

## РАНДОМІЗОВАНИ ДОСЛІДЖЕННЯ

# РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ ПОРІВНЯНО З ДІУРЕТИКАМИ І $\beta$ -БЛОКАТОРАМИ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ЗАХВОРЮВАНІСТЬ І СМЕРТНІСТЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СКАНДИНАВСЬКЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИЛТІАЗЕМУ (NORDIL)<sup>1</sup>

L. Hansson, T. Hedner, P. Lund-Johansen, S. E. Kjeldsen, L. H. Lindholm, J. O. Syvertsen, J. Lanke, U. de Faire, B. Dahlof, B. E. Karlberg, від імені групи дослідників NORDIL  
Lancet 2000; Vol. 356: P. 359-365.

### Короткий зміст

**Актуальність.** Антагоністи кальцію є препаратами першого вибору при лікуванні гіпертензії. При цьому ефективність дилтіазему — недигідропіридинового антагоніста кальцію — у зниженні серцево-судинної захворюваності і смертності залишається нез'ясованою. Метою дослідження було порівняння впливу дилтіазему з ефектом діуретиків,  $\beta$ -блокаторів або комбінації діуретика з  $\beta$ -блокатором на серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів з гіпертензією.

**Методи.** У відкритому, рандомізованому, сліпому дослідженні, виконаному у Норвегії і Швеції, брали участь 10881 пацієнтів віком 50–74 роки, в яких діастолічний артеріальний тиск (АТ) становив 100 мм рт. ст. і вище. Усі хворі рандомізовано приймали дилтіазем, діуретик,  $\beta$ -блокатор або діуретик у поєднанні з  $\beta$ -блокатором. Комбінованою кінцевою точкою дослідження був розвиток фатального або нефатального інсульту, інфаркту міокарда або летального кінця внаслідок інших серцево-судинних захворювань.

**Результати.** У групах лікування дилтіаземом або діуретиком і  $\beta$ -блокатором спостерігали достовірне зниження систолічного і діастолічного АТ (відповідно 20,3/18,7 і 23,3/18,7 мм рт. ст.). Первинна кінцева точка була зареєстрована у 403 хворих у групі лікування дилтіаземом і в 400 хворих у групі діуретиків і  $\beta$ -блокаторів (16,6 випадку порівняно з 16,2 випадку на 1000 пацієнто-років; відносний ризик 1,00 (0,87–1,15 при 95% довірчому інтервалі);  $p = 0,97$ ). Фатальний або нефатальний інсульт виник у 159 хворих у групі дилтіазему і в 196 — при лікуванні діуретиком і  $\beta$ -блокатором (6,4 випадку порівняно з 7,9 випадку на 1000 пацієнто-років; відносний ризик 0,80 (0,65–0,99);  $p = 0,04$ ), а фатальний або нефатальний інфаркт міокарда — відповідно у 183 і 157 пацієнтів (відповідно 7,4 і 6,3 випадку на 1000 пацієнто-років; відносний ризик 1,16 (0,94–1,44);  $p = 0,17$ ).

**Висновок.** Для профілактики первинної кінцевої точки (інсультів, інфаркту міокарда і випадків смерті від серцево-судинних причин) дилтіазем є таким самим ефективним препаратом, як діуретики,  $\beta$ -блокатори або поєднання цих препаратів.

<sup>1</sup> Скорочений виклад

## Передмова

Антагоністи кальцію (АК) вже понад 15 років широко застосовуються для лікування гіпертензії, а в 1989 р. були включені у запропонований ВООЗ перелік засобів першого вибору для лікування м'якої гіпертензії. У виконаному раніше контрольованому дослідженні було зроблено висновок, що застосування дилтіазему супроводжується більш вираженим зниженням артеріального тиску, ніж прийом кількох інших антигіпертензивних препаратів (B. Materson et al., 1993). Крім того, на підставі аналізу проміжних критеріїв ефективності, особливо зворотного розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, було показано, що лікування, яке базується на АК, більш ефективно, ніж таке, основою якого є діуретики,  $\beta$ -блокатори або їх поєднання (B. Dahlof et al., 1992; R. Schmieder et al., 1996). За даними мета-аналізу, за своєю антигіпертензивною ефективністю АК не поступаються інгібіторам ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) (R. Schmieder et al., 1998). Отже, можна припустити, що антагоністи кальцію можуть бути принаймні не менш ефективними, ніж діуретики або  $\beta$ -блокатори, у зниженні серцево-судинного ризику у пацієнтів з гіпертензією.

