



КОВАЛЬ Олена Акіндинівна

д. мед. н., професор кафедри
внутрішньої медицини № 3
Дніпровського державного
медичного університету,
Дніпро, Україна

NEPTUNO: використання Триномії дозволяє знизити ризик кардіоваскулярних подій

Резюме

У статті представлено огляд власних і міжнародних досліджень щодо доцільності та ефективності застосування стратегії комбінації декількох препаратів з фіксованими дозами в одній таблетці – поліпіл (polypill) – пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, зокрема після перенесеного гострого коронарного синдрому, з метою вторинної профілактики повторних несприятливих подій.

У дослідженні NEPTUNO показано, що використання серцево-судинного комбінованого препарату, до складу якого входять ацетилсаліцилова кислота, раміприл, аторвастатин (CNIC-Polypill), пов'язане зі значним зниженням частоти рецидивів серйозних несприятливих кардіоваскулярних подій, разом із затримкою часу до події, у великій вибірці реальних пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням в анамнезі в порівнянні з трьома різними контрольними групами активного лікування (монокомпонентна, еквівалентна та інша терапія). Крім того, застосування CNIC-Polypill забезпечувало кращі показники артеріального тиску та контролю ліпідів, а також більш тривалий час постійного прийому ліків. Результати дослідження NEPTUNO підтвердили корисність цієї стратегії для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, гострий коронарний синдром, вторинна профілактика, дослідження NEPTUNO, поліпіл (polypill), ацетилсаліцилова кислота, раміприл, аторвастатин, Триномія

За даними українського реєстру гострих коронарних синдромів (ГКС) за 2015 рік, значна частина хворих вже протягом шести місяців після виписки з стаціонару не дотримуються стандартного лікування. Особливо небезпечною є відміна статинотерапії і зростання в 7 разів частоти прийому метаболічної терапії. Тому постає питання: «Чи можливо наблизити стратегію призначення комбінації декількох препаратів з фіксованими дозами в одній таблетці вже в виписному епікрізі після ГКС?».

Основними запереченнями щодо позитивної відповіді на це питання можуть бути наступні аргументи.

1. Пацієнти, які виписуються – це недостатньо стабілізовані пацієнти в гострому стані, яким потрібне додаткове спостереження кардіолога / сімейного лікаря.

2. В існуючих рекомендаціях розглядається лікування хворих на ГКС та хронічний коронарний синдром (ХКС) окремо.

3. Немає переконливих даних клінічних досліджень, які підтверджують, що лікування поліпіл Триномія (ацетилсаліцилова кислота, аторвастатин, раміприл), замість стандартної терапії комбінацією однокомпонентних препаратів, призведе до покращення клінічних результатів серцево-судинного захворювання (ССЗ).

Щоб підтвердити чи спростувати перше заперечення в 2018 році ми провели дослідження, в якому вивчали, чи можливо призначити поліпіл вже у виписному епікрізі. З цією метою ми вивчили 105 послідовних історій хвороб пацієнтів із діагнозом ГКС. Середній вік хворих складав $65,6 \pm 11,3$ р. Супутня помірна артеріальна гіпертензія (АГ) спостерігалася у 86 % пацієнтів, цукровий діабет (ЦД) – у 19 %. Середня кількість таблеток при лікуванні в стаціонарі складала $6,2 \pm 1,4$, рекомендованих під час виписки – $6,0 \pm 1,3$. До складу багатокомпонентної терапії, яка призначалася під час виписки зі стаціонару, входили:

- ацетилсаліцилова кислота (АСК) – у 91 % випадків;
- статин – у 99 % випадків;
- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – у 70 % випадків;
- інгібітори протонної помпи (ІПП) – у 49 % випадків;
- метаболічні препарати – у 3 % випадків;
- Середні дози цих препаратів були такими:
- ацетилсаліцилова кислота – $80,9 \pm 12,6$ мг;
- статин (аторвастатин) – $28,3 \pm 11$ мг;
- ІАПФ (раміприл) – $5,3 \pm 3,1$ мг;
- ІПП – $38,8 \pm 4,9$ мг.

Грунтуючись на аналізі цих 105 історій хвороб ми зробили такі висновки.

