

A.F.G. Cicero, F. Fogacci, Італія

Тривалий вплив потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів на контроль артеріального тиску, метаболічний профіль і клінічні події: результати дослідження Brisighella Heart Study

Контроль артеріального тиску (АТ) в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) є непростим завданням. Застосовуючи монотерапію чи навіть поєднання двох антигіпертензивних препаратів, досить рідко вдається досягти цільових значень АТ й утримувати їх упродовж тривалого часу. Найефективнішою стратегією на сьогодні вважають комбінацію трьох антигіпертензивних засобів. Найчастіше із цієї метою використовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні/тіазидоподібні діуретики. Утім, залишається відкритим питання, яка саме комбінація цих засобів є найбільш ефективною та безпечною.

Відповідь на нього дає дослідження Brisighella Heart Study, результати якого розглянуто нижче.

Згідно з результатами нещодавно опублікованого метааналізу, який об'єднав дані 48 рандомізованих клінічних досліджень і 344 716 пацієнтів, зниження систолічного АТ на 5 мм рт. ст. дає змогу зменшити ризик настання великих несприятливих кардіальних подій (Major Adverse Cardiac Events, МАСЕ) приблизно на 10%, незалежно від наявності серцево-судинних захворювань в анамнезі, а також у пацієнтів із нормальним або високим нормальним АТ [1].

Проте досягти нормальних показників АТ вдається далеко не завжди. Що вищий рівень АТ спостерігається до початку лікування, то важче досягти його зниження. І для досягнення оптимальних значень АТ зростає потреба в призначенні більшої кількості антигіпертензивних препаратів. Тому останні міжнародні настанови щодо лікування АГ рекомендують розпочинати лікування з прийому комбінованих антигіпертензивних препаратів в одній таблетці, що дає змогу покращити прихильність до лікування [4, 5].

Результати широкомасштабних клінічних досліджень підтверджують ефективність застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, що включає інгібітор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), антагоніст кальцію та діуретик. Нещодавній метааналіз восьми рандомізованих клінічних досліджень, у яких загалом узяли участь 20 451 пацієнт з АГ, підтвердив високу ефективність поєднання інгібіторів РААС і антагоністів кальцію щодо профілактики МАСЕ. При цьому отримані дані виявилися кращими порівняно з таким самим зниженням АТ за допомогою альтернативних терапевтичних підходів [6]. Найвивченішою комбінацією інгібітора РААС і антагоніста кальцію є комбінація периндоприлу й амлодипіну. Саме така комбінація вивчалася в дослідженні ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering) за участю 19 257 пацієнтів з АГ (загалом 106 153 пацієнто-роки спостереження) (Dahlöf B. et al., Lancet 2005; 366: 895-906).

У цьому дослідженні лікування комбінацією периндоприл + амлодипін було пов'язане з вираженішим зниженням ризику фатального та нефатального інсульту (відносний ризик (ВР) 0,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,66-0,89; $p=0,0003$), загальної кількості серцево-судинних подій і втручань (ВР 0,84; 95% ДІ 0,78-0,90; $p<0,0001$), смертності від усіх причин (ВР 0,89; 95% ДІ 0,81-0,99; $p=0,025$) порівняно з комбінацією атенолол + бендрофлуметіазид [7]. У зв'язку з істотними перевагами стратегії периндоприл + амлодипін дослідження було припинено передчасно.

Ці результати було підтверджено навіть більш ніж через 10 років після завершення дослідження [8].

Для оптимізації контролю АТ і серцево-судинного ризику міжнародні настанови рекомендують додавати третій препарат (звичай діуретик) до інгібітора РААС та антагоніста кальцію [4, 5]. Утім, ця рекомендація здебільшого підтверджується непрямыми доказами та невеликими клінічними дослідженнями [9, 10]. Тому наразі є потреба в подальших рандомізованих клінічних дослідженнях і реальних доказах, що порівнюють різні потрійні комбінації антигіпертензивних препаратів. Мета цього аналізу полягала в порівнянні довгострокової оцінки клінічних, лабораторних і гемодинамічних ефектів різних потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів. Мета цього аналізу полягала в порівнянні довгострокової оцінки клінічних, лабораторних і гемодинамічних ефектів різних потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів у добре охарактеризованій італійській когорті.

