

Кадует (амлодипин/аторвастатин) – една таблетка за контрол на хипертонията и дислипидемията и в профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания

Клинични доказателства

Д-р Борислав Георгиев, г-р Вера Байчева, г-р Иван Иванов

Университетска национална кардиологична болница

Амлодипин/аторвастатин (Caduet®) е комбинация от двата оригинални медикамента амлодипин безилат и кристалната форма на аторвастатин в една таблетка. В контролирани клинични проучвания при пациенти с хипертония и дислипидемия приложението на амлодипин и аторвастатин както като комбинирана таблетка еднократно дневно, така и под формата на две отделни таблетки води до ефективна редукция на систолното артериално налягане и нивото на LDL-холестерола (LDL-хол) и повишава процента на успешно постигане на прицелните нива за артериалното налягане и LDL-хол в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите и плацебо. Тези ефекти са асоциирани с понижаване на честотата на клиничните инциденти (миокарден инфаркт, инсулт, хоспитализация по повод на ангина или коронарна реваскуларизация) и редица патологични състояния (като луменален диаметър на коронарните съдове).¹⁻⁴ Приложението на една комбинирана таблетка амлодипин/аторвастатин в сравнение с едновременното приложение на тези медикаменти в разделни таблетки подобрява съпричастността на пациента към терапията.

Терапия на хипертонията и дислипидемията

Амлодипин + аторвастатин

Данните за ефективността на комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин, приемани като отделни таблетки, могат да бъдат екстраполирани и към комбинираната таблетна форма амлодипин безилат/аторвастатин кристална форма.

В мултицентровото проучване AVALON са включени 847 пациенти с артериална хипертония и дислипидемия (първични), без преживян МИ в предшестващите 6 месеца, коронарен байпас или интракоронарни интервенции през предшестващите 3 месеца, без стенокардия, анамнеза за инсулт, застойна сърдечна недостатъчност или кардиомиопатия, хемодинамично значими клапни патологии, захарен диабет. Пациентите са преминали през няколко фази:

- Начална 8-седмична, двойно-сляпа фаза, в която са били рандомизирани към терапия с амлодипин 5 mg, аторвастатин 10 mg, амлодипин 5 mg + аторвастатин 10 mg или плацебо веднъж дневно.⁵

- Втора единично-сляпа фаза, по време на която

всички пациенти са били на терапия с амлодипин 5 mg + аторвастатин 10 mg за още 8 седмици.

- Трета 12-седмична отворена фаза, в която е имало възможност за титриране на дозите на двата медикамента (амлодипин до 10 mg, аторвастатин до 80 mg) до достигане на прицелните стойности на LDL-холестерола и артериалното налягане.

В края на началната 8-седмична, двойно-сляпа фаза (8 седмици) прицелното ниво на артериалното налягане е постигнато при сигнификантно повече пациенти на комбинирана терапия (амлодипин + аторвастатин) в сравнение с монотерапия с аторвастатин (51.0% vs 32.3%; $p < 0.001$; първична крайна цел). При сигнификантно повече пациенти на комбинирана терапия (амлодипин + аторвастатин) е постигнато прицелното ниво за LDL-холестерола в сравнение с монотерапия с амлодипин (82.1% vs 12.4%; $p < 0.001$; първична крайна цел);⁵ прицелните стойности едновременно за артериалното налягане и LDL-холестерола са постигнати от сигнификантно повече пациенти на комбинирана терапия (амлодипин + аторвастатин – 45.5%; вторична крайна цел) в сравнение с монотерапията с амлодипин (8.3%; $p < 0.001$), аторвастатин (28.6%; $p < 0.001$) или плацебо (3.5%). В групата на амлодипин 5 mg + аторвастатин

10 mg е наблюдавано статистически значимо по-голяма редукция на LDL-холестерола в сравнение с групата на аторвастатин ($p=0.007$).

В края на втората 8-седмична еднинчно-сляпа фаза (16 седмица), по време на която всички пациенти са получавали комбинирана терапия (амлодипин 5 mg + аторвастатин 10 mg), 48.5% от пациентите са достигнали прицелните стойности едновременно на артериалното налягане и LDL-холестерола, 55.3 % са достигнали прицелните стойности само на АН и 81% са достигнали прицелните стойности само на LDL-холестерола.

След третата 12-седмична отворена фаза (28 седмица), в която е имало възможност за титриране на дозите и на двата медикамента, 67.1% от пациентите на комбинирана терапия са постигнали и двете цели (при средни дози на амлодипин 7.6 mg и аторвастатин 28.4 mg).

10-годишният сърдечно-съдов риск, оценен по Фрамингамския алгоритъм, се понижава при пациентите на комбинирана терапия (амлодипин + аторвастатин) със сърдечно-съдов риск от I и II група от 15.9% в началото до 8.6% към 8 седмица ($p<0.0001$), като редук-

цията е сигнификантно по-висока от тази в групите на всяка от монотерапите ($p<0.0001$).⁵ Към 28 седмица рискът при пациентите на комбинирана терапия (амлодипин + аторвастатин) със сърдечно-съдов риск от I и II група е редуциран до 6.9% в сравнение с изходната стойност от 15.1%.