1. Хворі з ГКС на момент виписки є гемодинамічно стабільними, приймають і добре переносять усі основні компоненти поліпіл – АСК, ІАПФ, статин – щонайменше у 71 % випадків (статин – у 99 %; АСК – у 95 %; ІАПФ – у 71 %).

2. Кількість таблеток, рекомендованих для прийому під час виписки, є завеликою, що робить постійний прийом основних компонентів окремо сумнівним.

Щодо другого заперечення, то в останніх рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (англ. European Society of Cardiology – ESC; далі – Рекомендації ESC) щодо ведення пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (2017) підкреслюється, що використання поліпіл підвищує прихильність пацієнтів до лікування. У Рекомендаціях ESC щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (2020) зазначається, що хворі низького ризику виписуються зі стаціонару якнайшвидше і лікуються як хворі з ХКС. Тобто у цьому випадку регламентовано можливість вживання поліпіл, що не суперечить гострій події.

За результатами іншого нашого аналізу 100 історій хвороб послідовно виписаних пацієнтів з ГКС у 2018 та 2022 рр., вихідні дані та результати якого наведено в таблиці 1, ми зробили такі висновки.

1. Хворі з ГКС демонструють стійке збереження демографічних характеристик, структури діагнозів, частоти супутньої патології та ускладнень.

2. Виходячи з наявних рекомендацій, усім хворим із діагнозом стенокардія, які склали 24 % (за винятком пацієнтів із миготливою аритмією (МА), може бути призначено поліпіл вже на момент виписки, зважаючи і на українські рекомендації, і на Рекомендації ESC (2019) щодо ведення пацієнтів із ХКС.

3. Враховуючи, що 12 % хворих зі стенокардією вже мають повторні гострі події і зважаючи на велику кількість препаратів, які можна об'єднати, важливість рекомендації поліпіл для підвищення прихильності до терапії і уникнення подальших несприятливих серцево-судинних подій (НССП) тільки зростає.

4. Для інших категорій хворих рекомендація поліпіл під час виписки має індивідуальний характер.

І нарешті, в контексті спростування останнього припущеного заперечення на початку статті щодо відсутності переконливих даних клінічних досліджень, що лікування поліпілом Триномія¹ замість стандартної терапії призведе до покращення клінічних результатів захворювання, розглянемо дослідження **NEPTUNO** та чекатимемо остаточних результатів довгострокового проспективного рандомізованого клінічного дослідження **SECURE**, в якому вивчається ефективність CNIC-Polyrill (АСК, раміприл, аторвастатин) щодо частоти повторних серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ) при вторинній профілактиці ССЗ у людей похилого віку.

За попередніми результатами дослідження **SECURE** вже доведена ефективність застосування CNIC-Polyrill щодо:

¹До складу поліпіл Триномія входять ацетилсаліцилова кислота 100 мг, аторвастатин 20 мг і раміприл 2,5/5/10 мг.

Таблиця 1. Вихідні дані та результати аналізу 100 історій хвороби послідовно виписаних пацієнтів з ГКС у 2018 та 2022 рр. (м. Дніпро, Україна)

2018 р.		2022 р.	
Вихідні дані та результати аналізу 100 історій хвороби послідовно виписаних пацієнтів з різними формами ГКС з 2-х інфарктних відділень КШМД	Значення показника	Вихідні дані та результати аналізу 100 історій хвороби послідовно виписаних пацієнтів з ГКС+/- COVID-19 з 2-х інфарктних відділень КШМД	Значення показника
Середній вік	65,6±11,3 р.	Середній вік	65,63±10,2 р.
Жінки	49 %	Жінки	40 %
Структура діагнозів під час виписки:		Структура діагнозів під час виписки:	
QIM*	26	QIM*	25
popQIM*	37	popQIM*	48
Нестабільна стенокардія зі стабілізацією	37	Нестабільна стенокардія зі стабілізацією	24
Повторний ГКС*	19	Повторний ГКС*	22
Інший	4	Інший	2
Супутня патологія, ускладнення:		Супутня патологія, ускладнення:	
Помірна АГ*	86	Помірна АГ*	83
СН*	-	СН* (ФВЛШ* – 55,7 %)	41
ЦД*	19	ЦД*	13
МА*	-	МА*	14
ВХ*	9	ВХ*	6
		Гастрит	2
Кількість таблеток на добу	6,0±1,3	Кількість таблеток на добу	6,7±1,8
Дози препаратів, які призначалися під час виписки:		Дози препаратів, які призначалися під час виписки:	
АСК	80,9±12,6 мг	АСК	75 ±2,1 мг
Статин (аторвастатин)	28,3±11 мг	Статин (розувастатин 85 %)	21,2 ± 2,1 мг
ІАПФ (раміприл)	5,3±3,1 мг	ІАПФ (раміприл 12 %) (Метаболічна терапія 25 %)	4,34 ± 3,9 мг

