального біологічного діапазону у пацієнтів із ризиком ССЗ. Також висунуто припущення, що ця формула може знизити ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту на 46 і 63% відповідно. Таким чином, СС-поліпіли рекомендовані для коригування ключових факторів ризику ССЗ [11, 19].

Протягом наступних десятиліть, за результатами низки клінічних досліджень, продемонстровано, що положивна доза декількох антигіпертензивних інгредієнтів у ФДК дозволяє знизити підвищений АТ та інші фактори СС-ризиків з відносно меншими побічними ефектами порівняно з повною дозою лікарських засобів, що приймаються окремо [14, 20].

В останнє десятиріччя відмічається зростання інтересу до СС-поліпіл, як до альтернативного інструменту покращення результатів терапії у пацієнтів із ССЗ. У 2018 р. Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) надало клінічні рекомендації щодо введення СС-поліпіл у якості невід’ємної частини комплексної вторинної профілактики ССЗ [21]. У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) 2018 р. та оновлених рекомендаціях Американської асоціації серця (American Heart Association — АНА) щодо АГ у 2018 та 2020 р. також схвалено застосування СС-поліпіл у лікуванні ССЗ [22]. Слід зазначити, що поліпіли, які містять у складі фіксовані дози антигіпертензивних, гіполіпідемічних агентів та, за показаннями, ацетилсаліцилової кислоти, неодноразово згадуються в останніх рекомендаціях ESC 2024 р. [36, 38].

Перший СС-поліпіл розроблено у провідному міжнародному дослідницькому центрі Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) за участю компанії «Ferrer» (Іспанія), який нещодавно став доступний широкому загалу пацієнтів із ССЗ [23]. З огляду на певні медичні та економічні переваги, поліпільні ліки (таблетки або капсули) розглядають у якості альтернативи існуючим комплексним схемам лікування ССЗ з використанням набору монопрепаратів. Економічна ефективність і спрощене застосування поліпіл покращує прихильність до лікування, оскільки ці переваги відповідають очікуванням більшості пацієнтів [24]. Наявність лінійки зростаючих дозувань ФДК у формі поліпіл і спрощений алгоритм титрування дози робить їх безпечнішими для контролю АТ [25]. У багатьох клінічних дослідженнях повідомляли про застосування поліпіл як для первинної, так і для вторинної профілактики факторів ризику ССЗ [15, 19]. Окрім вищезазначеного, у країнах із середнім і низьким рівнем доходу стратегія поліпіл також дозволяє покращити стан хворих в умовах обмеженого доступу населення до кваліфікованої лікарської допомоги та труднощів у постачанні ліків в аптеки.

Залежно від спрямованості терапевтичних ефектів на окремі фактори ризику, пов’язані із ССЗ, поліпіли можуть бути багато- або одноцільовими. Отже, ФДК може бути спрямована проти комплексу основних факторів ризику ССЗ (багатоцільовий поліпіл) або контролювати лише один фактор ризику (одноцільовий поліпіл) [26]. Результати популяційних досліджень свідчать про статистично і клінічно значущі переваги як багато-, так і одноцільових поліпіл у профілактиці ССЗ [19, 27]. Нещодавно продемонстровано, що застосування поліпіл у формі желатинових

капсул, що містять декілька антигіпертензивних агентів і статин, дозволило досягти суттєвого зниження рівня ХС ЛПНЩ і систолічного АТ [25]. За останні кілька років розроблено ряд поліпільних композицій, призначених для вторинної профілактики ССЗ, які містять принаймні один антигіпертензивний агент, ліпідознижувальний препарат та ацетилсаліцилову кислоту (або без неї). Позначені поліпільні композиції вивчені в серії великих багатоцентрових клінічних досліджень, зареєстровані належним чином та виведені на фармацевтичний ринок [27].

У масштабному метааналізі, який охоплював 18 162 учасників досліджень HOPE-3 [20], PolyItran [41] і TIPS 3 [20], порівнювали час до виникнення комбінованого результату смерті від ССЗ, ІМ, інсульту або артеріальної ревазуляризації, стратифікуючи дані за наявністю або відсутністю ацетилсаліцилової кислоти у складі різних препаратів, які застосовували в первинній профілактиці [36]. Отримані результати свідчили про те, що після середнього спостереження протягом 5 років стратегія застосування поліпіл зумовлювала менше СС-подій (3,0 проти 4,9%; відношення ризиків (hazard ratio — HR) 0,62; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,53–0,73; $p < 0,001$), і це зниження було значущим незалежно від наявності у складі поліпіл ацетилсаліцилової кислоти [36]. Тим не менш, серед хворих, які застосовували ацетилсаліцилову кислоту, це зниження було більш вираженим, але супроводжувалося зростанням частоти шлунково-кишкових кровотеч ($p = 0,15$). У дослідженні VULCANO за участю дорослих пацієнтів з високим і дуже високим СС-ризиком без СС-подій, які отримували комбінацію іАПФ + статин + ацетилсаліцилова кислота (тестова група) та відповідну терапію монопрепаратами (референтна група) протягом 16 тиж., продемонстрована не менша терапевтична ефективність поліпільної форми та її перевага у зниженні рівня ХС ЛПНЩ за відсутності різниці в контролі АТ [42]. Результати метааналізу 11 досліджень з оцінки впливу поліпіл різного складу на рівень АТ, які охоплювали 17 042 особи, вказують на кращий контроль АТ за допомогою поліпіл порівняно зі звичайним лікуванням [43].