Але до останнього часу, на відміну від діуретиків і  $\beta$ -блокаторів, доказів здатності АК зменшувати серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів з АГ не було. Такі дані були вперше отримані у Шанхайському дослідженні ефективності ніфедипіну при лікуванні хворих літнього віку (дослідження STONE, 1996), Європейському дослідженні систолічної гіпертензії (Syst-Eur, 1997) і Китайському дослідженні систолічної гіпертензії (Syst-China, 1998). В останніх двох дослідженнях застосування нітредипіну супроводжувалося значним зниженням частоти інсультів порівняно з плацебо. У Шведському дослідженні лікування гіпертензії у літніх осіб (STOP-2, 1999) лікування дигідропіридиновими АК забезпечувало у літніх пацієнтів з гіпертензією ефект, що не поступався традиційній терапії діуретиками,  $\beta$ -блокаторами або їх поєднанням, а також інгібіторами АПФ. Скандинавське дослідження дилтіазему (NORDIL) почалося в 1993 р., ще до оприлюднення цих даних. Результати проведених до останнього часу досліджень торкаються літніх пацієнтів з гіпертензією або лише пацієнтів з систолічною гіпертензією. Крім того, в усіх названих дослідженнях вивчали ефективність дигідропіридинових АК, як звичайно — порівняно з плацебо. Ми здійснили спеціальне відкрите рандомізоване дослідження NORDIL з максимальним наближенням до умов клінічної практики, щоби порівняти ефективність дилтіазему з дією діуретиків,  $\beta$ -блокаторів або їх поєднання при лікуванні гіпертензії у пацієнтів середнього віку.

## Методи

У дослідження включали пацієнтів з 1032 лікувальних закладів Норвегії та Швеції з 9 жовтня 1992 р. до 31 жовтня 1999 р. У всіх пацієнтів при дворазовому вимірюванні діастолічний АТ перевищував 100 мм рт. ст., а вік становив 50—74 роки.

Усі пацієнти з гіпертензією методом випадкового добору були поділені на групи лікування дилтіаземом або традиційної терапії діуретиком,  $\beta$ -блокатором або їх поєднанням. З метою зниження діастолічного АТ до 90 мм рт. ст. і нижче передбачали можливість поетапного призначення інших антигіпертензивних засобів.

У групі дилтіазему на першому етапі лікування пацієнтам призначали дилтіазем у дозі 180—360 мг на добу. Спочатку використовували препарат короткої дії, з 1997 р. — препарат з тривалішим періодом дії. На другому етапі додатково призначали інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), на третьому — діуретик або  $\alpha$ -блокатор. На четвертому етапі можна було додатково призначати будь-який інший антигіпертензивний препарат. У групі лікування, що базувалося

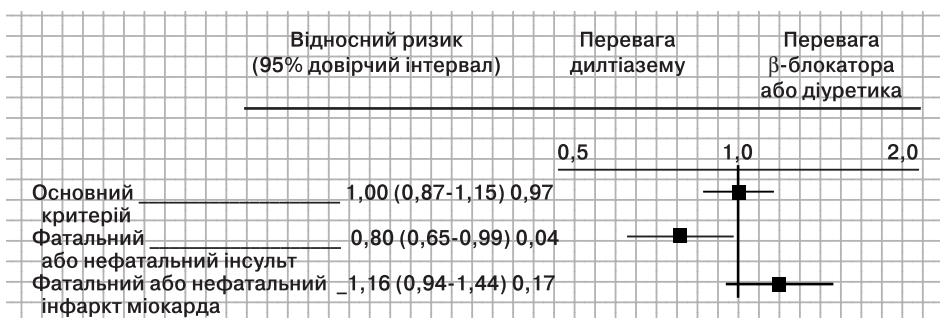


Рис. 1. Відносний ризик розвитку серцево-судинних кінцевих точок у дослідженні NORDIL.



