



# CRUCIAL: Caduet намалява сърдечно-съдовия риск при пациенти с хипертония и допълнителни рискови фактори В сравнение с обичайни грижи

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Хипертонията и дислипидемията са сред най-важните модифицируеми сърдечно-съдови рискови фактори. Всички национални и международни препоръки за профилактика и терапия на сърдечно-съдовите заболявания насърчават комплексната оценка на сърдечно-съдовия риск, за да могат ограничените налични ресурси да бъдат насочени към пациентите с най-висок риск. Ежедневната клинична практика обаче е насочена към диагностика и терапия на отделни рискови фактори, а не към цялостния сърдечно-съдов риск на пациентите.<sup>1</sup> За това има много причини – например дефиниране на прицелните стойности за отделните рискови фактори, а не за глобалния риск;<sup>2,3</sup> почти всички използвани медикаменти са индицирани за лечение на отделни рискови фактори и др.

Проучването CRUCIAL (Cluster Randomized Usual Care vs. Caduet Investigation Assessing Long-term-risk)<sup>4</sup> има за цел да оцени ефективността на стратегия за редукция на сърдечно-съдовия риск чрез приложение на амлодипин и аторвастатин, комбинирани в една таблетка, в сравнение с обичайни грижи. Изборът на комбинацията е основан на данните от по-ранни клинични проучвания.<sup>5-9</sup>

Проучването CRUCIAL е 12-месечно, международно, мултицентрово, проспективно, отворено, с паралелен дизайн и рандомизирано, проведено в периода март 2007–октомври 2009. Пациентите са рандомизирани към активна интервенция или към стандартна терапия в зависимост от практиката на съответната клиника. Проучването е проведено в 19 страни в Азия, Средния Изток, Европа и Латинска Америка.

Първични критерии на проучването са 10-годишният риск за развитие на коронарна болест на сърцето след 52-седмично проследяване при използване на Фрамингамския калкулатор.<sup>10</sup> Вторични критерии на проучването са сравнението на двата терапевтични режима след 16-седмично проследяване при използване на

Фрамингамския калкулатор<sup>10</sup> и друг алгоритъм за оценка на риска, включително European Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE),<sup>11</sup> Framingham CVD<sup>12</sup> и Stroke,<sup>13</sup> към 16 и 52 седмица; промяната в стойностите на артериалното налягане и холестерола, съотношението на пациентите, които постигат прицелните стойности за артериалното налягане и LDL-холестерола и употреба на съпътстващата антихипертензивна и липидопонижаваща терапия.

В проучването са включени пациенти с умерен сърдечно-съдов риск и са изключени пациенти с висок риск, които се нуждаят от по-интензивна терапия. Пациентите са мъже и жени на възраст 36–79 години с хипертония (нелекувано систолно артериално налягане  $\geq 160$  mmHg и/или диастолно артериално налягане  $\geq 100$  mmHg или лекувано систолно налягане  $\geq 140$  mmHg и/или диастолно налягане  $\geq 90$  mmHg;  $\geq 130/80$  mmHg за пациентите с диабет), ниво на общия холестерол  $\leq 6.5$  mmol/l (250 mg/dl) и липса на липидопонижаваща терапия през последните 6 месеца. Пациентите имат три или повече рискови фактора – тютюнопушене, периферна съдова болест, диабет тип 2, анамнеза за ранна коронарна болест, левокамерна хипертрофия, анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака, ЕКГ промени, възраст над 55 години за мъжете и над 65 години за жените.