Нещодавно завершено одне з найвагоміших клінічних досліджень SECURE, яке проводили під керівництвом Центру серцево-судинних досліджень CNIC (Мадрид, Іспанія). Мета цього дослідження полягала в аналізі ефективності застосування стратегії поліпільних препаратів для покращення клінічних результатів вторинної профілактики ССЗ. Це рандомізоване плацебо-контрольоване відкрите дослідження, основною метою якого було вивчення стратегії застосування поліпіл у пацієнтів літнього віку з нещодавно перенесеним ІМ. У ході дослідження SECURE, яке підтримувалося державними та приватними підприємствами, було рандомізовано 2499 пацієнтів або віком ≥ 75 років, або ≥ 65 років за наявності ≥ 1 фактора ризику, які перенесли ІМ протягом попередніх 6 міс. Частка жінок становила 31%; АГ мали 78%, цукровий діабет — 57%, а історію тютюнопаління — 51% учасників. Первинною кінцевою точкою дослідження був комбінований результат СС-смерті, нелетального ІМ, нелетального ішемічного інсульту (ІІ) або термінова ревазуляризація. Ключовою вторинною кінцевою точкою була смерть від ССЗ, нефатальний ІМ або нелетальний ІІ. Більшість пацієнтів у цьому дослідженні з групи поліпіл (92%) отримували лікарську форму, яка включала ацетилсаліцилову кислоту, іАПФ та статин; пацієнти в обох групах ($> 90\%$) додатково прийма-

ли антиагреганти [45]. Під час спостереження протягом 36 міс первинний комплексний результат зафіксовано у 118 (9,5%) пацієнтів у групі поліпіл і 156 (12,7%) — у групі звичайного лікування (HR 0,76; 95% ДІ 0,60–0,96; $p < 0,001$ для не меншої ефективності; $p = 0,02$) (рис. 1).

Рисунок 1 СС-смерть, нефатальний ІМ, нефатальний ІІ або термінова коронарна ревазуляризація через 3 роки



Серед складових первинного результату СС-смерть відмічена у 48 (3,9%) пацієнтів у групі поліпіл і 71 (5,8%) — у групі звичайного лікування (HR 0,67; 95% ДІ 0,47–0,97). Ефекти лікування щодо первинного результату були подібними в попередньо визначених підгрупах за ознаками: країна, вік, стать, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок і попередня ревазуляризація.

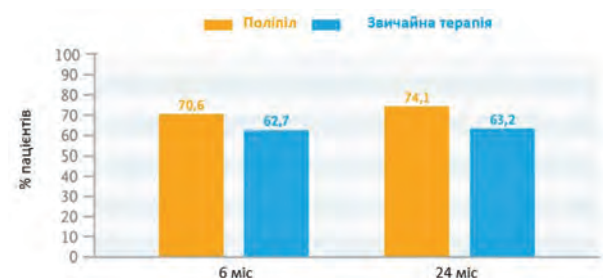
Ключову вторинну кінцеву точку зафіксовано у 101 (8,2%) пацієнта в групі поліпіл і 144 (11,7%) — у групі звичайного лікування (HR 0,70; 95% ДІ 0,54–0,90; $p = 0,005$) (рис. 2).

Рисунок 2 СС-смерть, нефатальний ІМ або нефатальний ІІ через 3 роки (вторинний результат)



Смертність від усіх причин була подібною в обох групах (HR 0,97; 95% ДІ 0,75–1,25), при цьому зниження смертності від ССЗ у групі поліпіл відмічали на тлі зростання частки не-СС-смерті (внаслідок онкологічних захворювань та інших причин). Високий рівень прихильності до лікування, який визначали через 24 міс. за власними оцінками, виявлено у більшій частки пацієнтів у групі поліпіл — 74% проти 63% у групі звичайного лікування (коефіцієнт ризику (risk ratio — RR) 1,17; 95% ДІ 1,10–1,25) (рис. 3).