Рис. 2. Криві Каплана-Мейєра для відносної кількості пацієнтів у кожній групі, які досягли первинної кінцевої точки.

Кількість пацієнтів з підвищеним ризиком						
β-блокатори/діуретики	5471	5563	5244	4975	3486	1921
Дилтіазем	5410	5299	5217	4932	3409	1865

на діуретиках і β-блокаторах, на першому етапі призначали тіазидовий діуретик або β-блокатор, на другому — поєднання цих препаратів, на третьому — інгібітор АПФ або α-блокатор, на четвертому — будь-який інший антигіпертензивний препарат, за винятком АК.

Комбінованою первинною кінцевою точкою була кількість випадків фатального або нефатального інсульту, інфаркту міокарда або летального кінця внаслідок серцево-судинних захворювань. Вторинними кінцевими точками були фатальний або нефатальний інсульт, а також фатальний і нефатальний інфаркт міокарда.

### Результати

Усього в клінічні групи включили 10 916 пацієнтів. Після рандомізації пацієнти з одного лікувального закладу (35 осіб) були виключені через невпевненість у достовірності отриманих даних. Отже, в дослідженні залишилися 5290 чоловіків і 5591 жінок; середній вік 60 років. Хворих лікували у поліклініках їх дільничні лікарі за участю місцевих координаторів дослідження — спеціалістів у галузі гіпертензії, нефрології або кардіології. Групи лікування дилтіаземом, діуретиками і β-блокаторами були подібні за віком і статтю пацієнтів, індексом маси тіла, рівнем АТ, вміс-

Таблиця.  
Найчастіші несприятливі події при лікуванні дилтіаземом  
або діуретиками і β-блокаторами

Побічні реакції	Група дилтіазему	Група діуретиків і β-блокаторів
Запаморочення	505 (9,3%)	488 (8,9%)
Біль у суглобах	418 (7,7%)	391 (7,1%)
Біль голови*	458 (8,5%)	311 (5,7%)
Неприємні відчуття у грудній клітці	310 (5,7%)	322 (5,9%)
Кашель	303 (5,6%)	298 (5,4%)
Втома*	239 (4,4%)	353 (6,5%)
Біль у спині	253 (4,7%)	298 (5,4%)
Депресія	198 (3,7%)	186 (3,4%)
Біль у животі	187 (3,5%)	186 (3,4%)
Задишка**	157 (2,9%)	212 (3,9%)
Біль у м'язах	172 (3,2%)	188 (3,4%)
Імпотенція*	126 (2,3%)	202 (3,7%)

\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,006$

том холестерину, тригліцеридів, глюкози, креатиніну, кількістю раніше не лікованих пацієнтів, курців, наявністю інших захворювань (перенесеного раніше інфаркту міокарда або інсульту, фібриляції передсердь, цукрового діабету). Період спостереження в середньому становив 4,5 року.

У групах пацієнтів, які приймали дилтіазем або діуретики і β-блокатори, середній рівень АТ під час дослідження становив відповідно 154,9/88,6 мм рт. ст. і 151,7/88,7 мм рт. ст. Серед пацієнтів, яких спостерігали протягом не менше 24 місяців, середнє зниження систолічного і діастолічного АТ при порівнянні результатів останнього вимірювання з вихідними даними становило 20,3/18,7 мм рт. ст. у групі дилтіазему і 23,3/18,7 мм рт. ст. у групі діуретиків і β-блокаторів.

Наприкінці дослідження монотерапія продовжувалась у 50% пацієнтів у групі дилтіазему і 45% — у групі діуретиків і β-блокаторів. У групі дилтіазему призначення при рандомізації лікування (дилтіазем плюс додаткові препарати) продовжувалося у 77% пацієнтів, у групі діуретиків і β-блокаторів — у 93% пацієнтів (могло здійснюватися лікування діуретиком або β-блокатором, цими препаратами у поєднанні або разом з іншими антигіпертензивними засобами). У групі дилтіазему 283 пацієнти приймали також інші АК.

