

# Антихипертензивни свойства на високо-дозовата комбинация трандолаприл/верапамил SR (Тарка)

Д-р Борислав Георгиев

Университетска национална кардиологична болница

*В научната литература съществуват убедителни данни за по-ефективната редукция на диастолното артериално налягане от високо-дозовата комбинирана терапия с трандолаприл и верапамил SR в сравнение с монотерапия. Промените в препоръките за лечение на хипертонията поставят акцент върху систолното артериално налягане и изискват преоценка на част от пациентите от проучването International Verapamil-SR Trandolapril Study (INVEST). Проф. Франц Месерли прави анализ, който потвърждава краткосрочните антихипертензивни ефекти на високо-дозовия режим трандолаприл/верапамил (проучването Tr/Ve) в извадка от високо-рисквата популация на проучването INVEST при по-продължително проследяване. Проучването Tr/Ve е двойно сляпо, рандомизирано, паралелно-групово, плацебо-контролирано и има за цел да оцени антихипертензивния ефект на трандолаприл и верапамил SR в монотерапия и комбинация при 631 пациенти, рандомизирани към плацебо, 4 тг трандолаприл, 240 тг верапамил SR или комбинация трандолаприл 4 тг/верапамил 240 тг за 6-седмичен период. Проучването INVEST е проспективно, рандомизирано проучване върху 22576 болни с хипертония и исхемична болест на сърцето, което съпоставя терапевтичните режими верапамил/трандолаприл (Тарка) с ателолол/хидролоротиазид. Селектирани са 581 пациенти от INVEST за сравнение с 24-месечните данни за артериалното налягане, 90% на комбинирана терапия с трандолаприл и верапамил SR. При комбинираната терапия с трандолаприл и верапамил е постигната сигнификантно по-значима редукция на систолното и диастолното артериално налягане спрямо монотерапията. Потвърдени са краткосрочните антихипертензивни ефекти на високодозовата комбинация трандолаприл/верапамил при дългосрочно проследяване в INVEST.*

Въпреки оптимизирането на антихипертензивната терапия през последните години, хипертонията (с директната си зависимост със смъртността, миокардния инфаркт и инсулта) остава сред най-значимите рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване в западните общества.<sup>1</sup> Ключови фактори, допринасящи за тази ситуация, са широкото разпространение на хипертонията и ниската ефективност на монотерапията за контрол на артериалното налягане.<sup>2</sup> Последната причина води до разработването на различни медикаментозни комбинации със свободни или фиксирани дози. В европейските препоръки за терапия на хипертонията от 2003 г. като добре поносима и ефективна е залегнала комбинацията от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и калциев антагонист.<sup>3</sup> Съобщава се за понижение на диастолното налягане при използване на високо-дозова фиксирана комбинация трандолаприл + верапамил SR (Tr/Ve),<sup>4</sup> но промените в много препоръки, акцентиращи върху понижението на сис-

толното артериално налягане, доведоха до преоценка на терапевтичните ефекти на тази комбинация.<sup>3,4</sup>

В научната литература са сравнявани резултатите от различни проучвания<sup>4</sup> и се е целяло да се оцени антихипертензивната ефективност на комбинацията трандолаприл + верапамил, проследена за продължителен период от време при възрастни пациенти с коронарна болест на сърцето. Извършен е и *post hoc* анализ на популацията пациенти от голямото проучване International Verapamil-SR Trandolapril Study (INVEST),<sup>5</sup> в което са използвани погодни дози на комбинираната терапия.<sup>4</sup>

В двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване е изследвана ефективността на АСЕ-инхибитора трандолаприл и калциевия антагонист верапамил SR (в монотерапия и в комбинация) върху нивата на систолното и диастолното артериално налягане при 631 пациенти с лека до умерена есенциална хипертония (I и II стадий) (Tr/Ve проучване).<sup>4</sup>

След 4-седмичен единично-сляпо встъпителен плаце-

бо-период пациентите са рандомизирани към едно от четири двойно-слепи терапевтични рамена – плацебо веднъж дневно, трандолаприл 4 mg веднъж дневно, верапамил SR 240 mg или комбинация от трандолаприл 4 mg + верапамил 240 mg за 6-седмичен период.

В допълнение към останалите критерии за включване и изключване от проучването, съответно на неговия тип и изследваната медикаментозна комбинация, изискване към пациентите е била възраст  $\geq 21$  години и диастолно артериално налягане 95–114 mmHg след началната 4-седмична фаза.