Рисунок 3 Прихильність до лікування, за повідомленнями пацієнтів



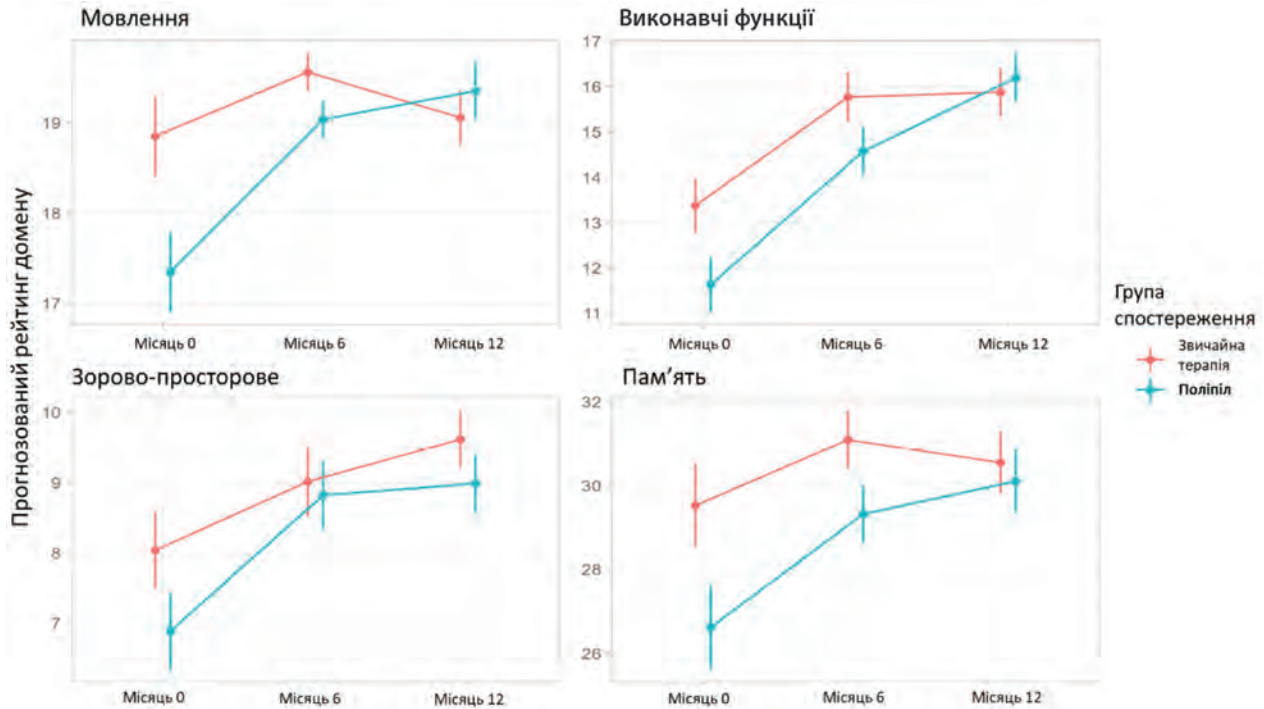
Таким чином, продемонстровано, що застосування поліпіл порівняно зі стандартним лікуванням дозволило суттєво знизити частоту серйозних ССЗ у пацієнтів, які раніше перенесли ІМ [14]. Наразі результати дослідження SECURE заповнюють прогалину в доказах і підтримують стратегію застосування поліпіл у вторинній профілактиці ССЗ [1, 2, 14, 45].

SMAART (мінімізація проявів інсульту шляхом додавання антиатеросклеротичних препаратів у звичайне лікування) — рандомізоване дослідження ІІ фази, в якому передусім оцінювали ефективність застосування поліпіл порівняно зі звичайним лікуванням для вторинної профілактики після нещодавнього ІІ. Учасники дослідження, які були рандомізовані до експериментальної групи, отримували 2 препарати поліпіл у формі капсул перорально 1 раз на добу протягом 12 міс. Капсула містила ацетилсаліцилову кислоту, статин, діуретик, іАПФ та блокатор β -адренорецепторів. Учасники групи звичайного лікування отримували стандартну вторинну профілактичну терапію. Порівнювали нахили траєкторії бальних оцінок у виконавчій, мовній, пам'ятній та зорово-просторовій когнітивних сферах і агрегованих когнітивних балів протягом 12 міс. за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. У дослідження включено 148 пацієнтів ($n = 74$ у кожній групі). Порівняно з групою звичайного лікування, нахили траєкторії когнітивних показників протягом 12 міс у пацієнтів групи поліпіл були крутішими на 2,02 од. (95% ДІ 0,52–3,53; $p = 0,009$) у виконавчій сфері, 1,88 од. (95% ДІ 0,42–3,34; $p = 0,012$) у мовній сфері, 2,60 (0,03–5,17; $p = 0,049$) у сфері пам'яті, 0,55 (–0,80–1,91; $p = 0,42$) в зорово-просторовій сфері, а загальна когнітивна продуктивність була крутішою на 6,87 од. (95% ДІ 1,44–12,30; $p = 0,013$) (рис. 4). Таким чином, у результаті застосування СС-полікапсул протягом 12 міс вдалося досягти помітного покращення показників когнітивної діяльності у пацієнтів, які перенесли інсульт [17].