Первинна кінцева точка була зареєстрована у 403 пацієнтів у групі дилтіазему і в 400 пацієнтів у групі діуретиків і β-блокаторів (16,6 випадку порівняно з 16,2 випадку у перерахунку на 1000 пацієнто-років; відносний ризик = 1,00 (95% довірчий інтервал 0,87— 1,15);  $p = 0,97$ ). Фатальний або нефатальний інсульт виник у 159 хворих у групі дилтіазему і в 196 хворих у групі діуретиків і β-блокаторів (відповідно 6,4 і 7,9 випадку на 1000 пацієнто-років; відносний ризик 0,80 (0,65— 0,99);  $p = 0,04$ ). Фатальний або нефатальний інфаркт міокарда виник у 183 пацієнтів у групі дилтіазему і 157 пацієнтів у групі діуретиків і β-блокаторів (відповідно

7,4 і 6,3 випадку на 1000 пацієнто-років; відносний ризик 1,16 (0,94—1,44);  $p = 0,17$ ). Достовірних відмінностей між групами за іншими кінцевими точками не було.

Побічні реакції оцінювались на підставі опитування пацієнтів під час кожного обстеження і не обмежувалися реакціями, безпосередньо спричиненими прийомом препарату. Скарги хворих оцінювали відповідно до кодування ВООЗ (таблиця). Далі наведені лише 12 найчастіших несприятливих подій або симптомів. Не включені симптоми, які були на момент рандомізації, якщо вони пізніше не проявлялись. Відмінності між групами були достовірними для чотирьох несприятливих подій: біль голови ( $p < 0,001$ ), втома ( $p < 0,001$ ), задишка ( $p < 0,006$ ) та імпотенція ( $p < 0,001$ ).

### Обговорення

Незважаючи на те, що це дослідження здійснювалося за умов, максимально наближених до реальної клінічної практики, на його результатах могла позитивно позначитися особлива увага, приділена профілактиці серцево-судинних ускладнень гіпертензії. При аналізі первинної кінцевої точки (розвитку будь-яких інсультів, інфаркту міокарда і випадків смерті внаслідок серцево-судинних причин) не було виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами, і відносний ризик становив 1,00. Водночас такі кінцеві точки були зареєстровані у 803 хворих, що достатньо для виявлення відмінностей між групами.

Застосування схеми лікування, яка включала дилтіазем, супроводжувалось вираженішим зменшенням частоти інсультів порівняно з терапією діуретиками або  $\beta$ -блокаторами. Проте, зважаючи на численність здійснених у цьому дослідженні статистичних порівнянь, така відмінність могла бути випадковою.

Раніше було показано, що в пацієнтів з гіпертензією дилтіазем знижує АТ більш ефективно, ніж атенолол, клонідин, празозин, каптоприл, гідрохлортіазид або плацебо (B. Materson et al., 1993), але в нашому дослідженні ступінь зниження діастолічного АТ в обох групах був приблизно однаковим, а ступінь зниження систолічного АТ був вищий (на 3 мм рт. ст.) у групі діуретиків і  $\beta$ -блокаторів порівняно з групою дилтіазему. Таку відмінність результатів можна пояснити нижчим дозуванням дилтіазему у дослідженні NORDIL.

Зважаючи на дані мета-аналізу 13 досліджень ефективності антигіпертензивної терапії (R. Collins et al., 1990), різниця ступеня зниження АТ у 3 мм рт. ст. мала б зумовити відмінності у частоті розвитку інсультів. У цьому мета-аналізі додаткове зниження систолічного АТ на 10 мм рт. ст. дозволяло знизити ризик розвитку інсульту на 42%. Якщо б така залежність між зниженням систолічного АТ і зменшенням частоти розвитку інсультів зберігалася у нашому дослідженні, відносний ризик у групі дилтіазему мав би збільшитися на 12%, але насправді він зменшився на 20%.

