

Проучването JEWEL: Може ли комбинираната интервенция по отношение на различните рискови фактори да повлияе благоприятно риска от развитие на сърдечно-съдова болест?

Принципи и дизайн на интернационална, отворена програма за оценка на ефективността на комбинацията amlodipine/atorvastatin в една таблетка за постигане на таргетните нива на артериалното налягане и липидите

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Сърдечно-съдовата болест, най-честа клинична изява на която са коронарната болест на сърцето и мозъчният инсулт, е водеща причина за смъртност в 5 от 6 региона на Световната здравна организация (СЗО).¹ Следователно приоритет е разработването на програми и препоръки, базирани на доказателствата, за превенция и лечение на сърдечно-съдовата болест в много страни по света.

Сърдечно-съдовите рискови фактори са общоизвестни: повишени нива на плазмените липиди (високи нива на холестерола, на LDL-холестерола и на триглицеридите и ниски нива на HDL-холестерола); хипертония; тютюнопушене; възраст >55 години, мъжки пол, анамнеза за инсулт, периферна артериална болест, захарен диабет, протеинурия, левокамерна хипертрофия, фамилен анамнеза за коронарна болест с ранно начало. Всеки рисков фактор има продължително въздействие върху общия риск за настъпване на коронарна болест на сърцето.

Сърдечно-съдовите рискови фактори рядко се проявяват изолирано. Framingham, както и други проучвания в Европа показваха, че при над 80% от случаите артериалната хипертония се съпътства от поне един рисков фактор, а при над 30% - от 3 и повече рискови фактори. Доказан е фактът, че рисковите фактори не действат самостоятелно, а оказват мултиплициращ ефект върху глобалния сърдечно-съдов риск. Затова съвременните европейски и американски препоръки акцентират върху определянето на общия сърдечно-съдов риск и индивидуален подход за контрол на отделните рискови фактори.^{7,13,16}

Повлияване на сърдечно-съдовите рискови фактори и съвременната практика

Насърчаването на промяна в начина на живот е важна начална стъпка във всички терапевтични програми.^{7, 17} Промяната в начина на живот обаче не винаги е успешна или достатъчно ефективна сама по себе си. Големи клинични проучвания показаха, че сигнификантна редукция на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност може да

се постигне чрез приложение на антихипертензивна и на липидопонижаваща терапия.¹⁸⁻²³

Още по-нови проучвания показаха, че сърдечно-съдовият риск може допълнително да бъде редуциран чрез постигане на по-агресивни цели. Липидопонижаващото рамо на ASCOT, което беше прекратено 2 години по-рано поради високо сигнификантни ползи, показа, че тези резултати могат да се постигнат при пациенти с множествени рискови фактори, но с нормален до леко повишен холестерол. Впечатляващо е, че тези резултати намериха отражение в Канадските национални препоръки за лечение на хипертония, които съветват при всички пациенти с АХ, отговарящи на критериите за включване в ASCOT, да се прилагат статини, независимо от техните изходни нива на LDL-холестерол.

Въпреки голямата социална значимост на сърдечно-съдовите заболявания, многобройни проучвания, проведени в различни центрове и при различни условия, показват че все още голям брой пациенти с повишен риск остават неидентифицирани и нелекувани, а само при малка част от адекватно лекуваните се постига задоволителен контрол на СС риск.

Съпричастност към терапията

Настоящите препоръки за контрол на рисковите фактори приемат, че пациентите осъзнават необходимостта и активно съдействат при изпълнение на терапията. Над 50% обаче от пациентите самоволно преустановяват лечението си поради различни причини³⁰. Съпричастността на пациента зависи от множество фактори, сред които образование, цена, отношение към терапията, режим, анамнеза за сърдечно-съдова болест, брой медикаменти и нежелани ефекти.^{32, 33}

Има достатъчно доказателства, които потвърждават, че опростяването на терапевтичния режим и редуцирането на броя таблетки повишава съпричастността на пациента.^{32, 33} Ретроспективно проучване показва, че съпричастността може да бъде подобрена и ако терапията с отделни лекарства започва едновременно, както и

чрез намаляване на броя на лекарствата. Това важи в особено голяма степен за пациентите с висок сърдечно-съдов риск, при които често се налага прилагането на комплексен, мултимедикаментозен терапевтичен режим.