*Список умовних скорочень: ГКС – гострий коронарний синдром; QIM – гострий інфаркт міокарда з наявністю патологічного зубця Q (трансмуральний, великогонищевий); popQIM – гострий інфаркт міокарда без патологічного зубця Q (дрібногонищевий); Помірна АГ – помірна артеріальна гіпертензія (під час виписки середній АТ 124,5/78,8 мм рт. ст.); СН – серцева недостатність; ЦД – цукровий діабет; МА – миготлива аритмія; ВХ – виразкова хвороба; АСК – ацетилсаліцилова кислота; ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту.

- підвищення прихильності до лікування та задоволеності пацієнтів;
- поліпшення контролю факторів серцево-судинного ризику;
- зменшення серцево-судинних подій;
- нижча вартість лікування.

У ретроспективному обсерваційному дослідженні **NEPTUNO** з використанням даних електронних медичних карт протягом 2015–2018 років оцінювалась ефективність серцево-судинного комбінованого препарату, який включав АСК, раміприл та аторвастатин (CNIC-Polyrill), щодо частоти повторних серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ) та контролю факторів ризику в пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ) у порівнянні з різними фармакологічними стратегіями. Пацієнти були поділені на 4 різні когорти: CNIC-Polyrill

(case cohort – когорта випадків) проти 3 контрольних когорт: ті самі монокомпоненти, що приймалися окремо (Monocomponents – Монокомпоненти), еквіпотентні препарати (Equipotent – Рівнозначні препарати) та інші препарати, не включені в попередні когорти (Other therapies – Інша терапія). У дослідженні взяли участь 6 456 пацієнтів (1 614 пацієнтів на когорту)².

Критерії включення пацієнтів у дослідження NEPTUNO були такими:

- вік ≥ 18 років;
- пацієнти з попереднім діагнозом ССЗ до дати включення: ішемічна хвороба серця (ІХС: інфаркт міокарда (ІМ); стенокардія), цереброваскулярні захворювання (ішемічний інсульт та транзиторна ішемічна атака (ТІА), захворювання периферійних артерій (ЗПА: переміжна кульгавість, ішемія, ампутація).
- пацієнти, які розпочали лікування препаратом CNIC-Poly pill у період з 01.01.2015 по 31.12.2018 (індексна дата) або препаратами, визначеними як контрольні групи;
- активні пацієнти (≥ 2 звернень за медичною допомогою) у базі даних за 12 місяців до початку дослідження;
- пацієнти, які отримують рецепти (≥ 2 рецепти протягом періоду наступного спостереження);
- пацієнти, за якими можна гарантувати регулярне спостереження (≥ 2 медичні записи в комп'ютерній системі).

Критеріями виключення з дослідження NEPTUNO були:

- пацієнти з протипоказаннями до застосування CNIC-Poly pill (гемодіаліз, або тяжка ниркова недостатність, або тяжка печінкова недостатність; виразкова хвороба; шлункова або кишкова кровотеча, цереброваскулярний крововилив; міопатія, міалгія, міозит або рабдоміоліз унаслідок прийому статинів в анамнезі);
- пацієнти з фібриляцією передсердь;
- переміщені пацієнти або з району проживання;
- пацієнти в установах (будинки для людей похилого віку);
- термінальні пацієнти;
- хворі на тяжкі психічні захворювання.

Пацієнти були однакового віку, мали однакові супутні захворювання і фактори серцево-судинного ризику. Приблизно 60 % пацієнтів були чоловіками, майже дві третини мали артеріальну гіпертензію, 26 % – цукровий діабет, 16 % – ожиріння та 12 % – порушення функції нирок. Майже 70 % пацієнтів страждали на ІХС (68,5 %), більшість пацієнтів мали лише одну серцево-судинну подію та близько 10 % мали дві попередні події. Всі когорти після оцінки за методом PSM (Price Sensitivity Meter – зіставлення оцінок схильності) були зіставні за всіма клінічними параметрами та попередніми серцево-судинними подіями. Час від встановлення діагнозу був більшим у когорті CNIC-Poly pill, яка приймала поліпіл, ніж в інших трьох когортах.