В проучването CRUCIAL групата на активна интервенция е използвала мултифакторен подход по отношение на рисковите фактори – комбинация амлодипин безилат + аторвастатин калций в единична таблетка и други антихипертензивни и липидопонижаващи медикаменти при необходимост, а контролната група е била на стандартна терапия. Изборът на комбинацията амлодипин/аторвастатин е базиран на резултатите от проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA).<sup>6</sup> <sup>9</sup> Терапията започва с начална доза амлодипин/аторва-



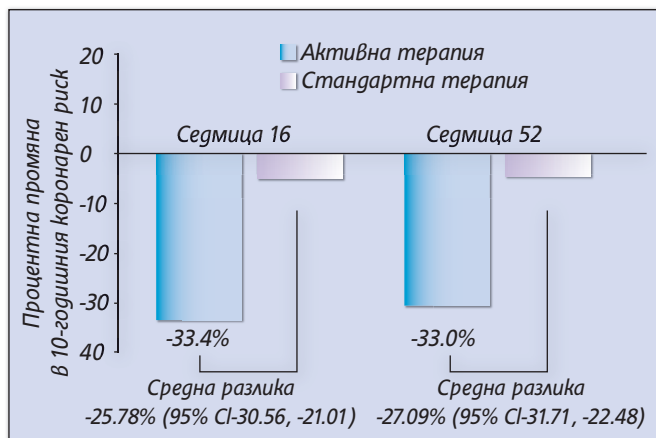
статин 5/10 mg до 10/10 mg. В контролната група са били използвани всички одобрени антихипертензивни и липидопонижаващи медикаменти по избор на лекуващите лекари. Освен това са били провеждани и консултации за промяна на начина на живот в двете терапевтични групи.

Пациентите са проследени в продължение на 52 седмици; през този период за проведени 5 планирани контролни прегледа – на 0, 4, 16, 32 и 52 седмица. На тези прегледи е проведено измерване на артериалното налягане и лабораторните параметри.

В проучването CRUCIAL са участвали 136 изследователи – 72 от тях (отговарящи за 779 пациенти) са рандомизирани към активна интервенция и 64 (отговарящи за 682 пациента) са рандомизирани към обичайни грижи. 686 пациенти (88.1%) от групата на активна терапия и 638 пациенти (93.5%) от групата на стандартна терапия са приключили проучването. Пациентите са прекъснали проучването по следните причини – настъпила смърт, странични ефекти, доброволно оттегляне, загуба по време на проследяването и други причини.

Пациентите от двете групи са съпоставими по пол (53.4 vs. 50.5% мъже), възраст (60.0 vs. 60.3 години), раса (бяла 45.8 vs. 47.6%; азиатци 34.9 vs. 36.2%), LDL-холестерол (119.4 vs. 118.0 mg/dl) и давност на хипертонията (8.8 vs. 8.7 години). Изходното систолно (150.3 vs. 144.3 mmHg) и диастолно артериално налягане (89.7 vs. 86.5 mmHg) е по-високо в групата на активна терапия. Това води до повишение на 10-годишния риск по Фрамингамския калкулатор в групата на активна спрямо стандартна терапия (20.0 vs. 18.1%).

В края на проучването средната крайна доза амлодипин/аторвастатин комбинирани в една таблетка е 6.5/11.0 mg. В групата на активна интервенция про-

