

INVEST - НАЙ-ГОЛЯМОТО ДОСЕГА ПРОУЧВАНЕ  
ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И ИБС

# TARKA® (Isoptin SR/Gopten) или бета-блокери/диуретици? Ново решение при пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето

Основна цел на проучването INVEST (INternational VErapamil SR and Trandolapril Study) е да се докаже, че терапията, базирана на Isoptin SR и Gopten (TARKA®), е еквивалент на стандартната до момента терапия, базирана на бета-блокери и диуретици, прилагана при високорисковите пациенти с АХ и ИБС по отношение на общата смъртност, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти.

INVEST е мултицентрово, проспективно, рандомизирано, отворено, слъпо по отношение на оценката на крайните резултати проучване с продължителност средно 2,7 години.

В проучването INVEST са участвали 22 576 пациенти на възраст  $\geq 50$  години.

РЕЗУЛТАТИТЕ от INVEST: При проследяването не се установява статистически значима разлика в процента на пациентите, при които не е настъпил инсулт или инфаркт, между двата клона на проучването (9.62% vs 9.83%, RR 0.98, 95% CI 0.90-1.06,  $p=0.62$ ). Стойностите на проследените параметри за верапамил срещу атенололовия клон на проучването са съответно: обща смъртност - 7.53% срещу 7.62%,  $p=0.64$ ; нефатален МИ - 1.27% срещу 1.34%,  $p=0.62$ ; нефатален инсулт - 1.12% срещу 1.26%,  $p=0.83$ .

Терапията, базирана на Isoptin SR и Gopten (TARKA®), е еквивалент на стандартната до момента терапия, базирана на бета-блокери и диуретици, при пациенти с АХ и ИБС по отношение на общата смъртност, нефаталните миокардни инфаркти, нефаталните мозъчни инсулти, на фона на съществено по-ниска честота (-15%) на новопоявил се диабет при пациентите, лекувани с Isoptin SR и Gopten (TARKA®).

Артериалната хипертония е заболяване, засягащо повече от 1 милиард души в световен мащаб и причина за повече от 6% от общата годишна смъртност. Като резултат от глобалната тенденция към застаряване на населението, може да се очаква разпространението на артериалната хипертония да се увеличи още повече, както и да се понижи възрастовата граница на появата ѝ в следствие на влиянието на факторите, свързани с начина на живот в индустриалния свят. Скорошни данни от Framingham Heart Study сочат, че рискът от поява на артериална хипертония при нормотоници на 55-годишна възраст е 90%

за периода до края на живота им.

Връзката между стойностите на артериалното налягане и риска от сърдечно-съдови инциденти е причинно-следствена и независима от наличието на други рискови фактори (напр. диабет, дислипидемия, наднормено тегло).

Повишените стойности на артериалното налягане обуславят повишаването на риска от поява на исхемична болест на сърцето с нейните последици, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, инсулт, както и на бъбречни заболявания. **На всеки 20 mmHg покачване на систолното налягане и на всеки 10 mmHg за диастолното налягане рискът от сърдечно-съдовите заболявания се удвоява при стойности на налягането в диапазона от 115/75 до 185/115 mmHg и възраст 40–70 години.**

Присъствието и тежестта на миокардната исхемия излиза на преден план като важен фактор за прогнозата на пациентите с ИБС. Тази връзка между исхемията и сърдечно-съдовата прогноза е видима при пациентите с известна ИБС, също както и при асимптомните пациенти и тези със стабилна и нестабилна ангина, миокарден инфаркт и периферна съдова болест.

Натрупани са достатъчно много неоспорими доказателства за положителния ефект на антихипертензивното лечение по отношение на понижението на заболяемостта и смъртността като цяло, но все още не е изяснено в достатъчна степен кой е оптималният избор за терапията при пациенти с артериална хипертония и ИБС, отчасти и защото тези високорискови пациенти често са изключвани от много от проучванията.

В по-ранните клинични проучвания е документирана ползата от понижаването на артериалното налягане с тиазидни диуретици или с бета-блокери, но тези проучвания предхождаха аспирина, статините, реперфузията и другите елементи на ерата на органопротекцията.

По-новите антихипертензивни медикаменти – ACE-инхибиторите и калциевите антагонисти,

доказаха през изминалата декада ефективността си за редукция на сърдечно-съдовите инциденти при хипертоници, както и мястото си на медикаменти на първи избор при пациенти с повишен риск от поява на ИБС, но тяхната стойност оставаше неизяснена в сравнение с тиазидните диуретици и/или бета-блокери.