Матеріали та методи

У 1972 р. було розпочато довгострокове епідеміологічне дослідження Brisighella Heart Study, до якого включили все населення північноіталійського села Brisighella віком від 14 до 84 років, без серцево-судинних захворювань (загалом 2939 осіб європейської раси: 1491 чоловік і 1448 жінок). Клінічна оцінка учасників проводилася на початковому етапі й надалі що 4 роки. Аналізували демографічні, клінічні дані та результати лабораторних досліджень. Дані про смертність, захворюваність, а також основні чинники кардіоваскулярного ризику реєстрували протягом усього дослідження [12]. Усі учасники перед залученням до дослідження підписали інформовану згоду. Протокол дослідження було сплановано відповідно до етичних стандартів, викладених у Гельсінській декларації 1964 р., і схвалено Інституційною етичною радою Університетської лікарні Болоньї.

У кожного учасника ретельно визначали особистий і сімейний анамнез (звертаючи особливу увагу на спосіб життя та харчові звички, статус куріння та фармакологічного лікування), проводили фізичний огляд (включаючи антропометричні дані), вимірювали АТ у спокої та частоту серцевих скорочень. Також було зібрано зразки крові натщесерце й виконано електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях [13]. Окружність талії вимірювали як найменший діаметр тіла між *arcus costarum* і *crista iliaca*. Масу тіла визначали двічі, враховуючи середній показник. Індекс маси тіла розраховували як вагу в кілограмах, поділену на зріст у метрах, піднесений у квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Систолічний і діастолічний АТ вимірювали тричі з інтервалом в 1 хв за допомогою стандартного

сфігмоманометра в положенні пацієнта сидячи після 5 хв спокою. Фіксували середнє значення отриманих показників АТ [14].

Стандартні записи ЕКГ у 12 відведеннях виконували за допомогою електрокардіографа Marquette MAC12 (Marquette Medical Systems, Inc., США). Надалі шляхом вибіркового усереднення за допомогою програми аналізу ЕКГ Dalhousie [15] було отримано характерний цикл P-QRS-T. Оцінка автоматизованої ЕКГ-діагностики за допомогою програмного забезпечення перевірялася кваліфікованим кардіологом сліпим методом. Гіпертрофію лівого шлуночка розраховували за формулою Соколова – Лайона, як це рекомендують поточні настанови [5]. Діагноз додатково підтверджували вольтажем зубця R у відведенні aVL, який, на думку фахівців, має більшу діагностичну цінність щодо виявлення гіпертрофії лівого шлуночка на популяційному рівні [16]. Перед забором венозної крові для проведення лабораторних досліджень учасники не вживали їжу протягом щонайменше 12 год. Оцінювали такі показники, як глюкоза плазми натще, загальний холестерин, тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, γ -глутамілтрансфераза, креатинін, сечова кислота (СК) і креатинфосфокиназа. Швидкість клубочкової фільтрації оцінювали за формулою Спілки з епідеміології хронічної хвороби нирок (СКД-EPI) [18].

Відбір пацієнтів

Відповідно до завдань метааналізу дослідники розглянули підгрупи учасників Brisighella Heart Study, котрі були послідовно оцінені в трьох епідеміологічних опитуваннях між 2012 і 2020 рр. До аналізу не включали осіб із нормальним тиском і пацієнтів, які отримували менше ніж три антигіпертензивні препарати або отримували три препарати, але до схеми терапії крім інгібіторів АПФ, БРА, БКК та/або тіазидних/тіазидоподібних діуретиків входили інші гіпотензивні засоби. Решту учасників розподілили на три групи залежно від того, які комбінації препаратів вони отримували (периндоприл + амлодипін + індапамід; інгібітор АПФ (окрім периндоприлу) + БКК + тіазид; БРА + БКК + тіазид) у вигляді окремих препаратів або таблеток із фіксованими комбінаціями. Як контрольну було відібрано додаткову групу добровольців відповідного віку та статі, котрі отримували інші потрійні комбінації антигіпертензивних препаратів. Загальний період спостереження склав 12 років.

Випадок діабету визначали як два послідовні діагностичні рівні глюкози плазми

натще >125 мг/дл та/або початок прийому пероральних протидіабетичних препаратів або інсуліну під час спостереження. МАСЕ включали випадкову серцеву недостатність, фібриляцію передсердь, гострий коронарний синдром, коронарну ревазуляризацію, інсульт, гостру ішемію кінцівок, або її рецидиви, або раптову смерть.

Статистичний аналіз

Було проведено повний описовий аналіз відповідного антигіпертензивного лікування та всіх перелічених вище параметрів, зібраних під час опитувань населення 2012, 2016 та 2020 рр. Безперервні змінні були представлені як середнє стандартне відхилення. Категорійні дані виражали у відсотках.

