

**МІЩЕНКО
Лариса Анатоліївна**

д. мед. н., професор, завідувач
відділу гіпертонічної хвороби
ДУ «Національний науковий
центр «Інститут кардіології імені
академіка М. Д. Стражеска»
НАМН України», Київ, Україна

NEPTUNO: застосування Триномії. Досягнення цільових рівнів артеріального тиску та ліпопротеїнів низької щільності

Резюме

У статті проаналізовано результати дослідження *NEPTUNO* щодо зниження рівнів артеріального тиску та ліпідів до цільових показників згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, а також щодо прихильності пацієнтів до лікування за різних режимів багатокomпонентної терапії.

Застосування серцево-судинного полікомпонентного препарату, в склад якого входять ацетилсаліцилова кислота, раміприл, аторвастатин (CNIC-Polypill), забезпечувало кращі показники артеріального тиску та контролю ліпідів, а також більш тривалий час постійного прийому ліків, що підвищувало ефективність вторинної профілактики атеросклеротичного серцево-судинного захворювання.

Ключові слова: атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, артеріальна гіпертензія, вторинна профілактика, дослідження *NEPTUNO*, поліпіл (polypill), CNIC-Polypill, ацетилсаліцилова кислота, раміприл, аторвастатин, Триномія

Метою ретроспективного обсерваційного дослідження *NEPTUNO* була оцінка ефективності серцево-судинного полікомпонентного препарату (polypill), який включав ацетилсаліцилову кислоту 100 мг, аторвастатин 20/40 мг і раміприл 2,5/5/10 мг (CNIC-Polypill) щодо частоти повторних серйозних серцево-судинних подій (MACE) та контролю факторів ризику, порівняно з трьома іншими терапевтичними групами пацієнтів з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ACCC3).

Вторинні цілі дослідження *NEPTUNO* включали вплив CNIC-Polypill на контроль серцево-судинних факторів ризику та на постійність лікування, а саме:

1. Час від початку терапії до розвитку нової серцево-судинної події.
2. Вихідні дані пацієнтів, які почали лікування CNIC-Polypill (супутні захворювання та супутня терапія).
3. Ефективність CNIC-Polypill у зниженні показників ліпідного профілю (загальний холестерин (ХС), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)) та артеріального тиску (АТ), а також кількість пацієнтів, що досягли цільових значень ТГ, ЛПНЩ і АТ відповідно до сучасних рекомендацій.

4. Використання ресурсів охорони здоров'я та економічних витрат пацієнта.

5. Дотримання схеми терапії через 2 роки спостереження (прихильність пацієнтів до лікування).

Пацієнти були поділені на 4 когорти: CNIC-Polypill (полікомпонентний препарат Триномія, який включав ацетилсаліцилову кислоту, раміприл та аторвастатин) проти 3 контрольних когорт: ті самі монокомпоненти, що приймалися окремо (Monocomponents – Монокомпоненти), еквівалентні препарати (Equipotent – Рівнозначні препарати) та інші препарати, не включені в попередні когорти (Other therapies – Інша терапія). У дослідження включено 6 456 пацієнтів (1 614 пацієнтів на когорту)¹.

Більшість пацієнтів мала ішемічну хворобу серця (ІХС), частина – атеросклеротичне ураження в інших судинних басейнах (табл. 1). Кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) в усіх когортах коливалася в межах 65 %, що збігалось з контингентом інших досліджень (*HOPE, ONTARGET*) зі включенням пацієнтів

¹José R. González-Juanatey, Alberto Cordero, José M^a. Castellano, Luis Masana, Regina Dalmau, Emilio Ruiz, Antonio Sicras-Mainar, Valentín Fuster, The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study, International Journal of Cardiology, 2022. Abst.

Таблиця 1. Вихідні характеристики (дослідження NEPTUNO)¹

Показник	CNIC-Poly pill (полікомпонентний препарат, який включав АСК*, раміприл та аторвастатин) (N=1.614)	Монокомпоненти (Монокомпоненти) (N=1.614)	Equipotent (Рівнозначні препарати) (N=1.614)	Other therapies (Інша терапія) (N=1.614)	p*	CE*
Вік	63.5 (11.2)	63.1 (12.0)	63.5 (13.1)	63.0 (13.9)	0.550	0.036
≥ 75 р. N (%)	17.7 %	17.3 %	19.7 %	18.0 %	0.119	0.040
Стать (чоловіки; %)	60.5 %	60.3 %	60.3 %	60.6 %	0.998	0.002
Індекс коморбідності Чарльсона*	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	0.875	0.007
Шкала CHA2-DS2-VASc*	3.4 (1.5)	3.4 (1.5)	3.4 (1.5)	3.4 (1.4)	0.807	0.024
Артеріальна гіпертензія, N (%)	64.1 %	64.9 %	64.6 %	64.1 %	0.951	0.007
Цукровий діабет N, (%)	26.8 %	26.3 %	26.5 %	26.1 %	0.982	0.005
Ожиріння, N (%)	16.5 %	16.1 %	16.5 %	16.1 %	0.974	0.006
Активні курці, N (%)	15.4 %	15.8 %	15.4 %	15.6 %	0.983	0.005
Серцева недостатність, N (%)	10.4 %	10.8 %	10.7 %	10.2 %	0.935	0.008
ХХН*, N (%)	12.6 %	12.6 %	11.8 %	12.0 %	0.847	0.009
VTE*, N (%)	2.5 %	2.5 %	2.4 %	2.5 %	0.999	0.002