Це могло бути пов'язано з тим, що у 2015 році Тринідад була нещодавно зареєстрована в Іспанії, де проходило дослідження, і її почали призначати пізніше, ніж стандартні безкоштовні методи лікування.

Дослідження NEPTUNO було спрямоване на оцінку ефективності CNIC-Poly pill щодо частоти рецидивів МАСЕ порівняно з трьома іншими терапевтичними варіантами у пацієнтів з АСССЗ, які отримували лікування відповідно до клінічної практики. Вторинні цілі включали вплив CNIC-Poly pill на контроль серцево-судинних факторів ризику та постійність лікування.

За пацієнтами спостерігали протягом двох років, або до МАСЕ, або до смерті.

Усі пацієнти в чотирьох когортах також приймали додаткові ліки, такі як езетиміб, фібрати або інші засоби (для зниження АТ з інших терапевтичних класів) без відмінностей на початку. Після дворічного спостереження супутня терапія була однаково інтенсифікована у всіх когортах, з більшим використанням блокторів кальцієвих каналів у когорті інших видів терапії. У когорті CNIC-Poly pill не використовувалось більшої кількості препаратів. Загальна кількість лікарських засобів, які використовувалися до кінця дослідження, у когорті CNIC-Poly pill була значно нижчою, ніж у трьох контрольних когортах.

Після двох років спостереження кумулятивна частота рецидивів МАСЕ була нижчою в когорті CNIC-Poly pill, порівняно з трьома контрольними когортами (19,8 % проти 23,3 %, 25,5 % і 26,8 %; $p < 0,001$) (рис. 1). Ризик виникнення рецидиву МАСЕ був на 22 %, 25 % і 27 % вищим у когортах монокомпонентної, еквіпотентної та інших видів терапії, порівняно з когортою CNIC-Poly pill. Крім того, середній час до повторної серйозної несприятливої серцево-судинної події був більшим у когорті CNIC-Poly pill, порівняно з контрольними когортами (табл. 2). Збільшення частки пацієнтів, які досягли цільових рівнів артеріального тиску (АТ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) від вихідного рівня, було вищим в когорті CNIC-Poly pill, порівняно з контрольними когортами (пацієнти з контрольованим АТ: +12,5 % проти +6,3 %; $p < 0,05$, +2,2 %; $p < 0,01$, +2,4 %; $p < 0,01$, пацієнти з контролем ЛПНЩ: +10,3 % проти +4,9 %; $p < 0,001$, +5,7 %; $p < 0,001$, +4,9 %; $p < 0,001$ відповідно). Постійність лікування наприкінці дослідження була вищою у пацієнтів, які отримували CNIC-Poly pill (72,1 % проти 62,2 %, 60,0 % і 54,2 % відповідно; $p < 0,001$). Отже, вторинна профілактика ССЗ виявилася більш ефективною у пацієнтів із когорти CNIC-Poly pill, порівняно з контрольними групами, що було пов'язано зі значним зниженням кумулятивної частоти рецидивів МАСЕ, покращенням показників контролю АТ і ЛПНЩ та збільшенням тривалості лікування³.

На рисунку показано кумулятивну частоту повторних несприятливих серцево-судинних подій (смерть від серцево-судинних причин, інфаркту міокарда, стенокардії, ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки або захворювання периферичних артерій) для порівняння когорти CNIC-Poly pill з трьома активни-

²José R. González-Juanatey, Alberto Cordero, José M^a. Castellano, Luis Masana, Regina Dalmau, Emilio Ruiz, Antonio Sicras-Mainar, Valentin Fuster, The CNIC-Poly pill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study, International Journal of Cardiology, 2022. Abst.

³José R. González-Juanatey, Alberto Cordero, José M^a. Castellano, Luis Masana, Regina Dalmau, Emilio Ruiz, Antonio Sicras-Mainar, Valentin Fuster, The CNIC-Poly pill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study, International Journal of Cardiology, 2022. Abst.