Основания за проучването JEWEL

Много клинични проучвания доказаха ползата от антихипертензивната и от липидопонижаващата терапия за редуция на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.^{19, 34} Малко проучвания обаче са адресирали необходимостта от оценка на общия сърдечно-съдов риск, както и ефективността от едновременното повлияване на множество рискови фактори при пациентите с повишен риск.

Разработена е комбинация от калциев антагонист, амлодипин безилат, и статин, аторвастатин калций, под формата на една таблетка CADUET. Тя позволява контрол едновременно на артериалното налягане и липидите и съответно е ефективна по отношение на превенцията на сърдечно-съдовата болест. Всеки от компонентите в лекарствената форма има добре известен профил на безопасност и ефикасност, доказан в клиничната практика. Клиничните проучвания показаха не само значима редуция на артериалното налягане и серумния холестерол, но също и наличието на синергични съдови ефекти при приложението на амлодипин/аторвастатин. Ендотелната дисфункция, последствие както на повишеното артериално налягане, така и на повечето от останалите сърдечно-съдови рискови фактори, е в основата на прогресията на атеротромбозата. Сред главните ѝ механизми е оксидативният стрес, водещ до снижена бионаличност на азотен окис.³⁷ Изследвания *in vitro* демонстрираха, че комбинираната форма амлодипин/аторвастатин мощно стимулира освобождаването на азотен окис от човешки ендотелни клетки.³⁸

До настоящия момент е приключило първото голямо клинично проучване за приложението на 1 таблетка CADUET в ежедневната практика, потвърждаващо ефективността, безопасността и приложимостта на Caduet, но то е проведено само в САЩ, което крие риск от неправилно екстраполиране на резултатите към различни популации, с различен профил на рисковите фактори и с различни за отделните държави регулаторни стратегии и препоръки за лечение. В допълнение, много държав-

ни институции, лекари и пациенти биха искали да бъдат информирани за ефективността на новото лекарство, приложено в условията на реалната практика.³⁹

Проучването JEWEL се състои от две части: JEWEL I и JEWEL II. Проучванията имат сходен дизайн и имат за цел да дадат отговор на следните въпроси:

Дали терапията с 1 таблетка CADUET е ефективна при пациенти с различна степен на сърдечно-съдов риск?

Какво е отношението, очакванията и поведението на участниците в терапията и какво е влиянието на съпричастността им върху постигането на таргетните цели?

Таргетните цели за артериалното налягане и серумните липиди са дефинирани в повечето международни препоръки и варират в зависимост от нивото на риска на пациента.

Отвореният дизайн на проучването JEWEL позволява получаването на доказателства за ефективността на CADUET в ежедневната клинична практика.

Крайни цели за оценка

Първични крайни цели (JEWEL I и II)

Оценка на ефективността на CADUET посредством определяне на процента пациенти, достигнали прицелни стойности на артериалното налягане и серумния холестерол според препоръките на съответната държава.

Вторични крайни цели (JEWEL I и II)

1. Процент пациенти, достигнали таргетната стойност за артериалното налягане.