В 8-седмичното, двойно-сляпо, мултицентрово проучване RESPOND⁶ 1660 пациенти с артериална хипертония и дислипидемия (3.1% – I група) + допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори без ИБС (48.7% – II група), + ИБС (48.1% – III група) са рандомизирани на терапия с общо 16 възможни комбинации на аторвастатин 10, 20, 40 или 80 mg или плацебо с амлодипин 5 или 10 mg или плацебо (фиг.1).

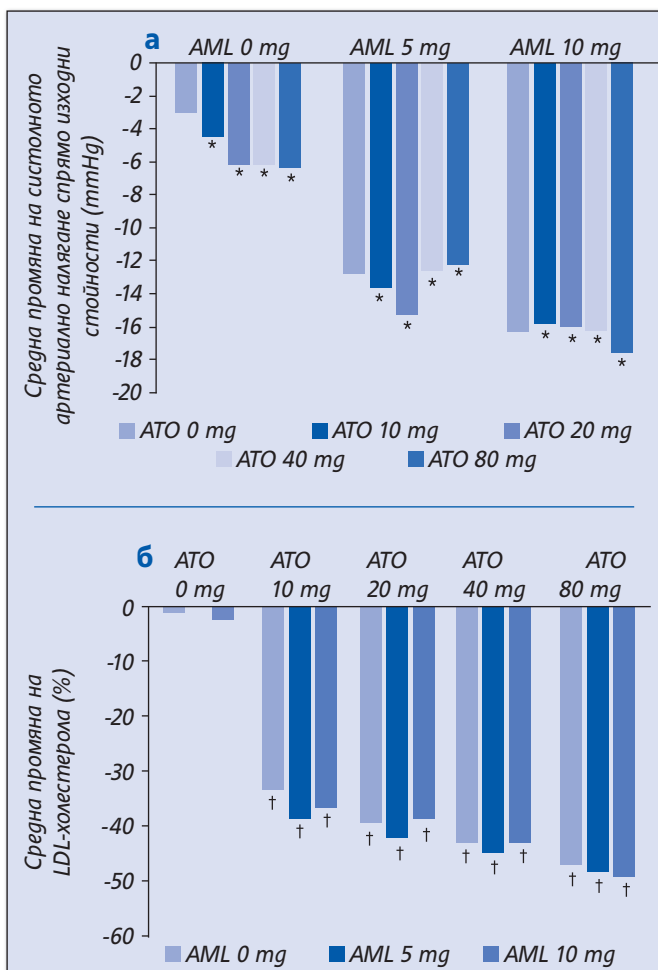
Пътвичната крайна цел е да се определи ефекта от едновременния прием на амлодипин и аторвастатин върху промяната на стойностите на систолното артериално налягане и LDL-холестерола спрямо изходните. Вторичните крайни цели са да се установи дали аторвастатин, приеман заедно с амлодипин, променя антихипертензивния ефект на амлодипин върху систолното артериално налягане и дали амлодипин, приеман заедно с аторвастатин, променя липидопонижаващия ефект на аторвастатин върху LDL-холестерола. Допълнителна вторична крайна цел е да се установи как комбинацията на амлодипин и аторвастатин в различни дози променя сърдечно-съдовия риск оценен по скалата на Фрамингам (за групи I и II).

Не е наблюдавано изменение на ефекта върху систолното артериално налягане на амлодипин при добавка на аторвастатин, а също така не е наблюдавана и промяна в ефекта на аторвастатин върху нивото на LDL-холестерола при добавка на амлодипин.⁶ Нещо повече – едновременното приложение на амлодипин 5 mg с всичките концентрации на аторвастатин води до сигнификантно по-голяма редукция на LDL-холестерола спрямо монотерапията със съответната концентрация аторвастатин ($p=0.006$).⁶ В групата на амлодипин 5 mg и аторвастатин 10 mg стойностите на LDL-холестерола спрямо изходните са редуцирани значимо повече в сравнение с групата на аторвастатин 10 mg ($p=0.007$).⁶

Комбинираната терапия амлодипин безилат + кристална форма на аторвастатин във всички дозови комбинации води до статистически значимо понижение на 10-годишния сърдечно-съдов риск при пациентите без ИБС (групи I и II), оценен с Фрамингамския алгоритъм, от изходна стойност 15.8–18.0% до 7.3–10.7% в края на проучването.⁶

Кадует (амлодипин/аторвастатин)

Ефективността на комбинацията амлодипин/аторвастатин в една таблетка с фиксирани дози е изследвана в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване (CUSP).⁷