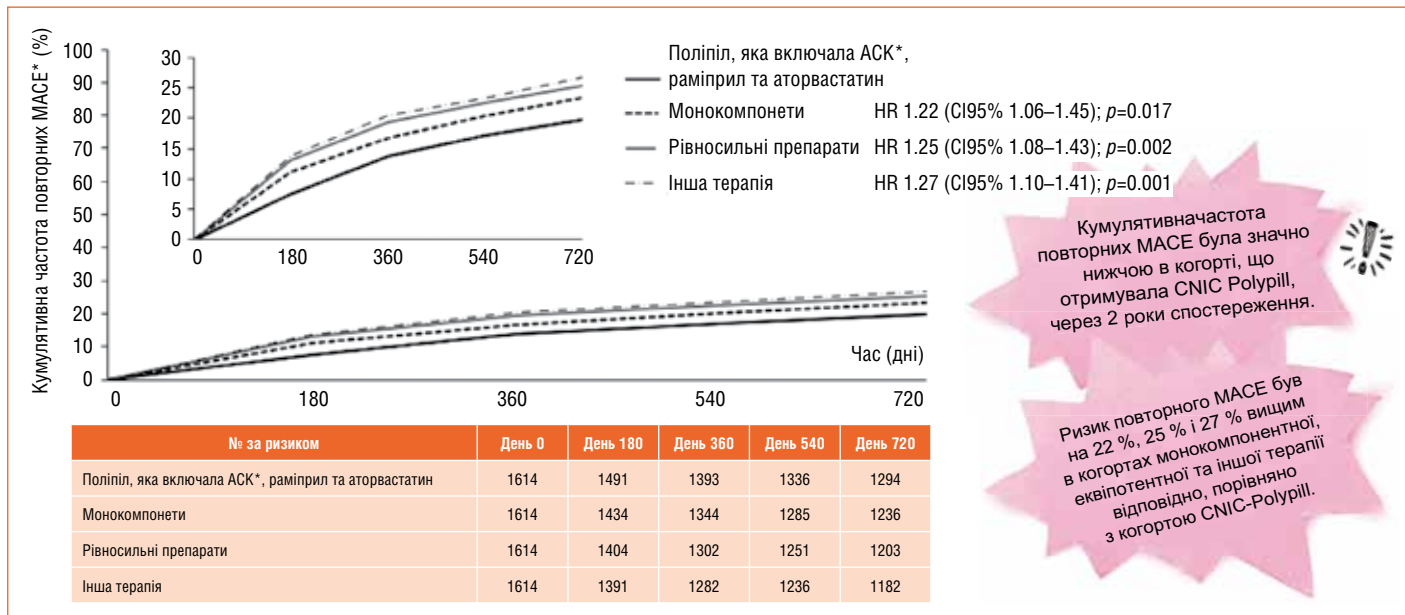


Рис. 1. Кумулятивна частота повторних МАСЕ* після двох років спостереження у пацієнтів із встановленим АСССЗ*, які отримували CNiC-Polypill* та три інші форми та схеми лікування (дослідження NEPTUNO)

*Список скорочень: МАСЕ – серйозна несприятлива серцево-судинна подія; АСССЗ – атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; CNiC-Polypill – серцево-судинний комбінований препарат, який включає ацетилсаліцилову кислоту, раміприл та аторвастатин; АСК – ацетилсаліцилова кислота.

ми когортами контролю (монокомпоненти, рівноцінні препарати та інші види терапії).

Отже, стратегія застосування поліпіл Триномія відповідає профілю і ускладненням кардіологічних хворих на популяційному рівні. За сучасних умов надання кардіологічної допомоги в Україні пацієнтам після перенесеного ГКС, а саме за відсутності постійного нагляду кардіолога, доцільною є рекомендація щодо

вживання поліпіл Триномія значній кількості хворих низького ризику вже під час виписки зі стаціонару. Відповідно до результатів масштабного практично орієнтованого рандомізованого дослідження NEPTUNO, цей підхід вірогідно призведе до більш пізніх і рідких повторних кардіоваскулярних подій.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Таблиця 2. Вторинні результати дослідження NEPTUNO