Список умовних скорочень: АСК – ацетилсаліцилова кислота; p – статистична значущість; CE – індекс, що підтверджує сумісність когорт; індекс коморбідності Чарльсона – правила клінічного прогнозування для оцінки ризику інсульту в людей із неревматичною фібриляцією передсердь, поширеною та серйозною серцевою аритмією, пов'язаною з тромбоемболічним інсультом; шкала CHA2-DS2-VASc – шкала для оцінки ризику ішемічного інсульту у хворих із фібриляцією передсердь, не пов'язаною з вадою клапанів; ХХН – хронічна хвороба нирок; VTE – венозна тромбоемболія.

ентів високого ризику. Отже, частка хворих на гіпертензію серед пацієнтів з АСССЗ у цьому дослідженні була досить об'єктивним показником.

Розглянемо досягнення вторинних цілей у дослідженні NEPTUNO, в якому спостерігалися пацієнти з АСССЗ незалежно від локалізації атеросклеротичного ураження.

Через 2 роки дослідження спостерігали суттєві зміни ліпідного профілю – зниження від вихідного рівня загального ХС, ХС-ЛПНЩ та ТГ у всіх когортах, і це зниження було значно вищим у когорті CNIC-Poly pill, порівняно з контрольними когортами (загальний холестерин: –54,9 проти –42,8, –31,7 і –31,7 мг/дл (p<0,001); ХС-ЛПНЩ: –19,6 проти –12,9, –12,3 і –9,1 мг/дл (p<0,001); тригліцериди: –67,5 проти –59,9, –56,4 і –54,4 мг/дл (p<0,001), а також у порівнянні між собою кожною з контрольних когорт, зокрема у групі CNIC-Poly pill рівень ХС-ЛПНЩ був на 6 % нижчим, ніж у групі монокомпонентної терапії (рис. 1). Рівень ХС-ЛПВЩ значно підвищився відносно вихідного рівня у когорті CNIC-Poly pill у порівнянні з кожною з контрольних когорт (ХС-ЛПВЩ: 6,5 проти 4,6; 3,8 і 2,8 мг/дл; (p<0,001)), а також у порівнянні між собою кожною з контрольних когорт. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня

ХС-ЛПНЩ <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л), значно зросла, порівняно з вихідним рівнем, у всіх чотирьох когортах. Частка пацієнтів із контрольованими рівнями ЛПНЩ після двох років терапії була значно вищою в когорті CNIC-Poly pill, порівняно з кожною з інших когорт – 15 % пацієнтів досягли рівня ХС-ЛПНЩ <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л) (див. рис. 1) Подібні результати були отримані для ТГ і ХС-ЛПВЩ³.

У дослідженні NEPTUNO використовували два режими терапії Триномією, у складі якої було 20 мг і 40 мг аторвастатину. Тобто, на цих дозах був досягнутий той максимум гіполіпідемічного ефекту, який можна отримати завдяки цьому препарату, якщо не піднімати дозу до максимальної (80 мг) або не додавати езетиміб чи інші режими ліпідознижувальної терапії з метою досягнення первинної мети. Це, безумовно, свідчить про ефективність самої стратегії поліпіл у менеджменті ХС-ЛПНЩ, а саме – досягненні його цільових рівнів.

Після 2 років спостереження систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ знизилися, порівняно з вихідним рівнем, у всіх чотирьох когортах, але це зниження було значно вищим у когорті CNIC-Poly pill, порівняно з контрольною когортою (САТ: –14,1

²González 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.