По време на двойно-сляпата фаза са определени най-ниските и най-високите нива на сърдечната честота, систолното артериално налягане и диастолното артериално налягане. За най-ниско се приема плазменото ниво на медикамента, предшестващо непосредствено приема на следващата доза, а за най-високо – плазменото ниво на 4–6 час след приема на дозата, което съвпада с пиковата плазмена концентрация на трандолаприл.

Проучването INVEST рандомизира 22 576 пациенти с коронарна болест на сърцето над 50-годишна възраст на комбинирана терапия с верапамил SR или атенолол.<sup>5</sup> Трандолаприл и хидрохлоротиазид са допълнителни медикаменти, назначавани в случай на необходимост съответно в групите на терапия с верапамил и атенолол. Терапията с трандолаприл е препоръчвана във всички случаи със сърдечна недостатъчност, диабет или бъбречно заболяване. В периода 1997–2003 г. са набрани 61 835 пациенто-години (средно 2.7 години за пациент) и всеки от терапевтичните режими осигурява отличен контрол на артериалното налягане ( $>70\%$  от пациентите на постигат ниво на артериалното налягане  $<140/90$  mmHg към 24 месеца) без сигнификантна разлика между двата режима. Двете терапевтични стратегии имат еднаква ефективност по отношение на превенцията на първичния изход (обща смъртност, не-фатален миокарден инфаркт, не-фатален инсулт).

От основната популация на проучването INVEST е селектирана субпопулация от пациенти на терапия с верапамил SR по следните критерии: 24-месечни данни за артериалното налягане, комбинирана терапия с трандолаприл и верапамил SR преди настъпването на инцидент, проследяване на поне 90% от продължителността на терапията им и без добавка на хидрохлоротиазид като трети медикамент. От 11 267 пациенти от проучването INVEST, рандомизирани на терапия с верапамил SR, само 581 пациенти отговарят на тези критерии.

В това сравнение на анализите на данните за ефективността от краткосрочното проучване Tr/Ve<sup>4</sup> и дългосрочното проучване INVEST<sup>5</sup> сравнението на средното артериално налягане е проведено между терапевтичните групи с помощта на общ линеен модел. Всички статистически тестове са двустранни и стойността на  $p \leq 0.05$  се смята за статистически сигнификантна.

В краткосрочното проучване са включени 631 пациенти,<sup>4</sup> 610 от които са участвали в двойно-сляпата фаза на проучването. От 11 267 пациенти, рандомизирани към терапия с верапамил SR, 10 008 са останали живи и не са се оттеглили от проучването към 24 месеца. 581 пациенти от тази група изпълняват критериите за селекция за подгруповия анализ (24-месечни данни за артериалното налягане, комбинирана терапия с трандолаприл и верапамил SR за поне 90% от продължителността на терапевтичния период, без добавка на хидрохлоротиазид като трети медикамент). Изходните демографски данни за дългосрочната терапия в субпопулацията на проучването INVEST са сравнени с краткосрочните данни от терапевтичната група на проучването Tr/Ve. В групата пациенти от проучването INVEST преобладават жените, по-възрастните хора, по-слабите хора, по-малко хора от кавказката раса и по-голям брой хора от групите раси в сравнение с краткосрочната популация. Пациентите от INVEST имат повишен риск за настъпване на бъдещ сърдечно-съдов инцидент в сравнение с краткосрочната популация. Всички пациенти от INVEST имат сърдечно-съдова болест в сравнение с 1.9% от пациентите от краткосрочната група на проучването Tr/Ve; 28% от пациентите в INVEST имат диабет в сравнение със 7% от пациентите от краткосрочната група.

183 от 581 пациенти от INVEST имат изходно ниво на артериалното налягане  $\geq 160$  mmHg при средно систолно/диастолно артериално налягане 170.0/93.9 mmHg, а 35 пациенти са имали изходно ниво на артериалното налягане  $\geq 180$  mmHg при средно систолно/диастолно артериално налягане 186.4/91.9 mmHg. Наблюдавана е средна редукция на систолното/диастолното артериално налягане 41.3/18.2 и 58.6/19.2 mmHg към 24 месеца. Разликата в изходното и терапевтичното систолно артериално налягане между пациентите от двете изследвани популации на терапия с комбинация с трандолаприл 4 mg + верапамил SR 240 mg е съответно 1.5 и 1.3 mmHg. Средната промяна на систолното артериално налягане е съпоставима с очакваната по отношение на възрастта и наличието на сърдечно-съдова болест, но диастолното систолно налягане е сигнификантно по-ниско при пациентите от субпопулацията на INVEST.

