

РАНДОМІЗОВАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АМЛОДИПІНУ* І ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, ЯКИХ ЗАСТОСОВУВАЛИ У ВИГЛЯДІ МОНОТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОЇ СИСТОЛІЧНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ

Скорочений виклад

C. Calvo, F. Gude, J. Abellan et al.
Clin Drug Invest 2000(May); 19(5):317-326

Високий артеріальний тиск (АТ) є одним із найпоширеніших захворювань у світі, а ізольована систолічна гіпертензія (ІСГ) є найпоширенішою формою підвищення артеріального тиску в літніх пацієнтів. Такий варіант зростання АТ, при якому відбувається ізольоване підвищення систолічного АТ при збереженні нормальних показників діастолічного АТ, є тісно пов'язаним з віком пацієнтів і "природним" наслідком процесу старіння, тому поширеність ІСГ зростає з віком. Фремінгемське дослідження виявило поширеність ІСГ серед пацієнтів-гіпертоніків літнього віку в межах 60–65%.

Ще не так давно деякі лікарі вважали, що високий АТ у літніх пацієнтів не треба лікувати, крім випадків вираженого його підвищення (САТ/ДАТ > 200/110 мм рт. ст.), а також коли він викликає симптоми. Однак дані Фремінгемського дослідження й інших досліджень засвідчили, що високий АТ збільшує серцево-судинний ризик у літніх пацієнтів.

Останніми роками отримано переконливіші дані щодо позитивного ефекту фармакологічного втручання і тривалого зниження систолічного АТ. Це викликало зниження частоти інсультів на 42% і частоти гострих коронарних подій на 14%.

Однак треба підкреслити, що незважаючи на наявність різноманітних гіпотензивних препаратів не всі вони мають ту саму ефективність у зниженні АТ чи адекватному контролі ІСГ.

У пацієнтів з ІСГ традиційно застосовували бета-блокатори і діуретики. У п'ятому звіті Об'єднаного національного комітету (ОНК) з виявлення, оцінки і лікування високого АТ (США, 1993 рік) препаратами першого вибору для лікування ІСГ у літніх людей рекомендуються діуретики, а в шостому звіті (США, 1997 рік) рекомендації розширили, і вони включають діуретики і тривалодіючі дигідропіридинові антагоністи кальцію.

Метою цього дослідження було порівняти ефективність, безпечність і переносимість цих двох класів медикаментів у популяції літніх пацієнтів віком 60 років і старших при наявності високого систолічного АТ. Для цього обрали тривалодіючий антагоніст кальцію амлодипін і тіазидовий діуретик гідрохлоротіазид.

* Амлодипін — оригінальна розробка компанії Пфайзер. В Україні препарат продається під назвою НОРВАСК.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ

Пацієнти

У це дослідження залучили пацієнтів з 11 іспанських шпиталів у загальній кількості 197 (66 чоловіків, 33,5%, і 131 жінку, 66,5%) віком 60—87 років при наявності ІСГ, яку визначали як систолічний АТ (САТ) у сидячому положенні ≥ 160 мм рт. ст. і діастолічний АТ (ДАТ) ≤ 95 мм рт. ст. після чотирьох тижнів прийому плацебо. Пацієнтів виключали з дослідження при наявності будь-якої з таких ознак: САТ ≥ 220 мм рт. ст. і/або ДАТ > 95 мм рт. ст., злоякісна гіпертензія, вторинна гіпертензія, ознаки пошкодження кінцевих органів, супутнє застосування гіпотензивних препаратів, вазоактивних препаратів, трициклічних антидепресантів з гіпотензивним ефектом або симпатоміметиків; серцева декомпенсація, важка аритмія, дисфункція печінки, ниркова недостатність.

Дизайн дослідження і режими дозування

Це було багатоцентрове, однобічно-сліпе, порівняльне, з наявністю паралельної групи, рандомізоване клінічне дослідження, розділене на дві фази. Загалом було виконано сім візитів на 1, 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнях. Дослідження почали 197 пацієнтів з 4-тижневого прийому плацебо (I фаза).