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

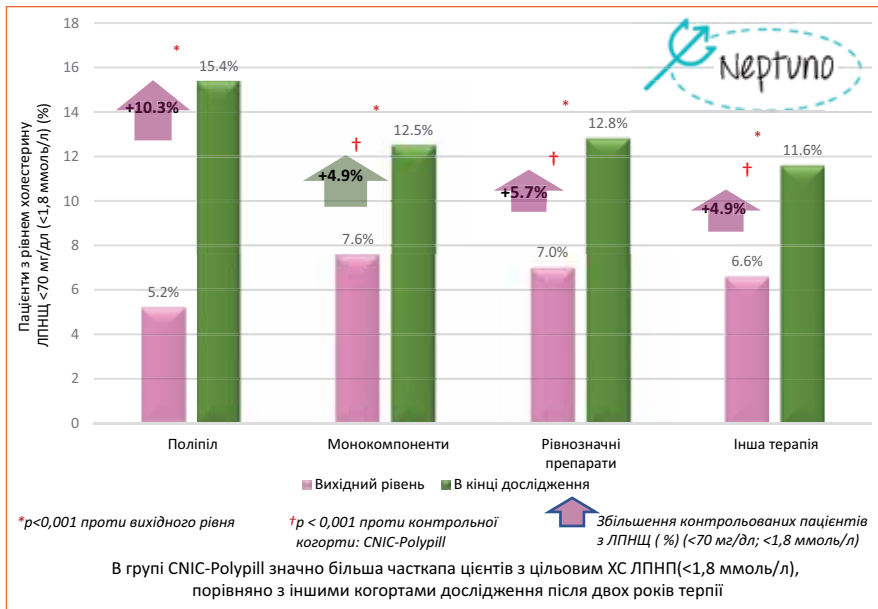


Рис. 1. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (дослідження NEPTUNO)⁴

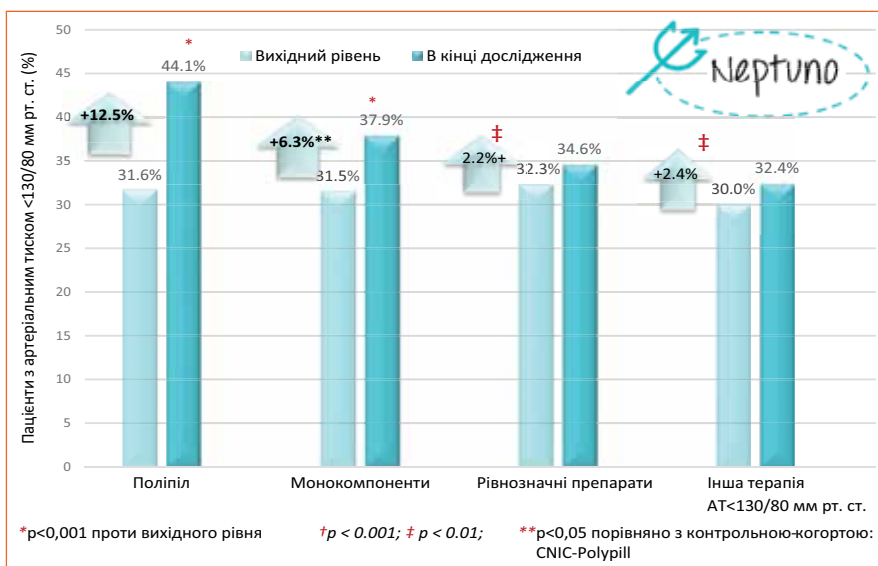


Рис. 2. Частка пацієнтів з цільовим рівнем артеріального тиску через 2 роки спостереження (дослідження NEPTUNO)⁷

проти -11,7; -10,4 і -10,4 мм рт. ст.; (p<0,001) і ДАТ: -4,5 проти -2,5, -2,1 і -1,2 мм рт. ст.; (p<0,001)), а також у порівнянні між собою кожної з контрольних когорт. Частка пацієнтів, які досягли цілі контролю АТ <130/80 мм рт. ст., значно зросла, порівняно з вихідним рівнем, у когортах CNIC-Polypill та монокомпонентів, але не була значною в двох інших когортах. Частка приросту пацієнтів із контрольованим АТ після 2 років терапії була значно вищою в когорті CNIC-Polypill, порівняно з кожною з інших когорт

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.

(рис. 2)⁵. Отже, стратегія поліпіл виявилася ефективною щодо досягнення цільових рівнів АТ завдяки можливості використання **раміприлу в складі Триномії у різних дозуваннях (2,5; 5 і 10 мг)**⁶.

Щодо **прихильності пацієнтів до лікування**, то через 2 роки спостереження у когорті CNIC-Polypill залишалося більше пацієнтів, які продовжували отримувати лікування, порівняно з усіма іншими когортами (72,1 % проти 62,2 %, 60,0 % і 54,2 % відповідно; p<0,001). Отже, тривалість терапії була значно довшою в когорті CNIC-Polypill (627 проти 596,2, 590,2 та 573,3 дні відповідно; p<0,001)⁴.