Този *post hoc* анализ показва, че краткосрочната антихипертензивна ефективност на комбинираната терапия с трандолаприл + верапамил SR се запазва в дългосрочен план дори при пациенти с повишен риск, каквито са пациентите от проучването INVEST. Сравняваните популации са различни. Пациентите от проучването Tr/Ve са по-млади, с преобладаващ брой мъже, по-голям брой представители на кавказката раса, без потвърдена коронарна болест на сърцето и следователно с понижен риск за сърдечно-съдов инцидент. Въпреки че пациентите от INVEST имат повишен риск, редукцията на систолното и диастолното артериално налягане при комбинираната

терапия в сравнение с изходните стойности е по-добре на тази, наблюдавана в краткосрочната популация, което показва, че комбинираната антихипертензивна терапия с трандолаприл + верапамил SR е ефективна, независимо от нивото на риска.

Допълнителни разлики между проучванията Tr/Ve и INVEST се отнасят до дизайна на проучванията и техните цели. Проучването Tr/Ve е краткосрочно, плацебо-контролирано, което изследва антихипертензивната ефективност на комбинираната терапия с трандолаприл + верапамил SR спрямо монотерапия при пациентите с лека до умерена хипертония. Проучването INVEST изследва изхода при комбинирана медикаментозна терапия и титрация на дозите по алгоритъм, базиран на препоръките JNC VI<sup>6</sup> за терапия на коронарна артериална болест и хипертония.

В началото на краткосрочната терапия в проучването Tr/Ve акцентът на антихипертензивната терапия е върху понижението на диастолното артериално налягане и за благоприятен резултат се смята понижението на диастолното артериално налягане в седнало положение до <90 mmHg или понижението на изходното налягане с 10 mmHg до края на проучването (края на 6-седмичния двойно-сляп период или последния преглед, до който пациентът е получавал комбинирана терапия).<sup>4</sup>

И двата мета-анализа показваха важността на понижението на систолното артериално налягане за превенцията на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.<sup>7-11</sup> Резултатите и от двете проучвания и клиничните данни показваха, че недостатъчният

контрол на артериалното налягане се дължи на лошия контрол на систолното артериално налягане.<sup>12, 13</sup> Въз основа на тази информация препоръките<sup>2, 3</sup> пренасочиха акцента си върху систолното артериално налягане. Резултатите от този *post hoc* анализ показват, че комбинацията трандолаприл + верапамил SR е ефективна по отношение на постигането на контрол върху артериалното налягане при пациенти с хипертония и коронарна артериална болест.

Комбинираната терапия с трандолаприл и верапамил SR постига сигнификантно по-изразена редуция на артериалното налягане в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите. Антихипертензивните ефекти на тази медикаментозна комбинация, особено върху систолното артериално налягане, са подобни и в двете изследвани популации независимо от различията им. Краткосрочните антихипертензивни ефекти на комбинираната терапия с трандолаприл + верапамил SR се задържат и в дългосрочен план. Важно е да се отбележи, че колкото по-високо е изходното артериално налягане, толкова по-изразен е антихипертензивният ефект на комбинацията. Фиксираната комбинация трандолаприл + верапамил SR (Тарка) е добре позната у нас през последните години, но тя бе само една форма от 180 mg верапамил SR и 2 mg трандолаприл. Вече се разполага с две нови форми на средно- и високо-дозов режим – верапамил SR 240 mg и трандолаприл 2 и 4 mg. В големите проучвания най-добър е терапевтичният и протективен ефект на високите дози от двата медикамента – верапамил SR 240 mg и трандолаприл 4 mg.

## Книгопис

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update. Texas: American Heart Association, 2004.
2. Chobanian AV, Bakris Gr., Black HR, Cushman VC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
3. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053.
4. Messerli F, Frishman WH, Elliott WI. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension (TV-51). *Am J Hypertens* 1998; 11:322–327.
5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff R, et al., Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: The International Verapamil- Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
6. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413–2446.
7. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278:212–216.
8. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
9. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539–546.
10. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.

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