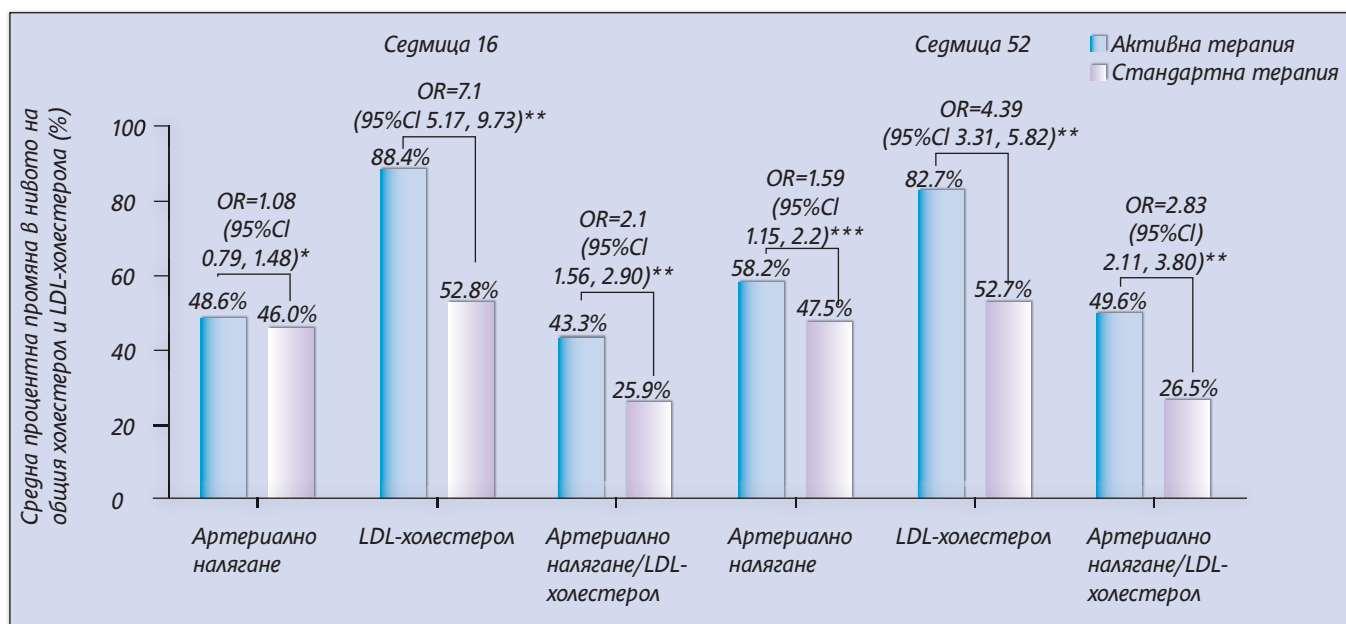


Фиг. 1. Процентна промяна в 10-годишния коронарен риск, изчислен по Фрамингамския алгоритъм, към 16 и 52 седмица за двете терапевтични групи

центът на пациентите, получаващи допълнителна антихипертензивна терапия, се понижава по време на проучването, докато в групата на стандартна терапия се повишава.

Към 52 седмица средният абсолютен 10-годишен риск за сърдечно-съдова болест, изчислен по Фрамингамския алгоритъм, е 12.5% в групата на активна и 16.3% в групата на стандартна терапия. Относителното понижение на риска е по-високо в групата на активна терапия след 52-седмично наблюдение (-33.0 vs. -4.0%;  $p < 0.001$ ) (фиг. 1). В групата на активна терапия в сравнение с групата на стандартна терапия е наблюдавана по-изразена редукция на 10-годишния риск за фатални и нефатални сърдечно-съдови инциденти към 16 седмица, която се задържа до края на проучването.

В групата на активна терапия се наблюдава и по-изразена редукция на систолното артериално налягане, диастолното артериално налягане, общия холестерол и LDL-холестерола към 16 и 52 седмица.



Фиг. 2. Постигане на целевите стойности за артериалното налягане и общия холестерол към 16 и 52 седмица; \* $p=0.618$ ; \*\* $< 0.001$ ; \*\*\* $p=0.005$ . Целевата стойност за артериалното налягане в проучването е  $< 140$  mmHg за систолното и  $< 90$  mmHg за диастолното, съответно  $< 130/80$  mmHg за пациентите с диабет. Целевата стойност за LDL-холестерола е  $< 100$  mg/dl или  $< 130$  mg/dl в зависимост от рисковия статус в началото на проучването според препоръките на NCEP ATP III<sup>2</sup>

Към 52 седмица 58.2% от пациентите в групата на активна терапия постигат прицелните цели за артериалното налягане (<140/90 mmHg; <130/80 mmHg при пациентите с диабет) в сравнение с 47.5% от пациентите в групата на стандартна терапия (фиг. 2). Към 52 седмица 82.7% от пациентите в групата на активна терапия достигат прицелните стойности за LDL-холестерола <130 mg/dl на NCEP ATP III в сравнение с 52.7% в групата на стандартна терапия (фиг. 2).