В Україні вперше поліпіли у формі мінітаблеток у капсулі для лікування і профілактики ССЗ були представлені вітчизняною компанією-виробником ТОВ НВФ «Мікрохім». Загальною рисою цієї лінійки препаратів ТОВ НВФ «Мікрохім» є застосування технології MUDF (Multiple Unit Dosage Form) з використанням твердих желатинових капсул в якості носіїв мінітаблеток, які містять окремі діючі речовини. Цей підхід має певні переваги порівняно з фіксованими комбінаціями у формі багатокомпонентних таблеток, оскільки забезпечує кращу однорідність дозування та виключає фармацевтичну взаємодію діючих речовин у готовій лікарській формі. Підбір комплексу допоміжних речовин та параметрів процесу пресування мінітаблеток окремо для кожного активного інгредієнта, використання різних за властивостями плівкових покриттів для мінітаблеток і капсул дозволяє селективно керувати процесом абсорбції у шлунково-кишковому тракті кожної діючої речовини та відтворювати цільові фармакокінетичні профілі [50].

Концепція першого продукту в портфелі ТОВ НВФ «Мікрохім», що вироблений за технологією поліпіл, базувалася на добре відомій та доведеній багатьма клінічними дослідженнями ролі, яку відіграє антитромбоцитарна терапія у вторинній профілактиці низки ССЗ, починаючи з ІХС [31, 32] до інсульту [34] та захворювання периферичних артерій [35]. Різновид антитромбоцитарної терапії — подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) поєднує два антитромбоцитарних

Рисунок 4 Порівняння траєкторії когнітивних доменів між групами спостереження



препарати. Як правило, це ацетилсаліцилова кислота та інгібітор P2Y12-пуринергічних рецепторів, наприклад клопідогрель. ПАТТ спрямована на пригнічення активності та агрегації тромбоцитів, знижуючи ризик тромботичних подій [29, 33]. ПАТТ із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю у формі поліпіл вже посіла достойне місце в арсеналі клініцистів нашої країни. Фармацевтичною компанією ТОВ НВФ «Мікрохім» розроблений препарат Кловаск — фіксована комбінація, одна капсула якої містить 75 мг ацетилсаліцилової кислоти та 75 мг клопідогрелю (у формі клопідогрелю гідросульфату). Поява на ринку України препарату Кловаск дозволяє значно знизити ризик кровотеч у відповідних груп пацієнтів, відкриває широкі можливості для підвищення прихильності до лікування протягом тривалого часу за рахунок підвищення комплаєнтності [40] та доступної ціни [29].

Починаючи з 2018 р., рекомендації ESC включають окремі показання щодо призначення блокаторів β-адренорецепторів, в першу чергу при ІХС, особливо після ІМ. Якщо блокатори β-адренорецепторів при ІХС застосовують як антигіпертензивні, антиангінальні, антиаритмічні та прогнозомодифікуючі засоби, то іАПФ — як антигіпертензивні, такі, що попереджують ремоделювання серця та судин, а також сприяють покращенню загального прогнозу. Також для комбінації іАПФ + блокатор β-адренорецепторів продемонстрована переважача ефективність у лікуванні СН [48]. Крім того, в новітніх рекомендаціях ESC 2024 щодо лікування підвищеного АТ та АГ також підкреслюється необхідність поєднання блокаторів β-адренорецепторів з представником будь-якого іншого основного класу препаратів для зниження АТ, якщо у хворого наявні будь-які переконливі показання до їх застосування, наприклад стенокардія, перенесений ІМ в анамнезі, СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка або для поліпшення контролю частоти серцевих скорочень [38]. Тому вдалим та актуальним продовжен-

