

## **Возможности 4-компонентной терапии в защите почек: результаты исследования «УНИКУМ»**

*Д.Д. Иванов, Л.Г. Грачева, Ю.В. Калантаренко, И.Л. Кучма, Е.Н. Масленкова,  
С.А. Ротова, Е.И. Таран, Е.В. Томина, Н.В. Фядина*

### **Введение**

Клинический опыт оценки эффективности многокомпонентных режимов при назначении медикаментозной терапии известен в основном у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, в одном из последних рандомизированных плацебо-контролируемых исследований представлены результаты 3-месячного применения политаблетки, состоящей из 10 мг лизиноприла, 12,5 мг гидрохлортиазида, 75 мг аспирина и 20 мг симвастатина у 378 лиц высокого сердечно-сосудистого риска [1]. К моменту окончания исследования было достигнуто снижение систолического АД на 9,9 мм рт. ст., липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 0,8 ммоль/л. Побочные эффекты наблюдали у 58% принимавших политаблетку против 42% в группе плацебо. При этом 23% принимавших политаблетку прервали лечение против 18% группы плацебо. По мнению авторов, если бы пациенты оставались на 4-компонентной схеме лечения длительное время, то это позволило бы достичь 60% уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта. Такие исследования представляют интерес для врачей прежде всего тем, что основными причинами смерти у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) являются именно сердечно-сосудистые события.

В 2006 году на конференции, посвященной ХБП как глобальной проблеме, KDIGO представлено исследование T.A. Gaziano [2], содержащее анализ эффективности фиксированных комбинаций в профилактике сердечно-сосудистых событий. Были использованы сочетание аспирина, статина, блокатора кальциевых каналов (БКК) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) для первичной профилактики и та же комбинация с заменой БКК на бета-блокатор для вторичной профилактики. Авторы показали, что 10-летний риск сердечно-сосудистых событий снижается на 25-5% в зависимости от экономического региона проживания пациентов. Успехи в применении фиксированных комбинаций в одной таблетке (2 антигипертензивных препарата, статин и аспирин) побудили к планированию ряда исследований, в частности, среди коренных и некоренных народов, этнических групп, где экономическая целесообразность диктует приоритетное использование такого подхода [3].

Пожалуй, одним из наиболее известных является 4-летнее наблюдение клиники Бергамо (Италия), где в проекте RemissionClinic была использована схема назначения рамиприла в дозе 5—10 мг/сут, лосартана 50—100 мг/сут, верапамила 80—120 мг/сут и аторвастатина 10—20 мг/сут [4, 5]. Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в защите почек от быстрого прогрессирования до конечной стадии хронической почечной недостаточности в сочетании с гиполипидемической терапией и модификацией образа жизни позволила добиться достоверного замедления прогрессирования ХБП. Уникальность этого опыта состоит в 4-компонентной схеме лечения (мультикомпонентная стратегия), в то время как двойная блокада РАС комбинацией ИАПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) либо БРА/прямой ингибитор ренина хорошо известна и давно успешно применяется на практике. В настоящем исследовании использована идея RemissionClinic для медикаментозной терапии строго определенным сочетанием препаратов у пациентов высокого риска с «мягкой» артериальной гипертензией.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности терапии 4-компонентной комбинацией препаратов в снижении АД, уменьшении микроальбуминурии и улучшении липидного профиля под контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с хронической болезнью почек.

### **Материалы и методы**

Открытое проспективное многоцентровое пилотное когортное сравнительное исследование «УНИКУМ» («Наш украинский выбор — Ирбетан (ирбесартан), Небивал (небиволол), Магникор (ацетилсалициловая кислота), Ливостор (аторвастатин) — у пациентов с хронической болезнью почек») проведено с участием 42 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет ( $58 \pm 8$ ). Перед включением пациента в исследование получали его информированное согласие. Материалы исследования представлены 5 медицинскими учреждениями Украины.

Критериями включения явилось наличие артериальной гипертензии (АГ) 1-й степени (АД 140—159/90–99 мм рт.ст.) при сопутствующей хронической болезни почек 1-й — 3а стадии (СКФ 45–90 мл/мин), проявляющейся микроальбуминурией и снижением СКФ, при сопутствующем нарушении липидного спектра крови. Допускалось наличие компенсированного сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, ИБС при СН I–II (NYHA). Критериями исключения явились: АГ 2–3-й степени, АГ 3-й стадии, СН III–IV (NYHA). Расчетную СКФ получали, используя формулу GFR-EPI для ожидаемого клиренса креатинина более 60 мл/мин и MDRD — менее 60 мл/мин. Длительность назначения фиксированной комбинации препаратов составила 3 месяца. За конечные точки принято целевое АД менее 130/80 мм рт. ст., снижение/ликвидация микропротеинурии, уменьшение индекса атерогенности на 1,0 и снижение ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, сохранение СКФ в диапазоне 75–110 мл/мин.