Показник	CNiC-Polypill (Поліпіл, яка включала АСК*, раміприл та аторвастатин) (N=1 614)	Monocomponents (Монокомпоненти) (N=1 614)	Equipotent (Рівносильні препарати) (N=1 614)	Other Therapies (Інша терапія) (N=1 614)	p*
Пацієнти з рецидивним МАСЕ* n (%)	320 (19,8 %)	376 (23,3 %)†	411 (25,5 %)‡	432 (26,8 %)‡	<0.001*
95 % ДІ*	17,9 – 21,7 %	21,2 – 25,4 %	23,4 – 27,6 %	24,4 – 28,8 %	
Середнє значення МАСЕ* (СВ*), що повторюється	0,2 (0,4)	0,2 (0,5)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	<0.001*
Час до ССС, середній (СВ*)	274,8 (195,5)	249,2 (201,5)	226,4 (203,4)	217,8 (184,5)	<0.001*
Медіана (П*25 – П*75)	236 (107 – 413)	204 (76 – 373)	160 (50 – 351)	173 (57 – 337)	
Смерть	8,1 (6,8 – 9,4)	8,1 (6,8 – 9,4)	8,9 (7,5 – 10,3)	9,2 (7,8 – 10,6)	0,357
Час до смерті, середній (СВ*)	406,3 (183)	395,6 (203,6)	387,2 (205,1)	386,6 (196,1)	0,828
Медіана (П*25 – П*75)	392 (246 – 568)	322 (222 – 472)	333 (188 – 461)	367 (225 – 452)	

*Список умовних скорочень: АСК – ацетилсаліцилова кислота; МАСЕ – серйозна несприятлива серцево-судинна подія; p – статистична значущість; ДІ – довірчий інтервал (ймовірність розвитку серцево-судинних подій за умови випадкової помилки 5 %); СВ – середнє значення, стандартне відхилення; П – проценти (категоризована змінна в багатоваріантній моделі).

⁴González Juanatey JR et al. Reduction of cardiovascular events in patients with cardiovascular disease with the CV-polypill: a retrospective and propensity score matching study. ESC 2021. Abst.

Резюме

NEPTUNO: использование Триномии позволяет снизить риск сердечно-сосудистых событий

Е. А. Коваль

Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

В статье представлен обзор собственных и международных исследований о целесообразности и эффективности применения стратегии комбинации нескольких препаратов с фиксированными дозами в одной таблетке – полипил (polypill) – пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности после перенесенного острого коронарного синдрома, с целью вторичной профилактики повторных неблагоприятных событий.

В исследовании NEPTUNO показано, что использование сердечно-сосудистого комбинированного препарата, включающего ацетилсалициловую кислоту, рамиприл, аторвастатин (CNIC-Polypill), связано со значительным снижением частоты рецидивов серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вместе с задержкой времени до развития события, в большой выборке реальных пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, по сравнению с тремя разными контрольными группами активного лечения (монокомпонентная, эквивалентная и другая терапия). Кроме того, применение CNIC-Polypill обеспечивало лучшие показатели АД и контроля липидов, а также более длительное время постоянного приема лекарств. Результаты исследования NEPTUNO подтвердили полезность этой стратегии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, острый коронарный синдром, вторичная профилактика, исследование NEPTUNO, полипил (polypill), ацетилсалициловая кислота, рамиприл, аторвастатин, Триномия

Summary

NEPTUNO STUDY: polypill Trinomia use decreased risk of major adverse cardiovascular events

O. A. Koval

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The article presents an overview of domestic and international research on the feasibility and effectiveness of using a strategy of combining several drugs with fixed doses in one pill - a polypill - in patients with cardiovascular diseases, in particular after an acute coronary syndrome, with the aim of secondary prevention of repeated adverse events.

The NEPTUNO study showed that the use of a cardiovascular combination drug containing acetylsalicylic acid, ramipril, atorvastatin (CNIC-Polypill) was associated with a significant reduction in the rate of recurrence of major adverse cardiovascular events, along with a delay in time to event, in a large sample of real patients with a history of atherosclerotic cardiovascular disease in comparison with three different control groups of active treatment (monocomponent, equipotent and other therapy). In addition, the use of CNIC-Polypill provided better blood pressure and lipid control, as well as longer duration of continuous medication. The results of the NEPTUNO study confirmed the usefulness of this strategy for the secondary prevention of cardiovascular diseases.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease, acute coronary syndrome, secondary prevention, NEPTUNO study, polypill, acetylsalicylic acid, ramipril, atorvastatin, Trinomia

UA-NP-TRIN-PUB-072022-014