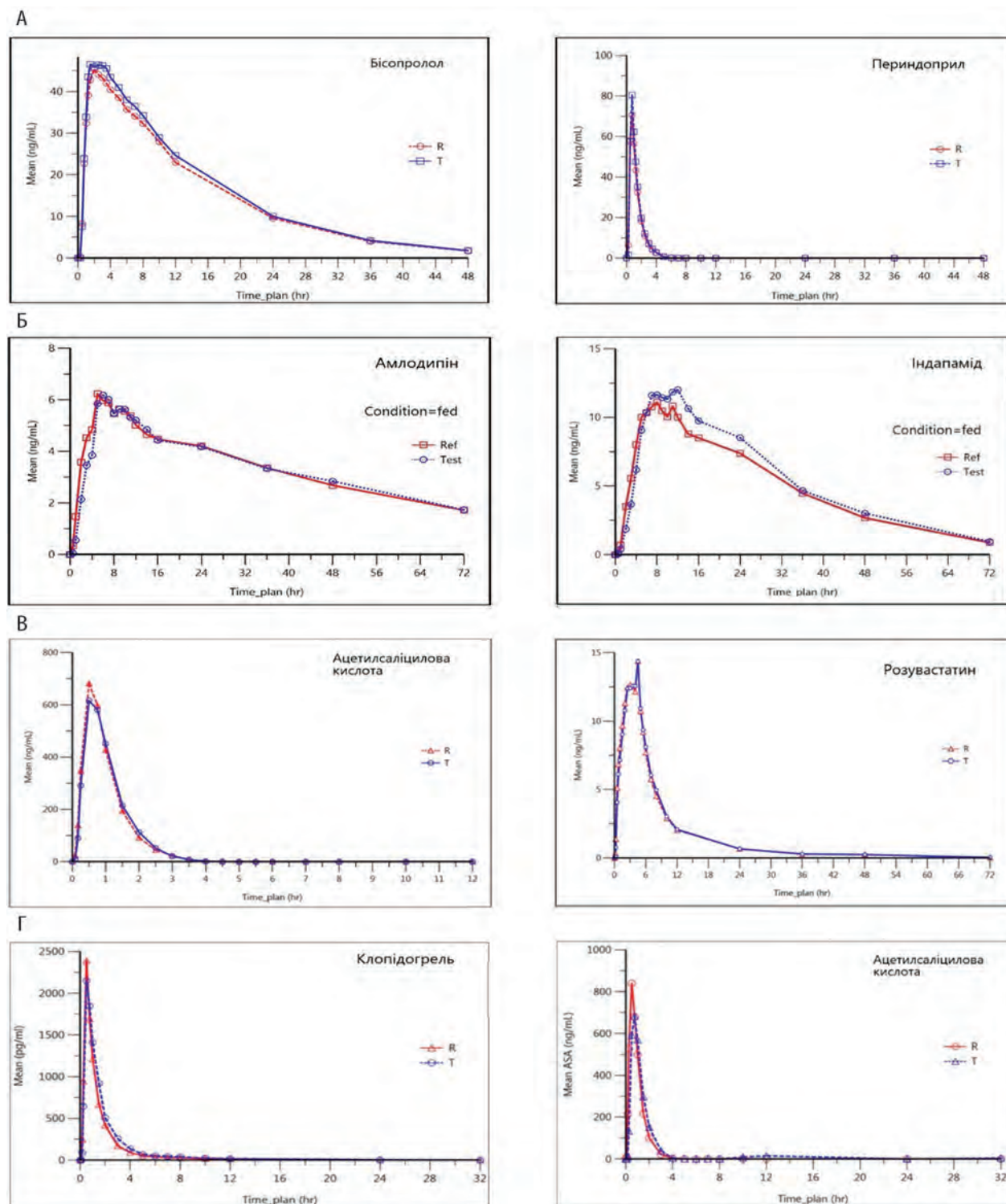
ням втілення інноваційної і високотехнологічної стратегії поліпіл в Україні слугує новинка, що вийшла у другій половині 2024 р., — препарат Біс-Алітер — перший поліпіл українського виробництва, що містить комбінацію периндоприлу та біспрололу у трьох дозуваннях: 4/5 мг, 8/5 мг та 8/10 мг [37].

Пацієнтам з АГ з низьким рівнем реніну додаткове зниження його рівня через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може бути некорисним. АГ з низьким рівнем реніну відмічають відносно часто і вважають, що вона уражує до 30% пацієнтів з есенціальною АГ [49]. Отже, спеціально для когорти пацієнтів з есенціальною АГ, яким не потрібний вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, створено лікарський засіб Тензокард — новинка також у формі поліпіл, одна капсула з модифікованим вивільненням якої містить 5 або 10 мг амлодипіну та 1,5 мг індапаміду пролонгованої дії.

На черзі ще один поліпіл від ТОВ НВФ «Мікрохім» — Роззор — препарат із групи гіполіпідемічних засобів, що містить комбінацію ацетилсаліцилової кислоти та розувастатину. Роззор призначений для вторинної профілактики СС-ускладнень у дорослих пацієнтів, стан яких адекватно контролюється при застосуванні розувастатину і ацетилсаліцилової кислоти у дозах, рівних таким, що входять до складу зазначеної комбінації.

Близька подібність фармакокінетичних профілів та еквівалентна біодоступність фіксованих комбінацій у формі мінітаблеток у капсулі виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім» при порівнянні з таблетованими формами оригінальних препаратів провідних світових фармацевтичних компаній продемонстрована в серії відкритих рандомізованих перехресних клінічних досліджень з оцінки біоеквівалентності. Ці дослідження виконані з дотриманням принципів Належної клінічної практики (Good clinical practice — GCP) відповідно до настанов та наказів МОЗ України, вимог Європейського Парламенту та Ради ЄС і ICH GCP (рис. 5) [51, 52].