Дилтіазем, напевно, є більш ефективним засобом профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень гіпертензії, ніж дигідропіридині АС. Один із можливих механізмів цього ефекту — зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, яка є значним фактором ризику тяжких серцево-судинних захворювань, включаючи інсульт. Іншим позитивним моментом може бути менш виражена симпатична активація на фоні застосування дилтіазему порівняно з дигідропіридинами. У не закінченому дотепер дослідженні впливу антигіпертензивних засобів на рівень ліпідів і частоту серцевих нападів (ALLHAT), лікування  $\alpha$ -блокатором доксазозином було припинено достроково через вищу частоту розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень порівняно із застосуванням діуретика хлорталідону. Ці дані дозволили припустити, що при лікуванні гіпертензії  $\alpha$ -блокатори можна приймати лише як препарати другого вибору (F. Messerli, 2000). Залишається нез'ясованим, чим була зумовлена нижча ефективність запобігання серцево-судинним захворюванням у групі доксазозину: тим, що систолічний АТ знизився на 3 мм рт. ст. менше

порівняно з групою хлорталідону, чи це було пов'язано з іншими механізмами. У нашому дослідженні  $\alpha$ -блокатор, здебільшого доксазозин, приймали 183 пацієнти з групи дилтіазему і 241 — з групи діуретиків і  $\beta$ -блокаторів. Відносно мала частота застосування доксазозину при подібній відносній кількості пацієнтів в обох групах, які приймали цей препарат, дозволяють припустити, що застосування  $\alpha$ -блокаторів не вплинуло на результати нашого дослідження.

Достовірних відмінностей за іншими кінцевими точками між пацієнтами обох груп або пацієнтами з цукровим діабетом II типу, зареєстрованим на початку лікування, не було. Ці результати дещо відрізняються від даних, отриманих у пацієнтів з гіпертензією на фоні цукрового діабету при мета-аналізі досліджень ефективності АК (J. Staessen et al., 2000), але в більшості з цих досліджень ефект АК порівнювали лише з дією плацебо. При порівнянні діуретиків і  $\beta$ -блокаторів з інгібіторами АПФ при лікуванні гіпертензії у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом II типу було отримано суперечливі результати. У дослідженні CAPPP (1999) було показано, що лікування, яке базувалося на інгібіторах АПФ, супроводжувалося ефективнішою дією щодо профілактики розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, ніж лікування діуретиками і  $\beta$ -блокаторами, а в дослідженні, виконаному у Великій Британії спеціально в пацієнтів з цукровим діабетом (UKPDS, 1998), не було встановлено відмінностей профілактичної ефективності цих препаратів. Такі суперечливі результати можна пов'язати з відмінностями рівня АТ у пацієнтів, залучених у дослідження CAPPP і UKPDS. Результати нашого дослідження добре узгоджуються з результатами дослідження STOP-2, у якому порівнювали ефективність засобів лікування гіпертензії у літніх осіб. У дослідженні STOP-2 у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом II типу не виявили відмінностей частоти розвитку серцево-судинних захворювань при застосуванні антагоністів кальцію, діуретиків і  $\beta$ -блокаторів.

У дослідженні NORDIL виявили задовільну переносимість обох схем лікування. Дані про те, що лікування, призначене при рандомізації, продовжувалося у 77% пацієнтів у групі дилтіазему і в 93% — у групі діуретиків і  $\beta$ -блокаторів, напевно, були зумовлені тим, що в групі дилтіазему призначався лише один фіксований препарат, тоді як у другій групі можна було здійснювати вибір між діуретиком або  $\beta$ -блокатором. У перелік 12-ти несприятливих реакцій, які найчастіше спостерігали при лікуванні дилтіаземом, не увійшли набряки нижніх кінцівок і припливи — поширені побічні ефекти дигідропіридинових АК.

## Висновок

Антигіпертензивна терапія, яка базується на дилтіаземі, за своїм впливом на загальну смертність або сумарну частоту розвитку серцево-судинних ускладнень не відрізняється від лікування тіазидовими діуретиками або  $\beta$ -блокаторами.

Скорочений виклад і редакція *Олега Жарінова*