Лабораторные исследования по определению креатинина крови методом Jaffe, микроальбуминурии количественным методом и липидограммы выполнили в сертифицированной лаборатории «Дила». Статистическая обработка результатов исследования проведена в он-лайн режиме веб-страницы Creative Research Systems calculator of statistical significance [6]. Microsoft Power Point 2010 и Microsoft Excel были использованы для сбора и анализа полученных результатов. Расчет СКФ проводился по формуле GFR-EPI он-лайн версии на сайте [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua).

Хронологичность проведения исследования представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Хронологичность исследования**

	Визиты						
	-7-й день	0-й день	15-й день	30-й день	35-й день	60-й день	90-й день
Объем исследований	Контроль АД, КК, МА, липидограмма			Контроль АД, КК		Контроль АД, КК	Контроль АД, КК, МА, липидограмма
Назначения		Добровольное информированное согласие, назначение 4 препаратов	Коррекция дозы АГ-препаратов по АД		Коррекция дозы АГ-препаратов и статина		

**Примечания:** КК — креатинин крови; МА — микроальбуминурия; АД — артериальное давление.

Первоначально для исследования методом случайных цифр было отобрано 50 пациентов, находящихся на лечении одним (27 человек, 54%) либо двумя (23 пациента, 46%) антигипертензивными препаратами (ИАПФ, БРА, блокатор кальциевых каналов, бета-блокатор) с достигнутым АД  $144 \pm 5/92 \pm 2$  мм рт.ст. При этом у 32 пациентов (64%) уже была использована терапия ИАПФ или БРА, 7 больных (14%) получали терапию статинами, 24 человека (48%) — сахароснижающими пероральными

препаратами в связи с документированным ранее сахарным диабетом 2-го типа. В исследование были включены пациенты с хорошо компенсированными уровнями гликемии, 12 больных (24%) принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сутки, один пациент (2%) — клопидогрель 75 мг/сут.

В течение недели пациентов переводили на 4-компонентную схему, включающую ирбесартан (Ирбетан) 150–300 мг/сут, небиволол (Небивал) 2,5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (Магникор) 75 мг/сут и аторвастатин (Ливостор) 20–40 мг/сут. Эти пациенты в количестве 42 человек составили группу сравнения после 3-месячного курса лечения, 8 больных по разным причинам выбыли из исследования. На 15-й и 35-й дни лечения проводили коррекцию антигипертензивной терапии методом титрации дозы ирбесартана и/или небиволола. Кроме того, пациентам настоятельно было рекомендовано снизить массу тела (при ее избыточном характере), уменьшить в пищевом рационе содержание соли, отказаться от курения и увеличить аэробные нагрузки.

### Результаты и их обсуждение

Данные сравнительного анализа по конечным точкам представлены в табл. 2. В результате использования 4-компонентной комбинации препаратов было достигнуто снижение АД с  $144 \pm 5/92 \pm 2$  мм рт.ст. до  $135 \pm 4/84 \pm 2$  мм рт.ст. ( $t=1,71$ ,  $P=0,90$  для систолического АД и  $t=2,83$ ,  $P<0,01$  для диастолического АД). При сравнении количества пациентов, у которых артериальное давление достигло целевого уровня менее 130/80 мм рт.ст., получены достоверные отличия с вероятностью более 99% (табл. 2). Приведенные данные свидетельствуют об эффективности комбинации «ирбесартан — небиволол — ацетилсалициловая кислота» в достижении целевых уровней АД. При этом диуретическая терапия в виде эпизодического назначения петлевых диуретиков была использована у 6 (14%) пациентов.

Уровень микроальбуминурии до назначения 4-компонентной схемы лечения составил  $116 \pm 24$  мг/л, после лечения —  $37 \pm 8$  мг/л ( $t=3,12$ ,  $P<0,01$ ). Количество пациентов с нормоальбуминурией к концу исследования увеличилось с 52 до 88% ( $P<0,01$ ) (табл. 2). Очевидно, нормализация АД сыграла основную роль в уменьшении гиперфльтрации и способствовала снижению/ликвидации микропротеинурии.

Таблица 2. Динамика показателей в сравниваемых группах по результатам лечения

Показатель	До лечения		После лечения		t	P
	n	%	n	%		
АД < 130/80	14	33	31	74	2,76	< 0,01
Нормоальбуминурия	22	52	37	88	3,02	< 0,01
ЛПНП < 1,8 ммоль/л	4	10	36	86	4,72	< 0,001
Индекс атерогенности < 3,5	6	14	39	93	5,36	< 0,001
СКФ 75–110 мл/мин	22	46	35	83	1,33	Н/д

Примечание: н/д — недостоверно.