Рисунок 5 Суміщені фармакокінетичні профілі діючих речовин (криві залежності середніх значень концентрації в плазмі крові добровольців від часу після одноразового прийому досліджуваних препаратів



А. Тестований препарат (Т) — Біс-Алітер, капсули тверді по 10 мг/8 мг (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна). 1 капсула містить 10 мг бісопрололу фуларату, що еквівалентно 8,49 мг бісопрололу, та 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну, що еквівалентно 6,68 мг периндоприлу. Референтний препарат (R) — Престилор® 10 мг/10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція). 1 таблетка містить 10 мг бісопрололу фуларату (що відповідає 8,49 мг бісопрололу) та 10 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 6,790 мг периндоприлу).

Б. Тестований препарат (Т) — Тензокард, капсули з модифікованим вивільненням тверді по 10 мг/1,5 мг (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна). Референтний препарат (R) — Арифам® 1,5 мг/10 мг, таблетки з модифікованим вивільненням по 1,5 мг/10 мг (Ле Лаборатуар Серв'є, Франція).

В. Тестований препарат (Т) — Роззор, капсули тверді по 75 мг/20 мг (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) в порівнянні з одночасним прийомом монопрепаратів (R) Крестор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія) та Тромбул, таблетки по 75 мг (Pfizer АВ, Швеція).

Г. Тестований препарат (Т) — Кловаск, капсули тверді по 75 мг/75 мг (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна). Референтний препарат (R) — Коплавікс®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг/75 мг (Санofi Вінтроп Індастріа, Франція) [51, 52].



Доведено в цих дослідженнях біоеквівалентність поліпільних препаратів виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім» всесвітньовідомим брендовим лікарським засобом свідчить про однакові ступінь та швидкість абсорбції активних фармацевтичних інгредієнтів у системний кровотік при прийомі порівнюваних препаратів та підтверджує їх терапевтичну еквівалентність.

Розглядаючи найближчі перспективи розвитку поліпільних форм, слід очікувати на розширення сфери їх медичного застосування в профілактиці та лікуванні найбільш поширених метаболічних захворювань. Цілоком можливо, що фармацевтична розробка таких комбінованих препаратів зіткнеться з необхідністю поєднання в готівій лікарській формі фармацевтично несумісних субстанцій. MUDF-технологія з використанням мінітаблеток у капсулі дозволяє вирішити це питання та забезпечити роздільне вивільнення несумісних фармацевтичних інгредієнтів у цільових відділах шлунково-кишкового тракту.

Подальший розвиток цього напрямку, вірогідно, буде пов'язаний із залученням 3D-друку [46]. Це дозволить варіювати розмір і геометрію складових компонентів MUDF-препаратів, підлаштовуючи дозування активних інгредієнтів та характеристики їх вивільнення з лікарської форми під конкретного пацієнта, що цілоком відповідає вимогам персоналізованого лікування та індивідуальної медицини [47]. Порівняно із сучасними фармацевтичними технологіями, впровадження 3D-друку, який дозволяє контролювати склад і структуру кожного вокселя, знаменує новий рівень прецизійного виготовлення персоналізованих ліків з керованим профілем абсорбції [16]. Такий підхід дозволить максимізувати фармакодинамічні ефекти комбінації діючих речовин на тлі утворення їх цільових фармакокінетичних профілів, тобто дасть змогу повною мірою реалізувати основну мету фармакотерапії.