Після закінчення першої фази пацієнтів рандомізували для участі в другій 8-тижневій фазі активного лікування. Пацієнтів рандомізували для прийому або тривалодіючого антагоністу кальцію амлодипіну, або тіазидового діуретика гідрохлоротіазиду: 97 пацієнтів отримували амлодипін і 100 — гідрохлоротіазид. Усіх пацієнтів інструктували приймати медикамент щодня приблизно о 9 год. ранку. Під час перших 4-х тижнів активного лікування пацієнти отримували або 5 мг амлодипіну, або 50 мг гідрохлоротіазиду; якщо не вдавалося досягти САТ ≤ 150 мм рт. ст., то в наступні 4 тижні дозу збільшували до 10 мг амлодипіну і 100 мг гідрохлоротіазиду.

Лікування припиняли і пацієнт вибував з дослідження, якщо при максимальній переносимій дозі не вдавалося знизити САТ на 10 мм рт. ст. і більше або якщо в будь-який момент протягом дослідження виявляли САТ 220 мм рт. ст. і/чи ДАТ 115 мм рт. ст.

Протягом періоду дослідження не дозволяли застосовувати жодного супутнього гіпотензивного медикаменту чи іншого медикаменту, який міг би вплинути на АТ.

МЕТОДИ

Процедури і виміри

У кожному центрі виміри АТ (систолічного і діастолічного в мм рт. ст.) завжди робила та сама особа із застосуванням того самого ртутного сфігмоманометра на тій самій руці пацієнта. Вимір робили після того, як пацієнт посидів принаймні 3 хвилини, і повторювали через 3 хвилини. Враховуючи частоту ортостатичних реакцій у цій віковій групі, вимірювали також АТ у вертикальному положенні. АТ вимірювали перед прийомом ранкової дози препарату (через 24 години після прийому попередньої).

РЕЗУЛЬТАТИ

Із 197 пацієнтів, яких включили в дослідження, 97 (49,2%) отримували амлодипін і 100 (50,8%) — гідрохлоротіазид. Загалом закінчили дослідження 190 пацієнтів — 95 (98%) у групі амлодипіну і 95 (95%) у групі гідрохлоротіазиду.

У кінці активної фази лікування 49 (52%) пацієнтів з групи амлодипіну отримували 5 мг/день і 46 (48%) — 10 мг/день; середня остаточна доза амлодипіну була 7,4 мг/день. У групі гідрохлоротіазиду 49 (52%) пацієнтів отримували 50 мг/день і 46 (48%) — 100 мг/день; середня остаточна доза гідрохлоротіазиду була 74,2 мг/день.

Статистично суттєвих відмінностей у демографічних характеристиках чи захворюваннях пацієнтів між двома групами не було.

Остаточному аналізу підлягали 184 пацієнти: 86 у групі амлодипіну і 98 у групі гідрохлоротіазиду.

Ефективність

При закінченні дослідження терапевтичного успіху вдалося досягти у 80% (65/85) пацієнтів з групи амлодипіну (САТ у сидячому положенні ≤ 150 мм рт. ст.), тоді як терапевтичний успіх у групі гідрохлоротіазиду був 54% (54/94), відмінність між двома групами була статистично суттєвою ($p = 0,0003$). Середнє зниження САТ/ДАТ у сидячому положенні було $-32,5/-8,4$ мм рт. ст. у групі амлодипіну і $-24,0/-4,7$ мм рт. ст. у групі гідрохлоротіазиду; відмінність статистично суттєва ($p < 0,001$). Середнє зниження САТ/ДАТ у вертикальному положенні було $-33,7/-8,7$ мм рт. ст. у групі амлодипіну і $-27,3/-6,9$ мм рт. ст. у групі гідрохлоротіазиду. У двох групах не виявили суттєвих змін у частоті серцевих скорочень.