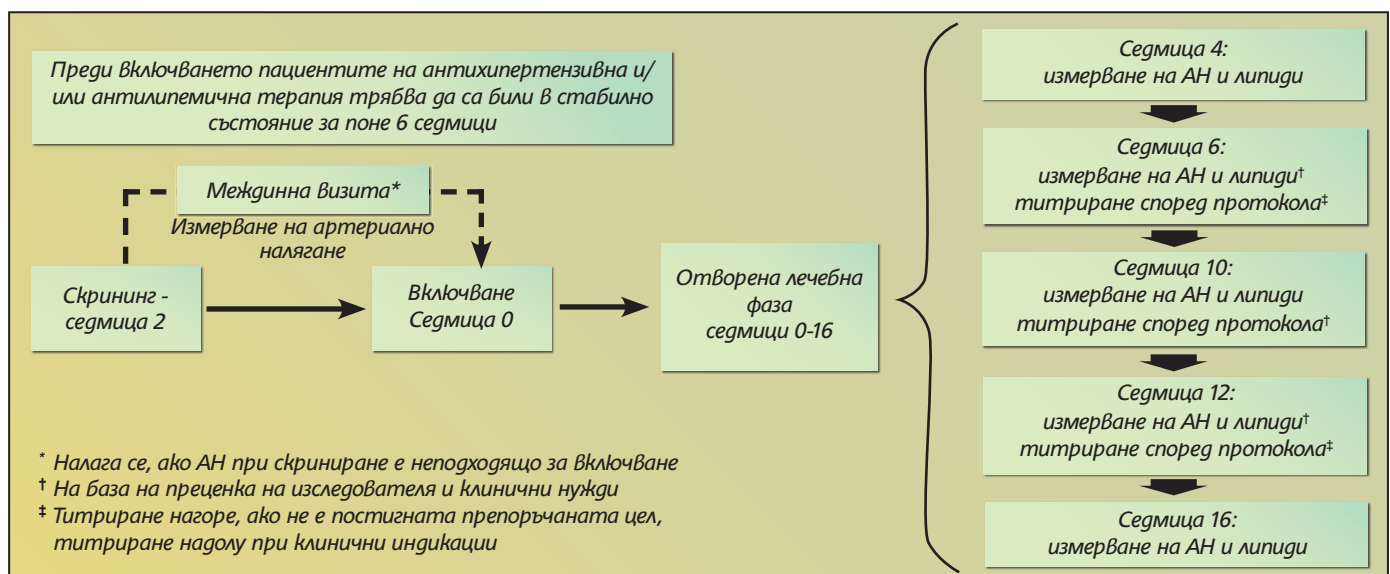
2. Процент пациенти, достигнали таргетната стойност за LDL-холестерол.

3. Процент пациенти без диабет, достигнали таргетната стойност за артериалното налягане (<140/90 mmHg) и LDL-холестерол (<3.0 mmol/L) и пациентите с диабет, достигнали таргетната стойност за артериалното налягане (<130/80 mmHg) и LDL-холестерол (<3.0 mmol/L)

4. Безопасност

5. Оценка на нов въпросник за пациента относно неговите очаквания и удовлетвореност от терапията

Проучването си поставя за цел да допринесе с резултатите си към отговора и на други важни въпроси, като съществува ли корелация между критериите за метаболичен синдром на международната федерация по диабет (IDF)⁴⁰ и тези на NCEP ATP III⁷; дали абсолютният СС риск,



Фиг. 1. Дизайн на JEWEL I и II с фази и време за оценка на АН и липиди.

определен по SCORE картата на ESC, корелира с този, изчислен по Framingham, при популацията пациенти от Европа и Канада; дали живеенето в определена страна може да прогнозира риска в рамките на Европа и какво е отношението на абсолютния СС риск, изчислен по SCORE, за северноевропейските страни спрямо южноевропейските.

Материали и методи

Проучванията JEWEL са две 16-седмични, отворени, с титриране до постигане на целите при пациенти с неконтролирана хипертония и липиди над таргетните нива. Терапията се състои в модификация на начина на живот и приложение на Caduet в няколко дозови стъпала (5/10, 5/20, 5/40, 5/80, 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg) с цел достигане на прицелните стойности за артериално налягане и холестерол.

Пациенти

В проучванията са включени мъже и жени на възраст 18-80 години. Проучването JEWEL I включва 1250 пациенти от 125 центъра във Великобритания (50 центъра) и Канада (75 центъра). Проучването JEWEL II включва 1300 пациенти от 130 центъра в 12 европейски страни: Австрия (4), Белгия (10), Финландия (9), Гърция (10), Унгария (10), Италия (40), Ирландия (3), Норвегия (12), Португалия (12), Словения (5), Испания (7) и Швейцария (8). Включени са пациенти със стойности на артериалното налягане и липидите над препоръчителните за съответната страна.