Список використаної літератури

- World Heart Federation. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland.
- Chong B., Jayabaskaran J., Jauhari S.M. et al. (2024) Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 281. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281.
- Jeemon P., Séverin T., Amodeo C. et al. (2021) World Heart Federation Roadmap for Hypertension — A 2021 Update. *Glob. Heart*, 16(1): 63. DOI: 10.5334/gh.1066.
- Ray K.K., Ference B.A., Séverin T. et al. (2022) World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob. Heart*, 17(1): 75. DOI: 10.5334/gh.1154.
- The World Heart Federation, Severin T., Champagne B. et al. (2022) World Heart Vision 2030: Driving Policy Change. Geneva, Switzerland.
- Laranjo L., Lanas F., Sun M.C. et al. (2024) World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: 2023 Update. *Glob. Heart*, 19(1): 8. doi: 10.5334/gh.1278.
- www.ukrinform.ua/rubric-ato/3834086-sercevosudinni-zahvoruvanna-e-najposirenisou-pricinou-peredcasnoi-smerti-ukrainciv-eksperti.html.
- de Abreu-Silva E.O., Siepmann M., Siepmann T. (2024) Polypills in the Management of Cardiovascular Risk — A Perspective. *J. Clin. Med.*, 13: 5487.
- Muntner P., Hardy S.T., Fine L.J. et al. (2020) Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA*, 324: 1190–1200.
- WHO Newsroom-Fact Sheets—Detail—Hypertension. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension.
- Zgouro P., Katsamenis O.L., Moschakis T. et al. (2024) A floating 3D printed polypill formulation for the coadministration and sustained release of antihypertensive drugs. *Int. J. Pharm.*, 655: 124058. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124058.
- Pere P., Avezum A., Huffman M. et al. (2015) Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People With Atherosclerotic Vascular Disease: The World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Glob. Heart*, 10: 99–110.
- Dharmagadda S. (2023) Fixed-Dose Combinations: Innovations and Research. In: P.P. Singh (Eds.) *Recent Advances in Pharmaceutical Innovation and Research*. Springer, Singapore.
- Di Fusco S.A., Aquilani S., Spinelli A. et al. (2023) The polypill strategy in cardiovascular disease prevention: It's time for its implementation. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 79: 37–40.
- Birla S., Angural A., Madathumchali A. et al. (2023) Redefining the polypill: pros and cons in cardiovascular precision medicine. *Front. Pharmacol.*, 14: 1268119.
- Hu J., Wan J., Xi J. et al. (2024) AI-driven design of customized 3D-printed multi-layer capsules with controlled drug release profiles for personalized medicine. *Int. J. Pharm.*, 656: 124114. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124114.
- Sarfo F.S., Adu-Gyamfi R., Opere-Addo P.A. et al. (2024) Effect of a Cardiovascular Polypill on Poststroke Cognition Among Ghanaians: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J. Am. Heart Assoc.*, 13(15): e034346.
- Yusuf S., Joseph P., Dans A. et al.; International Polycap Study 3 Investigators (2021) Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.*, 384(3): 216–228. doi: 10.1056/NEJMoa2028220.
- Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28; 326(7404): 1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419.
- Yusuf S., Attaran A., Bosch J. et al. (2014) Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur. Heart J.*, 35(6): 353–364.
- Ibanez B., Castellano J.M., Fuster V. (2019) Polypill strategy at the heart of cardiovascular secondary prevention. *Heart*, 105(1): 9–10.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6): e13–e115.
- Fuster V., Gambús F., Patriciello A. et al. (2017) The polypill approach — An innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 18(1): 10. doi: 10.1186/s40360-016-0102-9.
- Gnanenthiran S.R., Tan I., Atkins E.R. et al. (2023) Transforming blood pressure control in primary care through a novel remote decision support strategy based on wearable blood pressure monitoring: The NEXTGEN-BP randomized trial protocol. *Am. Heart J.*, 265: 50–58. doi: 10.1016/j.ahj.2023.07.005.
- Muñoz D., Uzoiye P., Reynolds C. et al. (2019) Polypill for Cardiovascular Disease Prevention in an Underserved Population. *N. Engl. J. Med.*, 381(12): 1114–1123. doi: 10.1056/NEJMoa1815359.
- Sukonthasarn A., Chia Y.C., Wang J.G. et al. (2021) The feasibility of polypill for cardiovascular disease prevention in Asian Population. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 23(3): 545–555. doi: 10.1111/jch.14075.
- Patel A., Ojji D., de Silva H.A. et al. (2022) Polypills for the prevention of cardiovascular disease: a framework for wider use. *Nat. Med.*, 28(2): 226–229.
- Hummler H., Page S., Stillhart C. et al. (2024) Esophageal transit of solid oral dosage forms — impact of different surface materials characterized in vitro and in vivo by MRI in healthy volunteers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 203: 106926.
- Кравчун П.П., Дунаєва І.П. (2024) Сучасні підходи до подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. *Укр. мед. часопис*, 2(160): umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2024/04/5422.pdf.
- Bellini M., Walther M., Bodmeier R. (2019) Evaluation of manufacturing process parameters causing multilayer tablets delamination. *Int. J. Pharm.*, 570: 118607.
- Arockiam S., Staniforth B., Kepreotis S. et al. (2023) A Contemporary Review of Antiplatelet Therapies in Current Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(13): 11132.
- Amarenco P., Denison H., Evans S.R. et al. (2020) Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke A J. Cereb. Circ.*, 51: 3504–3513.