Безпечність і переносимість

Обидва види лікування добре переносились. Побічні дії виявили у 79 (40%) пацієнтів: 35 (36%) у групі амлодипіну і 44 (44%) у групі гідрохлоротіазиду. Найчастішими побічними діями у групі амлодипіну були набряки (14,4%), почервоніння обличчя (8,2%) і болі голови, тоді як у групі гідрохлоротіазиду найчастішими побічними ефектами були корчі (14%), запаморочення (9%) і втома (5%). Лише два пацієнти у групі амлодипіну і 4 пацієнти у групі гідрохлоротіазиду припинили лікування через побічні ефекти.

Лабораторні дані

Ні в одній із груп лікування не виявили жодних несподіваних чи незвичних лабораторних ознак, і жоден пацієнт не припинив лікування з приводу патологічних результатів лабораторних тестів.

Коли в кожній групі порівняли дані до включення в дослідження і після закінчення дослідження, то в групі амлодипіну статистично суттєво знизились тригліцериди сироватки ($p = 0,036$) і креатинін сироватки ($p = 0,003$). На відміну від цього, у групі гідрохлоротіазиду статистично суттєво зріс гематокрит, білірубін сироватки, глюкоза крові, а також рівні загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці. Також виявили статистично суттєве зниження рівня калію в сироватці ($p < 0,001$) і хлоридів ($p = 0,001$).

ОБГОВОРЕННЯ

Неадекватний контроль високого АТ й особливо систолічного АТ є важливим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, які нині є найчастішою причиною смерті осіб віком понад 65 років. Беручи до уваги, що гіпертензія є принциповим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, який піддається модифікації, різноманітні дослідження засвідчили, що зниження високого АТ загалом зменшує серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів з гіпертензією, а також у літніх пацієнтів віком понад 60 років. Різниця суттєва щодо частоти виникнення інсульту, ІХС, серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності і смерті.

У 1991 році опубліковано результати дослідження SHEP¹, які доводили, що довготривале лікування діуретиками знижувало частоту гострого інсульту, гострого ІМ і серцевої недостатності у пацієнтів віком 60 років і старших із ІСГ. На основі

¹ SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program (Дослідження систолічної гіпертензії в літніх пацієнтів).

результатів SHEP та інших подібних досліджень у 5-му звіті ОНК США діуретики рекомендуються як ідеальний препарат першого вибору для лікування ІСГ в літніх осіб. У 6-му звіті ОНК США (1997 рік) до діуретиків додали тривалодіючі дигідропіридинові антагоністи кальцію, ґрунтуючись на результатах Європейського дослідження Syst-Eur із залученням 4695 пацієнтів. У цьому дослідженні половину пацієнтів лікували дигідропіридиновим антагоністом кальцію, а половину — плацебо. При застосуванні антагоніста кальцію САТ знизився на 23 мм рт. ст. (на відміну від 13 мм рт. ст. при застосуванні плацебо), засвідчили також зниження частоти інсультів, інфарктів і лівошлуночкової недостатності (зниження на 31% частоти всіх фатальних і нефатальних серцево-судинних кінцевих точок і на 42% частоти інсульту).

Треба пам'ятати, що це було однобічно-сліпе дослідження, яке сконструювали до опублікування 5-го звіту ОНК США, в якому ІСГ визначається як САТ/ДАТ >140/<90 мм рт. ст. і рекомендовано знижувати АТ нижче 160/95 мм рт. ст. Крім того, тоді застосовували вищі дози діуретиків, ніж рекомендують нині. В останніх рекомендаціях ВООЗ і Міжнародного товариства з вивчення гіпертонії при лікуванні гіпертонії з метою зниження частоти побічних ефектів рекомендують не перевищувати дозу гідрохлоротіазиду 25 мг на день. Крім того, у цих рекомендаціях препаратами вибору для лікування літніх пацієнтів з систолічною гіпертензією названі діуретики й антагоністи кальцію. З іншого боку, у 6-му звіті ОНК США рекомендують знижувати САТ до 140 мм рт. ст., а проміжною метою є зниження САТ нижче 160 мм рт. ст.