Таким чином, за результатами дослідження **NEPTUNO** стратегія CNIC-Polypill забезпечувала більш ефективний контроль АТ і ХС-ЛПНЩ, порівняно з іншими стратегіями, що досліджувалися. Проте, незважаючи на більшу частку пацієнтів з досягнутими цільовими рівнями ЛПНЩ і АТ у когорті CNIC-Polypill, досягнуті через 2 роки в дослідженні **NEPTUNO** показники у всіх когортах не відповідали цільовим значенням, рекомендованим у сучасних настановах⁸. Завдяки ретроспективному дизайну дослідження **NEPTUNO** відобразило реальну ситуацію в клінічній практиці в Іспанії, де воно проводилося⁹.

Розглядаючи ідеологію поліпіл потрібно врахувати, що прихильність до антигіпертензивної та статинотерапії в Україні вкрай незадовільна. Поєднання в одній таблетці антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів з ацетилсаліциловою кислотою, прихильність до якої досить висока, можливо, сприятиме збільшенню тривалості та регулярності прийому базисної терапії АСССЗ, тобто покращенню прихильності до неї. На сьогодні найоб'єктивнішою оцінкою стану контролю АГ у нашій країні є результати загальнонаціонального епідеміологічного дослідження **STEPS** із вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань (НІЗ), яке проводилося у 2019 році за методологією ВООЗ. Як

⁵José R. González-Juanatey, Alberto Cordero, José M^a. Castellano, Luis Masana, Regina Dalmau, Emilio Ruiz, Antonio Sicras-Mainar, Valentín Fuster, The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study, International Journal of Cardiology, 2022. Abst.

⁶До складу поліпілі Триномія входять ацетилсаліцилова кислота 100 мг, аторвастатин 20 мг і раміприл 2,5/5/10 мг.

⁷González 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.

⁸Рекомендації Європейського кардіологічного товариства (англ. European Society of Cardiology – ESC) щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2021)

⁹José R. González-Juanatey, Alberto Cordero, José M^a. Castellano, Luis Masana, Regina Dalmau, Emilio Ruiz, Antonio Sicras-Mainar, Valentín Fuster, The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study, International Journal of Cardiology, 2022. Abst.

свідчать його результати, контроль АГ в Україні становить лише 14,3 % у популяції, що збігається з даними, отриманими у спостереженні, проведеному відділом популяційних досліджень ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» у 2015 році. Тому в такій невідомій ситуації застосування стратегії поліпіл для вторинної

профілактики факторів серцево-судинного ризику в пацієнтів із АССЗ не просто має право на життя, а й сприятиме значному поліпшенню контролю як АТ, так і ХС-ЛПНЦ, а отже й поліпшенню прогнозу в таких хворих.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Резюме

NEPTUNO: применение Триномии. Достижение целевых уровней артериального давления и липопротеинов низкой плотности

Л. А. Мищенко

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев, Украина

В статье проанализированы результаты исследования NEPTUNO относительно снижения уровней артериального давления и липидов до целевых показателей согласно последним международным рекомендациям, а также приверженности пациентов к лечению при различных режимах многокомпонентной терапии.

Применение сердечно-сосудистого поликомпонентного препарата, в состав которого входят ацетилсалициловая кислота, рамиприл, аторвастатин (CNIC-Polypill), обеспечивало лучшие показатели артериального давления и контроля липидов, а также более длительное время постоянного приема лекарственных препаратов, что повышало эффективность вторичной профилактики атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

Ключевые слова: атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, артериальная гипертензия, вторичная профилактика, исследование NEPTUNO, полипил (polypill), CNIC-Polypill, ацетилсалициловая кислота, рамиприл, аторвастатин, Триномия

Summary

NEPTUNO STUDY: polipill Trinomia in achieving target of blood pressure and low density lipoprotein levels

L. A. Mishchenko

National Scientific Center «M. D. Strazhesko Institute of Cardiology»

The article analyzes the results of the NEPTUNO study on lowering blood pressure and lipid levels to targets in accordance with the latest international guidelines, as well as on the adherence of patients to treatment with different modes of multicomponent therapy.

The use of a cardiovascular multicomponent drug, which includes acetylsalicylic acid, ramipril, atorvastatin (CNIC-Polypill), provided better blood pressure and lipid control, as well as a longer period of continuous medication, which increased the effectiveness of secondary prophylactic prophylaxis disease.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease, hypertension, secondary prevention, NEPTUNO study, polypill (polypill), CNIC-Polypill, acetylsalicylic acid, ramipril, atorvastatin, Trinomia

UA-NP-TRIN-PUB-062022-010