33. Virk G.S., Sharma A., Khan M.R. et al. (2023) The Effectiveness of Polypill for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 15(10): e47032. doi: 10.7759/cureus.47032.
34. Bonaca M.P., Scirica B.M., Creager M.A. et al. (2013) Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: Results from TRA2° P-TIMI 50. *Circulation*, 127: 1522–1529.
35. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J. et al. (2016) Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year after Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 315: 1735–1749.
36. Joseph P., Roshandel G., Gao P. et al. (2021) Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*, 398: 1133–1146.
37. Кравчун П.П. (2024) Новітні європейські рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд коментарів від провідних експертів. *Здоров'я України*, 4(95).
38. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M. et al.; ESC Scientific Document Group (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur. Heart J.*, 45(38): 3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
39. Liuzzo G., Patrono C. (2024) A SECURE polypill as a strategy at the heart of secondary prevention. *Eur. Heart J.*, 43(43): 4534–4535. doi: 10.1093/eurheartj/ehac518.
40. Penson P.E., Banach M. (2024) Reaping the rewards of a simplified dosing regimen. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, pvae073. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae073.
41. Roshandel G., Ghoshnia M., Poustchi H. et al. (2019) Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): A pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*, 394: 672–683.
42. Mostaza J.M., Suárez-Fernández C., Cosín-Sales J. et al.; VULCANO Investigators (2022) Safety and efficacy of a cardiovascular polypill in people at high and very high risk without a previous cardiovascular event: The international VULCANO randomised clinical trial. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 22: 560.
43. Omrani H., Bahremand M., Keshavarzi F. et al. (2023) Correlation of polypill and blood pressure level: A systematic review of clinical trials. *J. Educ. Health Promot.*, 12: 171.
44. Pravin S., Sudhir A. (2018) Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. *Biomed. Pharmacother.*, 107: 146–154.
45. Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L. et al.; SECURE Investigators (2022) Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N. Engl. J. Med.*, 387(11): 967–977.
46. Ragelle H., Rahimian S., Guzzi E.A. et al. (2021) Additive manufacturing in drug delivery: Innovative drug product design and opportunities for industrial application. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 178: 113990. doi: 10.1016/j.addr.2021.113990.
47. Skylar-Scott M.A., Uzel S.G.M., Nam L.L. et al. (2019) Biomanufacturing of organ-specific tissues with high cellular density and embedded vascular channels. *Sci. Adv.*, 5(9): eaaw2459. doi: 10.1126/sciadv.aaw2459.
48. Сиренко Ю.М. (2024) Фіксовані комбінації препаратів — основа сучасної антигіпертензивної терапії. *Арт. гіперт. серцево-судинні захвор.*, 17(3): 5–6.
49. Mohd H., Rao N.G., Avanapu S. et al. (2013) Impact of capsules as a carrier for multiple unit drug delivery and the importance of HPMC capsules. *Res. J. Pharm. Technol.*, 6: 34–43.
50. Настанова 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Київ, МОЗ України.
51. Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 (зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2017 р. № 1169).
52. Joseph P., Pais P., Dans A.L. et al.; TIPS-3 Investigators (2018) The International Polycap Study-3 (TIPS-3): Design, baseline characteristics and challenges in conduct. *Am. Heart J.*, 206: 72–79. doi: 10.1016/j.ahj.2018.07.012.

The modern paradigm in the treatment and prevention of cardiovascular diseases using the polycapsule strategy

P.P. Kravchun¹, I.E. Kuznetsov², I.P. Dunaieva¹

¹Kharkiv national medical university, Kharkiv, Ukraine

²LLC «Pharmbiotest», Kyiv, Ukraine

Abstract. Cardiovascular diseases the leading cause of death worldwide, and the trend is increasing due to the aging population. Low- and middle-income countries are particularly affected by this phenomenon due to insufficient control over risk factors. Taking multiple medications at the same time (polypharmacy) is a common problem that leads to low patient adherence to treatment, especially among the elderly. The use of polypills (capsules containing several active ingredients) helps to improve patient adherence to treatment due to a simplified dosing regimen and a reduction in the number of medications required. A number of clinical studies have confirmed the effectiveness of the polypill strategy for the treatment and prevention of cardiovascular diseases, particularly in reducing the risk of cardiovascular death and improving adherence to treatment. In Ukraine, polypills manufactured using Multiple Unit Dosage Form technology were first introduced by pharmaceutical company Microkhim. This technology provides high dosage uniformity and allows avoiding the pharmaceutical interaction of ingredients in the finished dosage form.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, fixed dose combination, polypill, polycapsule, Klovask, Bis-Aliter, Tenzocard, Rozzor.

Інформація про авторів:

Кравчун Павло Павлович — доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0001-7671-1077. E-mail: pp.kravchun@knmu.edu.ua

Кузнецов Ігор Ернестович — доктор біологічних наук, професор, заступник директора з розвитку ТОВ «КДЦ «Фармбіотест», Київ, Україна. orcid.org/0000-0003-1157-5128

Дунаєва Інна Павлівна — заслужена лікарка України, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0003-3061-3230

Information about the authors:

Kravchun Pavlo P. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-7671-1077. E-mail: pp.kravchun@knmu.edu.ua

Kuznetsov Igor E. — Doctor of Biological Sciences, Professor, Deputy Director for Development of LLC «KDC «Pharmbiotest», Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-1157-5128

Dunaeva Inna P. — Honored Doctor of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-3061-3230

Надійшла до редакції/Received: 10.12.2024

Прийнято до друку/Accepted: 13.12.2024