У нашому дослідженні реакція пацієнтів на лікування була ліпшою у групі амлодипіну із більшим ступенем зниження АТ в сидячому положенні. Крім того, відсоток пацієнтів, які досягли терапевтичного успіху, також був вищим у групі амлодипіну, ніж у групі гідрохлоротіазиду (80% проти 54%). Що цікаво, не відзначили статистично суттєвої різниці щодо зниження САТ і ДАТ у вертикальному положенні, хоча була чітка тенденція на користь амлодипіну. Цей ефект можна пояснити постуральною гіпотензією, яку часто спостерігають у літніх пацієнтів при лікуванні тіазидовими діуретиками. Відповідно, у нашому дослідженні середнє зниження САТ/ДАТ у вертикальному положенні у групі гідрохлоротіазиду (-27,3/-6,9 мм рт. ст.) було більшим, ніж у сидячому положенні (-24,0/-4,7 мм рт. ст.), тоді як у групі амлодипіну значення САТ і ДАТ у вертикальному і сидячому положенні практично не відрізнялись (відповідно, -33,7/-8,7 мм рт. ст. і -32,5/-8,4 мм рт. ст.).

Щодо безпеки і переносимості, то дані нашого дослідження свідчать, що обидва препарати добре переносять. Амлодипін був нейтральним щодо впливу на метаболізм і не вплинув суттєво на параметри, за винятком суттєвого зниження креатиніну і тригліцеридів у сироватці. На відміну від цього, при застосуванні гідрохлоротіазиду виявили типові зміни параметрів для діуретиків: зниження рівнів хлориду і калію в сироватці, збільшення гематокриту, рівнів глюкози, сечової кислоти, білірубіну, загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів. Однак профіль переносимості гідрохлоротіазиду в цьому дослідженні треба трактувати обережно, оскільки застосовували дози вищі, ніж тепер рекомендують.

Результати попереднього порівняльного дослідження амлодипіну (5—10 мг/день) і гідрохлоротіазиду (12,5—25 мг/день) засвідчили, що амлодипін знижував як клінічні показники АТ, так і показники, отримані при 24-годинному амбулаторному моніторингу АТ, тоді як монотерапія гідрохлоротіазидом знизила лише клінічні показники АТ. В іншому дослідженні (1990 рік) з'ясували, що дози гідрохлоротіазиду понад 25 мг/день викликали бажане зниження АТ, але це супроводжувалось негативними метаболічними ефектами.

Діуретики традиційно вважали більш ефективними для лікування літніх пацієнтів, у яких реакція гомеостазу на ренін-ангіотензинову систему переважно є ослабленою. І навпаки, багато досліджень вказують, що антагоністи кальцію доб-

ре підходять для застосування в літніх пацієнтів, у яких АТ переважно підвищується внаслідок зростання жорсткості артерій і зниження комплаєнсу судин.

Наші результати підтверджують дані попередніх досліджень у літніх пацієнтів з ІСГ, яких лікували амлодипіном, засвідчивши ефективний контроль АТ і відсутність побічних метаболічних ефектів.

Дослідження Syst-Eur і Syst-China довели довготривалий позитивний вплив антагоністів кальцію на захворюваність і смертність. Це підтримує пропозицію, що антагоністи кальцію є чудовою альтернативою діуретикам у цієї популяції пацієнтів, яких часто дуже складно лікувати.

ВИСНОВОК

Дози гідрохлоротіазиду, які вивчали в цьому дослідженні, були вищими, ніж нині рекомендують, і вони можуть пояснити виявлені негативні метаболічні ефекти. Однак це не впливає на висновок, що амлодипін був значно ефективнішим за гідрохлоротіазид у зниженні АТ в пацієнтів з ІСГ віком 60 років і старших. Обидва препарати добре переносились, рідко викликали побічні ефекти і припинення лікування внаслідок цього.

Амлодипін — препарат, добре відомий завдяки своїй ефективності і переносимості при лікуванні артеріальної гіпертензії, він має дуже мало протипоказів і не взаємодіє з іншими препаратами. Ґрунтуючись на результатах нашого дослідження і рекомендаціях, опублікованих у 6-му звіті ОНК США, ми вважаємо, що амлодипін є препаратом першого вибору для контролю ІСГ у літніх пацієнтів.

Підготував *Володимир Павлюк*