Странични ефекти са наблюдавани при 48.8% от пациентите в групата на активна интервенция и при 44.0% от пациентите в групата на стандартна терапия. Повечето от наблюдаваните странични ефекти са леки до умерени, тежки странични ефекти са наблюдавани само при 5.5 vs. 2.3% в групите на активна и стандартна терапия. 6.7% от пациентите на активна терапия и 0.6% от пациентите на стандартна терапия са преустановили окончателно участието си в проучването поради странични ефекти. Най-чести странични ефекти в групата на стандартна терапия са периферен оток (6.8%), главоболие, назофарингит, гръдна болка, световъртеж, инфекции на горните дихателни пътища, а в групата на стандартна терапия – бронхит, главоболие, инфекции на горните дихателни пътища и повишение на триглицеридите.

Резултатите от проучването CRUCIAL показват, че при пациентите с хипертония и допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори без анамнеза за коронарна болест на сърцето симултанната и систематична терапия на повишеното артериално налягане и повишеното ниво на холестерола с амлодипин/аторвастатин в единична таблетка е по-ефективно по отношение на редуцията на 10-годишния риск за коронарна болест в сравнение със стандартната терапия. В това проучване редуцията на риска се определя чрез редуцията на систолното артериално налягане и общия холестерол. По-голям процент пациенти от групата на активна интервенция са постигнали прицелните стойности за артериалното налягане и общия холестерол в сравнение с групата на стандартна терапия. 43.3% от пациентите в активната група постигат прицелните стойности за артериалното налягане и LDL-холестерола към 16 седмица.

Сравнение на страничните ефекти не може да бъде извършено между двете терапевтични групи по начина, по който се прави в клиничните проучвания с плацебо, тъй като само пациентите от едната

група са получавали активна терапия, а повечето от пациентите на стандартна терапия са продължили лечението си с медикаменти, които са понасяли добре преди началото на проучването. Поради това странични ефекти, които често съпътстват началото на терапията с нов медикамент, са рядко наблюдавани в групата на стандартна терапия в сравнение с групата на активна терапия.

Авторите на проучването са подбрали пациенти, подобни на пациентите на проучването ASCOT-LLA, което показва, че добавката на аторвастатин към амлодипин води до подобрене на клиничния изход при тези пациенти.<sup>6,9</sup>

В проучването CRUCIAL вместо честотата на коронарните и сърдечно-съдовите инциденти е сравнен 10-годишният риск за коронарна болест, изчислен чрез Фрамингамския калкулатор,<sup>10</sup> за двете терапевтични групи. Общият риск отразява чистия ефект на редуцията на артериалното налягане и холестерола. Вторичните критерии на проучването – промените в артериалното налягане и липидите, са директно свързани с тежките сърдечно-съдови инциденти в много обсервационни и клинични проучвания. Фрамингамският алгоритъм включва и диабета като рисков фактор.

Резултатите от проучването CRUCIAL показват, че терапевтичното повлияване на два важни рискови фактора – артериалното налягане и холестерола, при активна терапия с амлодипин/аторвастатин в единична таблетка води до по-изразена редукция на коронарния риск в сравнение със стандартната терапия след 52 седмици. Това проучване показва, че може да бъде постигната съществена редукция на артериалното налягане и холестерола в клиничната практика с малка промяна на стандартната терапия.

## Заклучение

Активната мултифакторна терапия, включваща модулиране на два рискови фактора, като артериално налягане и холестерол, с помощта на една таблетка амлодипин/аторвастатин е по-ефективна от стандартната терапия по отношение на редуцията на 10-годишния коронарен риск, изчислен по Фрамингамския алгоритъм, при пациенти с хипертония и допълнителни рискови фактори. Профилът на поносимост на активната терапия е сходен с данните от предходни проучвания с амлодипин/аторвастатин в единична таблетка.

## Книгопис

1. Neutel JM, Eaddy M, Lunacek OE, et al. Predicted coronary heart disease risk reduction and dual blood pressure/cholesterol goal attainment in patients with hypertension treated in real-world clinical practice. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2010; 12:396–406.

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