Для оцінки узгодженості безперервних змінних використовували тест Колмогорова – Смірнова. Тренд р розраховували за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для повторних вимірювань або тесту Фрідмана. Для вивчення зв'язку між видом антигіпертензивного лікування та змінами отриманих параметрів застосовували формулу узагальненого рівняння оцінки (GEE). Для перевірки узгодженості розподілу даних використовували тест χ^2 -квадрат. Рівень $p<0,05$ вважався статистично значущим для всіх показників. Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного пакета для соціальних наук (SPSS) версії 25.0 для Windows (IBM Inc., США).

Результати

На початковому етапі частка пацієнтів, які досягли показників АТ $<140/90$ мм рт. ст., становила 71% серед осіб, які отримували комбінацію периндоприл + амлодипін + індапамід, 68% – комбінацію інгібітор АПФ + БКК + тіазид, 61% – комбінацію БРА + БКК + тіазид, 59% – комбінацію будь-яких інших антигіпертензивних препаратів ($p<0,05$).

Наприкінці спостереження частка пацієнтів, які досягли АТ $<140/90$ мм рт. ст., становила 69% серед осіб, які отримували комбінацію периндоприл + амлодипін + індапамід, 65% – інгібітор АПФ + БКК + тіазид, 59% – БРА + БКК + 58% – будь-які інші комбіновані антигіпертензивні препарати ($p<0,05$).

Протягом періоду спостереження, незважаючи на лікування, спостерігалася тенденція до зростання як систолічного, так і діастолічного АТ в усіх досліджуваних підгрупах (p для тенденції 2012/2016/2020 рр. $<0,05$), однак у підгрупі пацієнтів, які отримували комбінацію периндоприл + амлодипін + індапамід, кількість випадків підвищення АТ була достовірно нижчою, ніж в інших групах ($p<0,05$).

Лабораторні аналізи демонструють, що в період із 2012 по 2020 р. рівень загального холестерину зріс у всіх підгрупах, окрім підгрупи пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід. Показники холестерину ЛПНЩ і ТГ також вірогідно зросли в усіх підгрупах (p для тенденції 2012/2016/2020 рр. $<0,05$), але пацієнти, що отримували терапію інгібіторами АПФ (включаючи периндоприл), мали рівні холестерину, ЛПНЩ і ТГ, які були достовірно нижчими порівняно з відповідними показниками в осіб контрольної групи ($p<0,05$).

Підвищення сироваткового рівня СК спостерігалося лише в групі, що приймала інгібітор АПФ + БКК + тіазид (р для тенденції 2012/2016/2020 рр. <0,05). Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації знизилася в усіх підгрупах (р для тенденції 2012/2016/2020 рр. <0,05).

У пацієнтів без електрокардіографічно підтверженої гіпертрофії лівого шлуночка початково її частота становила 4,2% серед пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід, 8,4% – інгібітор АПФ + БКК + тіазид, 6,9% – комбінація BRA + БКК + тіазид, 9,8% – в осібі контрольної групи (р для тенденції 2012/2016/2020 рр. <0,05).

Протягом 12-річного періоду спостереження серед пацієнтів групи, що отримувала периндоприл + амлодипін + індапамід, не було зареєстровано жодного випадку виникнення цукрового діабету 2 типу; натомість цукровий діабет 2 типу розвинувся у 2 (4,4%) учасників групи, що приймала інгібітор АПФ + БКК + тіазид і 2 (4,3%) пацієнтів групи BRA + БКК + тіазид. Частка осіб, які мали потребу в більшій кількості антигіпертензивних препаратів для покращення контролю АТ, серед перелічених груп пацієнтів становила 0 (0%), 2 (4,4%) та 3 (6,5%) відповідно.

Кількість пацієнтів, у яких спостерігалися МАСЕ, серед тих, хто отримував периндоприл + амлодипін + індапамід, інгібітор АПФ + БКК + тіазид і BRA + БКК + тіазид, становила 2 (4,6%), 4 (8,8%) та 4 (8,6%) відповідно. У групі контролю було зафіксовано 3 випадки (5,9%) дебюту цукрового діабету та 8 МАСЕ (15,7%). Окрім того, 5 осіб (9,8%) мали потребу в більшій кількості антигіпертензивних препаратів для покращення контролю АТ.

Кількість осіб, які померли через причини, не пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, становила 2 (4,6%), 3 (6,6%), 2 (4,3%) та 3 (5,9%) у групах комбінацій периндоприл + амлодипін + індапамід, інгібітор АПФ + БКК + тіазид, BRA + БКК + тіазид індапамід і контрольній групі (р>0,05) відповідно.

Обговорення

У цьому дослідженні довгострокове комбіноване лікування інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію та тіазидними/тіазидоподібними діуретиками було пов'язане з кращим контролем АТ і ліпідного профілю порівняно з іншими потрійними комбінаціями антигіпертензивних препаратів.

У пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід, не спостерігали випадків підвищення рівня загального холестерину в сироватці крові, зумовлених високими змінами. Крім того, під час подальшого спостереження в них не розвинувся цукровий діабет 2 типу та не було потреби в збільшенні кількості антигіпертензивних препаратів для покращення контролю АТ. Ці результати збігаються з попередніми висновками інших масштабних клінічних досліджень, які продемонстрували відсутність негативних метаболічних ефектів терапії на фоні потрійної комбінації периндоприл + амлодипін + індапамід [20, 21].

Під час подальшого спостереження в пацієнтів, що отримували периндоприл + амлодипін + індапамід, не спостерігали підвищення сироваткового рівня СК на відміну від пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ + БКК + тіазид. Цей результат був очікуваним, урахувавши нейтральний вплив індапаміду на виведення уратів на відміну від деяких тіазидних діуретиків [22]. Сироватковий рівень СК також не підвищувався в групі лікування комбінацією BRA + БКК + тіазид, що пояснюється доведеним позитивним впливом деяких BRA на рівень СК [23].

Позитивний довгостроковий вплив комбінації периндоприл + амлодипін + індапамід щодо профілактики розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, що був продемонстрований раніше в роботі A. Mazza та співавт. (2019), підтвердився й у цьому огляді.

Серед пацієнтів, які отримували периндоприл + амлодипін + індапамід, спостерігали значно нижчу частоту гіпертрофії лівого шлуночка порівняно з пацієнтами інших підгруп.

Слід зазначити, що цей аналіз має деякі обмеження. По-перше, застосування жорстких критеріїв включення значно зменшило розмір вибірки, але відображало використання досліджуваних комбінованих антигіпертензивних препаратів у реальній клінічній практиці. Незначне вікове підвищення АТ, імовірно, частково залежало від збільшення дози антигіпертензивних препаратів протягом багатьох років. З іншого боку, в поточному аналізі дослідники оцінювали ефект потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів, яка зазвичай складається з фіксованої комбінації двох антигіпертензивних засобів в одній таблетці й окремо третього препарату. Втім, використання фіксованої комбінації трьох препаратів в одній таблетці

могло би підвищити ефективність лікування завдяки покращенню комплаєнсу [25, 26].

Ще одним обмеженням є відсутність інформації про електроліти (зокрема, калій), на сироваткові рівні яких часто впливають діуретики. Крім того, в протокол Brisighella Heart Study не було включено ехокардіографію. Через це гіпертрофію лівого шлуночка визначали за ЕКГ-критеріями, які мають відносно низьку чутливість щодо її діагностики [27].

Потрібно також узяти до уваги, що дослідження Brisighella Heart Study включало освітні програми, спрямовані на покращення харчових звичок і поведінки всіх учасників [28]. Це, безсумнівно, могло сприяти зменшенню частоти МАСЕ. Незважаючи на перелічені обмеження, дослідження описує віддалені наслідки для здоров'я різних потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів у добре відібраній когорті населення.

Як свідчать результати дослідження Brisighella Heart Study, комбіноване лікування на основі інгібітора РААС, амлодипіном і тіазидними/тіазидоподібними діуретиками є ефективнішим порівняно з іншими комбінаціями антигіпертензивних препаратів щодо зниження АТ, а також має кращий вплив на показники ліпідів крові. Комбінація периндоприл + амлодипін + індапамід асоціювалася з кращим метаболічним профілем, аніж будь-яка інша розглянута комбінація антигіпертензивних препаратів.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції. Cicero A.F.G., et al. Long-term impact of different triple combination antihypertensive medications on blood pressure control, metabolic pattern and incident events: data from the Brisighella Heart Study. J. Clin. Med. 2021; 10: 5921. <https://doi.org/10.3390/jcm10245921>.

Переклад з англ. В'ячеслав Кулимчук



TRIPPLIKSAM®
Периндоприлу аргінін / Індапамід / Амлодипін
ЕФЕКТИВНЕ ЗНИЖЕННЯ АТ1
КОНТРОЛЬ АТ 24 ГОДИНИ2
ДОВЕДЕНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ СС УСКЛАДНЕНЬ3
Трипліксам показаний для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які потребують лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наведених у фіксованій комбінації. Протипоказання, особливості застосування, дози, побічні явища та ін. див. в інструкції для медичного застосування препарату Трипліксам® (р/л № UA/13929/01/01, № UA/13931/01/02, № UA/13930/01/01, затверджено Наказом МОЗ України від 02.10.2019 р. № 2004, зміни введено Наказом МОЗ України від 10.12.2020 р. № 2854).