Всичко споменато по-горе обуслови необходимостта от провеждане на голямо клинично проучване, фокусирано точно върху тази високорискова група – пациентите с артериална хипертония и ИБС, проучване, което да даде отговор на два важни въпроса:

- Кои е най-добрият начин за протекция на пациентите с артериална хипертония и с исхемична болест на сърцето?
- Възможно ли е да се нормализират нивата на артериалното налягане при високорискови пациенти с хипертония, особено при възрастни пациенти и пациенти с диабет, при които е трудно да се контролира САН?

Това проучване е INVEST (INternational VErampil SR and Trandolapril Study) – първото и единствено до сега, в което 100% от пациентите са с артериална хипертония и документирана исхемична болест на сърцето.

Целта на INVEST е да докаже, че терапията, базирана на Isoptin SR+Gopten под формата на фиксиранията лекарствена комбинация TARKA®, е еквивалент на терапията, базирана на Atenolol+HCZT при пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето по отношение на понижаването на общата смъртност, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти.

Резултатите от INVEST бяха съобщени на 52-годишна научна сесия на American College of Cardiology (ACC 2003) – Чикаго, и на Ежегодишния конгрес на European Society of Cardiology (ESC) – Виена (2003).

INVEST (INternational VErampil SR and Trandolapril Study) е сравнително, проспективно, рандомизирано клинично проучване с 22 576 пациенти с артериална хипертония и исхемична болест на сърцето, с главен изследовател д-р Карл Пепин (University of Florida College of Medicine, Gainesville, президент на ACC).

INVEST е първото досега проучване и в още едно отношение – стриктното придържане към препоръките на VI доклад на JNC\* (действащи

към момента на стартирането на проучването), а именно:

- Прицелни стойности на АН: САН <140 mmHg; ДАН <90mmHg и САН <130 mmHg; ДАН <85mmHg – при пациентите с диабет;
- Спазване на задължителните индикации за включване на ACE-инхибитор (Gopten) – при пациентите с диабет, сърдечна недостатъчност и бъбречни заболявания в терапевтичната схема задължително е включен Gopten, 2 mg, независимо от рандомизацията;
- Ранно включване на комбинирана терапия;
- Модификация на рисковите фактори:
  - Оптимизиране на контрола на АН (добавяне на допълнителни медикаменти за достигане на прицелните стойности);
  - Промяна на начина на живот (тютюнопушене, диета, упражнения, тегло, алкохол, сол);
  - Изследване на липидите и евентуално лечение.

Това дава възможност за поставяне на двата сравнявани терапевтични подхода – стратегията, базирана на Isoptin SR+Gopten (TARKA®), и тази, базирана на Atenolol+HCZT, при равни условия и позволява висока информативна стойност на достоверността на сравнението на резултатите от двата терапевтични подхода.

INVEST е с продължителност на проследяване средно 2,7 години. Популацията от пациенти в INVEST е близка до тази от ежедневната клинична практика: 53% от пациентите са с дислипидемия, 28% са с диабет, средната възраст е 66 години; 52% от пациентите са жени, индекс на телесна маса = 29 (табл. 1)

Пациенти	% от всички пациенти	Приблизителен брой пациенти
С диабет	27%	6,100
С дислипидемия	53%	12,000
Пушачи	46%	10,400
Затлъстяване	38%	8,600
Прекаран МИ	32%	7,200
Абнормна ангиограма	38%	8,600

Табл. 1

## Терапевтична схема на INVEST

Пациентите са рандомизирани в два клона: терапия, базирана на Isoptin SR, и терапия, базирана на Atenolol.

Рамото с Verampil SR позволява добавянето на

	Стратегия, базирана на калциев антагонист	Стратегия, базирана на бета-блокери
Стъпка 1	Verampil SR 240 mg	Atenolol 50 mg
Стъпка 2	Verampil SR 240 mg + Trandolapril 2mg	Atenolol 50 mg + HCZT 25 mg
Стъпка 3	Verampil SR 180 mg гвукратно дневно + Trandolapril 2 mg гвукратно дневно (TARKA)	Atenolol 50 mg гвукратно дневно + HCZT 25 mg гвукратно дневно
Стъпка 4	Verampil SR 180 mg гвукратно дневно + Trandolapril 2 mg гвукратно дневно + HCZT 25 mg дневно	Atenolol 50 mg гвукратно дневно + HCZT 25 mg гвукратно дневно + Trandolapril 2 mg

Табл. 2

АСЕ-инхибитора Trandolapril, като в този случай се прилага комбинираният медикамент TARKA®, съдържащ Verapamil SR, 180 mg, и Trandolapril, 2 mg. При необходимост за контрол на хипертонията се добавя трети медикамент – hydrochlorothiazide (HCTZ), като следваща стъпка.