Фиг. 1. Ефект на амлодипин (AML), аторвастатин (ATO) и тяхната комбинация върху средните промени изходно-крайно на а) систолното артериално налягане и б) нива на LDL-холестерол в проучването RESPOND

Проучването CUSP (Cadiet in Untreated Subjects Population) е многоцентрово, 8-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано и изследва безопасността и ефективността на комбинираната терапия с амлодипин/аторвастатин 5 mg/20 mg под формата на 1 таблетка дневно спрямо плацебо, като и в двете групи пациентите са променили в начина си на живот. В проучването са включени 130 пациенти с хипертония и дислипидемия без анамнеза за сърдечно заболяване, които никога не са получавали лечение за тези заболявания или не са приемали такова през предшестващите 3 месеца.⁷ Изключващи критерии са анамнеза за коронарна болест на сърцето, периферна съдова болест, сърдечни аритмии, диабет, нарушена чернодробна и бъбречна функция. Промяната в начина на живот включва спазване на хранителен режим, физическа активност и преустановяване на тютюнопушенето. Протоколът на проучването позволява при необходимост да се добавят допълнителни медикаменти за контрол на хипертонията и/или дислипидемията, но след 4 седмици. Първична крайна цел е процентът пациенти, постигнали прицелните стойности едновременно за артериалното налягане (<140/90 mmHg) и LDL-холестерола (<100 mg/dL) към 4 седмици.

Сигнификантно по-висок брой пациенти в групата на амлодипин/аторвастатин в сравнение с плацебо са постигнали целевите нива за артериалното налягане и LDL-холестерола към 4 седмици (47.6% vs 1.7%; $p < 0.001$) и към 8 седмици (55.6% vs 5.0%; $p < 0.001$).⁷ Понижението на артериалното налягане и нивото на LDL-холестерола поотделно също е статистически значимо повече при пациентите на комбинирана терапия с амлодипин/аторвастатин в сравнение с плацебо както към 4, така и към 8 седмици.

10-годишният сърдечно-съдов риск, калкулиран по Фрамингамския алгоритъм в групата на плацебо, се е повишил с 4.1% към 4 и 8 седмици, докато в групата на амлодипин/аторвастатин се е понижил с 33% и 38% към 4 и 8 седмици съответно.⁷

Кадует намалява 10-годишния изчислен риск за коронарна болест на сърцето и фатална сърдечно-съдова болест

Чрез използване на Фрамингамския модел за оценка

на риска, е установено, че Кадует значително намалява 10-годишния риск от ИБС. Тези данни получени от проучването CRUCIAL (Cluster Randomized Usual Care vs. Cadiet Investigation Assessing Long-term Risk) бяха представени на Европейския конгрес по хипертония през пролетта на 2010 г.⁸ Резултатите показват възможността на Кадует да намали сърдечно-съдовия риск при пациенти с два от най-често срещаните модифицируеми рисков фактори за сърдечно-съдови заболявания – хипертония и дислипидемия.

Проучването CRUCIAL рандомизира 136 лекари към Кадует или обичайни грижи. Лекарите са включили 1461 мъже и жени на възраст 35–79 години, които са били с хипертония, три или повече сърдечно-съдови рискови фактори, но без доказана ИБС, и общ холестерол ≤ 6.5 mmol/l. Болните от групата с Кадует са получавали Кадует, а тези от групата с обичайни грижи медикаменти според предпочитанието на лекаря (не е било задължително да се изписва амлодипин и аторвастатин). При необходимост за допълнителен контрол на артериалното налягане са изписвани допълнителни антихипертензивни медикаменти.

След 12 месечно лечение сравнението между двете групи доказва, че Кадует намалява релативния риск за ИБС с 27%. Рискът от фатални събития намалява в групата с Кадует с 23%. Изследователите установяват, че редукцията на риска е по-голяма, ако се използва европейската система за оценка на риска – SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

Съпричастност към терапията с кадует (амлодипин/аторвастатин)

Единичната таблетка амлодипин/аторвастатин, в сравнение с приложението на двата медикамента в отделни таблетки, подобрява съпричастността на пациентите към терапията, показват резултатите от проучването CARPE.⁹ Това проучване проследява повторните прескрипции на медикаменти при 4703 пациенти от голяма американска осигурителна база данни в продължение на 6 месеца. Съпричастността към терапията с комбинирана таблетка амлодипин/аторвастатин ($\geq 80\%$ от периода) е около два пъти по-висока в сравнение с приложението на всеки един от медикаментите в отделна таблетка.

Книгопис

1. Hara M, Wagstaff AJ. Amlodipine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1995; 50 (3):560–86.
2. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001; 61 (12):1835–81.
3. Poli A. Atorvastatin: pharmacological characteristics and lipid-lowering effects. *Drugs* 2007; 67 Suppl. 1:3–15.
4. Arca M. Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. *Drugs* 2007; 67 Suppl. 1:43–54.

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