Определяне на началната доза и съпровождащата медикация

Лечението с Caduet е водено според клиничната необходимост и преценката на лекуващия лекар съобразно предшестващата терапия. Минималната доза на амлодипин е 5 mg при стартиране на проучването, като в хода му е титрирана до 10 mg. Началната доза на аторвастатин се определя от нивото на LDL-холестерола.

Оценка на съпричастността към терапията

Липса на съпричастност към терапията е отчетена при прием на по-малко от 80% или над 120% от предписаните таблетки между отделните визити. На несъпричастните пациенти е обяснена значимостта на редовния прием на таблетките, но те не са изключвани от проучванията.

Резултати JEWEL

Данните от JEWEL са важни, защото проучването е създадено да оцени ефективността на терапията с Caduet при пациентите с повишен сърдечно-съдов риск и неконтролирана артериална хипертония и контролирани или не липидни нива, посредством иновативна интервенция. Отвореният дизайн на проучването отразява рутинната клинична практика и следователно е от голяма полза за всички клиницисти. Мащабът е достатъчно голям, за да предостави достоверни данни за ефективността на терапията и при важни субпопулации, като пациенти с диабет и пациенти с метаболически синдром. Също така цел на програмата JEWEL е да предостави достоверен инструмент за оценка на отношението и поведението на пациента към терапията, който би спомогнал за откриването на фактори, които да подобрят съпричастността на пациента.

В проучванията JEWEL I и JEWEL II, проведени в Канада и Великобритания (JEWEL I) и в 11 държави от Евро-

па (JEWEL II) са включени 2 245 пациенти (JEWEL I=1,138; JEWEL II=1,107), при които е оценявана ефективността и безопасността на Caduet в открито проследяване. Резултатите от проучването JEWEL са представени на годишната сесия на Европейската асоциация по хипертония през 2006 г.⁴³

Проучванията JEWEL потвърждават ролята на Caduet в лечението на хипертония, съпътствана от други рискови фактори, като показват, че 62.9% от пациентите в JEWEL I и 50.6% от тези в JEWEL II са достигнали специфичните за своите държави прицелни нива на артериално налягане и холестерол. Само при 9% от носителите на двата рискови фактора остават неконтролирани. 16-седмичното проследяване показва също, че според SCORE картата на Европейското дружество по кардиология абсолютният риск намалява между 29 и 52% за различните държави. Данните демонстрират, че прилагани в една таблетка амлодипин/аторвастатин, са ефективна стратегия за намаляване общия сърдечно-съдов риск.

Проф. Луис Руилопе, президент на Испанската асоциация по хипертония и изследовател в JEWEL каза, че Испанската асоциация по хипертония признава значимостта на проучването JEWEL, което е първото подобно проучване в Европа, оценяващо ефективността на тази фиксирана комбинация. Резултатите от проучването ще помогнат на лекарите да оптимизират и опростят корекцията на сърдечно-съдовия риск на пациентите си. Резултатите от проучването доказват, че приемът на Caduet може да улесни постигането на прицелните нива на артериалното налягане и на липидите. Освен това намаляването на изчисления коронарен риск е значимо ($p < 0.001$) и е в допълнителна полза за оценката на значимостта на подхода. Новият терапевтичен подход може да намали сърдечно-съдовия риск на половина при болните с артериална хипертония и допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори.

Книгопис

1. World Health Organization. Integrated management of cardiovascular risk. Report of a WHO meeting. Geneva' World Health Organization; 2002.
2. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982; 248:1465–77.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
4. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257:2176–80.
5. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891–7.
6. O'Meara JG, Kardina SL, Armon JJ, Brown CA, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med* 2004;164:1313–8.
7. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
8. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23:528–35.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.