Рамото с бета-блокери позволява добавянето на HCTZ, като за достигане на прицелното налягане при необходимост се добавя трети медикамент – Gopten, 2 mg, като следваща стъпка (табл. 2).

## Резултатите

**Проучването INVEST доказва, че контролът на налягането е постижима цел**

Една от основните препоръки на JNC VII е приложението на комбинирана терапия за постигане на контрол на артериалното налягане при пациентите, чиито стойности са с 20/10 mmHg или повече над прицелните.

**Основен принцип в препоръките на JNC VII е:**

Фиксираните, нискодозови комбинации, поради тяхната лесна употреба и поради факта, че осигуряват ефективен контрол на налягането, на фона на подчертано по-ниска честота на страничните ефекти, както и значимо по-високата степен на придържането на пациентите към терапията, би трябвало да се считат за терапия на първи избор при пациенти, при които е необходимо понижаване на артериалното налягане с 20/10 mmHg или повече. Въпреки че понастоящем в употреба са редица комбинирани медикаменти, до момента TARKA е единствената фиксирана лекарствена комбинация, с която е проведено голямо клинично проучване. В INVEST беше доказана високата ефективност на TARKA® за контрол на налягането и за понижаване на честотата на сърдечно-съдовите инциденти.

Стратегията, използвана за контрол на АН в мегапроучването INVEST, дава характеристика на INVEST като проучването с най-висок процент пациенти с овладяна хипертония. Контрол на САН е постигнат при повече от 70% от пациентите (САН <140 mmHg и САН <130 mmHg при пациенти с диабет или бъбречна дисфункция), което е значително по-висок дял спрямо останалите проучвания, а контрол на ДАН при 90% от пациентите (ДАН <90 mmHg или ДАН <85 mmHg при пациенти с диабет или бъбречна дисфункция). Подобно на други големи проучвания, контролът на САН и пулсовото налягане (ново идентифициран важен показател за риска от сърдечно-съдови инциденти) и тук бяха по-трудни. В INVEST те обаче бяха по-успешно овладяни, спрямо други сравнителни проучвания (ALLHAT; LIFE) и спрямо клиничната практика. Контролът на пулсовото налягане беше постигнат при мнозинството (54%) от пациентите.

**По-малко пациенти от групата с терапия, базирана на Isoptin SR + Gopten (TARKA®), се нуждаят от добавяне на трети медикамент за контрол на налягането в сравнение с групата с терапия, базирана на бета-блокери + диуретици**

Въпреки еквивалентността на постигнатия контрол на налягането при пациентите от двете терапевтични групи, **доказателство за по-високата ефективност на терапията с Isoptin SR + Gopten (TARKA®) е фактът, че при по-малък процент пациенти от тази група се налага включването на трети медикамент (HCTZ) за овладяване на хипертонията – 44%, в сравнение с групата на терапия, базирана на бета-блокери + диуретици, където дялът на пациентите с включен трети медикамент за контрол на хипертонията (Gopten, 2 mg) е 53%.**

**Терапията, базирана на Isoptin SR + Gopten (TARKA®) – доказан еквивалент на стандартната до момента терапия бета-блокери + диуретици в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти**

Не са били наблюдавани различия между двете стратегии по отношение на целите на проучването – обща смъртност, на нефатални миокардни инфаркти и нефатални мозъчни инсулти (табл. 3).

Резултати от INVEST	Терапия, базирана на Isoptin SR+Gopten	Терапия, базирана на бета-блокери+HCTZ	P-стойност
Обща смъртност	7,53%	7,62%	P=NS
Нефатален МИ	1,27%	1,34%	P=NS
Нефатален инсулт	1,12%	1,26%	P=NS

Табл. 3

Отделните компоненти във фиксираната комбинация Trandolapril/Verapamil SR предлагат редица комплементарни ползи за пациентите с хипертония и ИБС: Trandolapril осигурява протекция при пациенти след миокарден инфаркт, при левокамерна дисфункция/ сърдечна недостатъчност, диабетна нефропатия. Verapamil SR осигурява протекция при пациенти с angina pectoris, понижаване на честотата на реинфарктите, понижаване на симпатиковата активност, а двата медикамента заедно във фиксираната лекарствена комбинация Trandolapril/Verapamil SR (2/180 mg) ефективно контролират артериалното налягане, оказвайки благоприятен метаболитен ефект по отношение на глюкозията и липидния метаболитизъм, за разлика от бета-блокерите и диуретиците.