Наиболее впечатляющими стали результаты коррекции липидограммы на фоне титрования аторвастатина в 4-компонентной лечебной комбинации препаратов. Уровень ЛПНП снизился с  $2,3 \pm 0,1$  ммоль/л до  $1,7 \pm 0,1$  ммоль/л ( $t=4,24$ ,  $P<0,001$ ), а индекс атерогенности — с  $5,4 \pm 0,3$  до  $3,3 \pm 0,1$  ( $t=6,64$ ,  $P<0,001$ ). При этом, как следует из приведенных в табл. 2 данных, количество больных с достигнутым нормальным уровнем ЛПНП и индексом атерогенности достоверно увеличилось ( $P<0,001$ ). Безусловно, это достигнуто в результате использования титрованной дозы у всех больных, что не выполнялось у пациентов до вхождения в исследование, а также более строгого контроля модификации стиля жизни. Следует подчеркнуть, что рекомендации по лечению дислипидемий (2011) [7] нацеливают на достижение целевых значений

ЛПНП для всех пациентов с СД 2-го типа и ХБП (при СКФ менее 60 мл/мин) как категорий очень высокого риска с помощью агрессивной тактики гиполипидемической терапии.

СКФ также имела однонаправленную тенденцию к улучшению, вместе с тем достоверных отличий по количеству пациентов с сохранением функции почек не получено (табл. 2). Очевидно, это обусловлено короткими сроками исследования и влиянием дополнительных неучтенных факторов. СКФ увеличилась в целом по группе с  $79 \pm 11$  мл/мин до  $84 \pm 10$  мл/мин ( $t=0,80$ , н/д). У одного пациента в результате использованной схемы лечения отмечалось повышение креатинина крови и снижение СКФ менее 30 мл/мин, что послужило основанием для исключения его из исследования. В исследовании «УНИКУМ» использованы препараты одного производителя — Киевского витаминного завода. Нежелательных побочных действий, выходящих за рамки статистически достоверных отличий от представленных в инструкциях, не получено.

Современный протокол RemissionClinic [5] предполагает назначение рамиприла 5 мг (или другого ИАПФ в эквивалентной дозе), затем доза титруется до максимальной. Второй этап — назначение лосартана 50 мг (или другого БРА), титрование дозы до максимальной и целевого АД <120/80 мм рт. ст., не допуская снижения диастолического АД менее 60 мм рт. ст. Статин назначается всегда с антипротеинурической целью. Тиазидные или петлевые диуретики добавляются по необходимости. Антагонист альдостерона в небольшой дозе также может быть назначен с целью уменьшения протеинурии. Вторая линия антигипертензивных препаратов — бета-блокаторы (при ЧСС более 60 в 1 мин) или БКК. При этом авторы обращают внимание на целесообразность использования политаблеток, в особенности для экономически неразвитых стран.

Впервые возможность использования фиксированных комбинаций в единой таблетке была предложена S. Yusuf [8], а результаты довольно успешного исследования TIPS в снижении кардиальных рисков доложены в 2009 году [9, 10]. Вместе тем приоритетность политаблетки оспаривалась другими авторами [11].

Фактически в приведенном исследовании мы намеренно ушли от двойной блокады РАС ввиду ограниченности ее использования в амбулаторной практике. Обычно двойная блокада находит свое применение в нефрологических клиниках, где осуществляется жесткий контроль изменения СКФ, которая, как известно, может существенно снижаться (ONTARGET), в особенности у лиц старше 55 лет, имеющих сниженный функциональный резерв почек.

Еще на один аспект проведенного исследования хотелось бы обратить внимание. Использованные препараты производства ПАО «Киевский витаминный завод» являются генерическими, а стоимость курса предложенной комбинацией составляет около 280–300 грн/мес., годового — 3360–3600 грн/мес.

Именно на целесообразность фиксированных комбинаций с экономической точки зрения обращается особое внимание в последние годы. Так, университетом Queensland (Австралия) [12] были проанализированы клинические исследования до 2009 года с акцентом на фиксированные комбинации в профилактике сердечнососудистой патологии. Было продемонстрировано, что фиксированная комбинация трех антигипертензивных препаратов в половинной дозе в сочетании со статином представляет собой наиболее экономически обоснованную профилактическую терапию, стоимость которой не превышает 200 долларов США. При этом предполагается, что применяемые медикаменты являются генериками, а форма использования их — одна таблетка (polypill).

В представленном нами исследовании не было фиксированной комбинации в одной таблетке, очевидно, это дело будущего. Вместе с тем предпринята попытка строгого соблюдения приема препаратов в 4-компонентной схеме, хотя и с дозовыми вариациями. Нам представляется целесообразным поднять вопрос о создании фиксированных комбинаций и их включении в ближайшие производственные планы отечественных фармацевтических компаний.

Таким образом, нам представляется перспективной разработкой подхода с использованием фиксированной комбинации (возможно, политаблетки) для коррекции АД у пациентов группы высокого/очень высокого риска в амбулаторной практике.

### **Выводы**

1. 4-компонентная схема терапии демонстрирует высокую многонаправленную эффективность в снижении АД, улучшении показателей липидограммы, снижении микроальбуминурии и сохранении функции почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого/очень высокого риска.
2. Переносимость 4-компонентной схемы лечения позволяет рекомендовать представленную тактику терапии для дальнейшего исследования в амбулаторной практике.

Благодарности: автор и исследователи благодарны КВЗ за помощь в организации исследования «УНИКУМ».

### **Литература**

1. *PILL Collaborative Group. An international randomized placebo-controlled trial of four-component combination pill («polypill») in people with raised cardiovascular risk // PloSOne 2011. — DOI:10.1371/journal.pone0019857.*
2. *Gaziano T.A., Opie L.H., Weinstein M.C. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis//Lancet. — 2006. — 368. — 679–685.*
3. *Hueiming L., Patel A., Brown A et al. Rationale and design of the Kanyini guidelines adherence with the polypill (Kanyini-GAP) study: a randomized controlled trial of a polypill-based strategy amongst Indigenous and non indigenous people at high cardiovascular risk//BMC Public Health. — 2010. — 10. — 458.*
4. *Ruggenenti P. et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — 19. — 1213–1224.*
5. *The Remission Clinic approach to halt the progression of kidney disease / The Remission Clinic Task Force Clinical Research Center «Aldo e Cele Dacc?» // J. Nephrol. — 2011. — 24(03). — 274–281.*
6. <http://www.surveysystem.com/sscalc.htm>.
7. *Reiner Z, Catapano AL., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. — 2011. — 32(14). — 1769–1818.*
8. *Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease // Lancet. — July 2002. — 360 (9326). — 2-3. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09358-3. PMID12114031.*
9. *Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // Lancet. — 2009. — 373 (9672). — 1341–51. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60611-5. PMID 19339045.*
10. *The Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // Lancet. — 2009. — 373. — 1341–1351.*
11. [Www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61584-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61584-1/fulltext)
12. [Www.sph.uq.edu.au/docs/B0DCE/ACE-P/ACE-P\\_pam-phlet\\_3.pdf](http://www.sph.uq.edu.au/docs/B0DCE/ACE-P/ACE-P_pam-phlet_3.pdf)

*Д.Д. Іванов, Л.Г. Грачева, Ю.В. Калантаренко, І.Л.Кучма, О.М. Масленкова,  
С.О. Ротова, О.І. Таран, К.В. Томіна, Н.В. Фядина*

## **Можливості 4-компонентної терапії у захисті нирок:**

### **результати дослідження «УНІКУМ»**

Наведені результати першого в Україні досвіду проведення 4-компонентної терапії (блокатори рецепторів ангіотензину II, бета-блокатор, ацетилсаліцилова кислота, статин) — мультимодальної стратегії в рамках рандомізованого дослідження в пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Отримані вірогідні дані щодо зниження артеріального тиску, зменшення мікроальбумінурії та покращення ліпідного профілю при позитивній динаміці швидкості клубочкової фільтрації. У порівнянні з ефективністю фіксованої комбінації (політаблетки) оцінена доцільність продовження запропонованої тактики в пацієнтів з хронічною хворобою нирок і маркетингова можливість створення генеричної політаблетки в Україні.

**Ключові слова:** 4-компонентна терапія, УНІКУМ, фіксована комбінація, політаблетка, ефективність комбінованої терапії, ірбесартан, небіволол, ацетилсаліцилова кислота, аторвастатин, Ірбетан, Небівал, Магнікор, Лівостор.

*D.D. Ivanov, L.G. Gracheva, Yu.V. Kalantarenko, I.L. Kuchma, Ye.N. Maslenkova,  
S.A. Rotova, Ye.I. Taran, Ye.V. Tomina, N.V. Fyadina*

## **Spssibilities of 4-component therapy in renal protection:**

### **UNIKUM trial results**

There are given the results of first in Ukraine experience of 4-component therapy (angiotensin II receptor blockers, beta-blocker, acetylsalicylic acid, statin) — multimodal strategy under randomized study in patients with chronic renal disease. Convincing data on decrease of blood pressure, microalbuminuria and improvement of lipid profile at positive dynamics of glomerular filtrate rate are obtained. In comparison with efficacy of fixed combination (polypill) there was assessed advisability of this regimen in patients with chronic renal disease, asl well as marketing opportunity of generic polypill creation in Ukraine.

**Key words:** 4-component therapy, UNIKUM, fixed combination, polypill, efficiency of combined therapy, irbesartan, nebivolol, acetylsalicylic acid, atorvastatin, Irbetan, Nebival, Magnikor, Livostor.