**Един от най-важните резултати от проучването INVEST е, че при пациентите, лекувани с Isoptin SR + Gopten (TARKA®), честотата на новопоявил се диабет е с 15% по-ниска в сравнение с пациентите, лекувани с бета-блокери+диуретик**

Изразено и статистически значимо понижаване от около 15% е било наблюдавано при новопоявилите се случаи на диабет при стратегията, базирана на Isoptin SR/ Gopten (TARKA®).

Метаболитните профили на Trandolapril и Verapamil SR потвърждават благоприятния ефект от терапията с тях при пациенти с диабет, инсулинова резистентност или дислипидемия. Фиксираната лекарствена комбинация Isoptin SR/ Gopten (TARKA®) оказва неутрален или позитивен ефект върху общия и HDL-холестерол, инсулиновата резистентност и серумните нива на пикочната киселина, за разлика от терапията с комбинацията бета-блокери/диуретик, която води до понижаване на инсулиновата чувствителност, повишаване на серумните триглицериди и понижаване на нивата на кардиопротективния HDL-холестерол.

Коментирайки употребата на недихидропиридиновия калциев антагонист Verapamil в INVEST, д-р Франц Масерли (Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana) подчертава, че Verapamil е единственият калциев антагонист, показал полезно действие при пациенти след миокарден инфаркт (DAVIT II). Дихидропиридиновите калциеви антагонисти показват склонност да повишават симпатикосовата активност, докато за Isoptin SR са налице явни данни, че понижават симпатикосовата активност, отбелязва той. Той също така допуска, че симпатиколитичният ефект на Isoptin SR може в действителност да понижават и риска от диабет.

### **Кое прави проучването INVEST клинично приложимо и значимо?**

- Първото и най-голямо клинично проучване, при което 100% от пациентите са с ИБС и АХ.
- Сравнително проучване (стратегии с калциев антагонист спрямо бета-блокери), медицина, основана на доказателства
- Схемата за титриране отразява съвременната клинична практика при лечението на ИБС
- Терапевтичните стратегии са базирани на стратифициране на риска и на прицелните нива за артериалното налягане според препоръките на JNC VI
- Първото проучване, което утвърждава употребата на фиксирана лекарствена комбинация – Tarka®, при пациенти с ИБС и артериална хипертония.
- Първите данни за Tarka®, Gopten и Isoptin SR по отношение на заболяемост/смъртност при артериална хипертония

- 15% по-ниска честота на новопоявил се диабет в хода на проучването в групата пациенти с терапия, базирана на Isoptin SR/Gopten, спрямо групата, лекувана с бета-блокери.
- Популация от пациенти, отразяваща тази от ежедневната клиничната практика.

INVEST, проучването с най-висок дял на овладяна хипертония – повече от 70 % от пациентите, доказва, че контролът на АН е постижима цел. Тези резултати са в синхрон с препоръките на VI и VII доклади на JNC по отношение на прицелните стойности на АН.

INVEST демонстрира, че за постигането на тези отлични резултати за контрол на артериалното налягане и редукция на сърдечно-съдовия риск при повече от две трети от пациентите е необходима комбинирана терапия.

INVEST доказва, че терапията, базирана на Isoptin SR + Gopten, е също толкова ефективна, колкото стандартната до момента терапия, базирана на бета-блокери + диуретик, прилагана при високорисковите пациенти с АХ и ИБС по отношение на общата смъртност, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти, като само тя дава статистически значима, по-ниска честота на новопоявил се диабет.

Изводите от големите клинични проучвания, каквото е INVEST, с огромен брой и широка популация пациенти, близка до тази от ежедневната клинична практика, както и детайлният анализ в субгрупите по съпътстващи заболявания, дават яснота за ефективните подходи при терапията на артериалната хипертония и за ползите от терапията по отношение на понижаването на заболяемостта и смъртността.

С разкриването на нови факти чрез големите клинични проучвания като INVEST, ще се повиши ефективността на терапията, което означава спокойствие за лекаря, а за пациентите – по-добър и по-дълъг живот.

### **Книгопис**

1. Pepine CJ. International Verapamil -Trandolapril Study. ACC 2003: American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session; March 30-April 2, 2003; Chicago, Illinois. Late Breaking Clinical Trials III. #421-11.
2. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, et al. Rationale and design of the International Verapamil
3. SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. J Am Coll Cardiol. 1998;32:1228-1237. Abstract
4. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of Verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). Am J Cardiol. 1990;66:779-785.: Abstract