

Проучването CAMELOT/NORMALISE потвърждава дългосрочния кардиопротективен ефект при пациенти с исхемична болест на сърцето

Д-р Красимира Христова
МЦ „Сърце и здраве“, София

През ноември 2004 г. JAMA публикува резултатите от проучването CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), доказващо, че калциевият блокер amlodipine (Norvasc) намалява риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с исхемична сърдечна болест и нормално артериално налягане (АН) в сравнение с еналаприл.

В предишни ангиографски проучвания, като INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy) и Montreal Heart Study, се предположи, че блокерите на калциевите канали предотвратяват появата на нови коронарни лезии, както и прогресирането на минималните коронарни лезии.

PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) е 36-месечно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, чиято цел е да се изследва ефекта на дихидропиридиновия калциев антагонист Amlodipine (Norvasc) върху прогресията на ранната коронарна атеросклероза спрямо плацебо при 825 пациенти на възраст от 30 до 78 години с ангиографски документирана исхемична болест на сърцето.

Проучването има за цел да оцени средната ангиографска промяна в средния минимален диаметър на коронарния сегмент с 30% изходна стеноза и вторична крайна цел – оценка на скоростта на прогресия на атеросклерозата (дебелината на интимата и медията) на каротидните артерии, измерена с В-модален ултразвук.

Пациентите са били рандомизирани към плацебо или Norvasc с начална доза 5 мг на ден, титрирана след 2 седмици до 10 мг за период от 36 месеца. Пациентите са преминали изследване с коронарна ангиография в началото и в края на периода на проследяване. На 377 пациенти е извършено В-модално ултразвуково изследване на каротидните артерии в 12 каротидни сегмента в началото на изследването и веднъж на всеки 6 месеца през останалия период на лечение.

Няма сигнификантна разлика в първичната

крайна цел по отношение на ангиографската промяна на средния минимален диаметър между плацебо и норваск.

За разлика от резултатите от коронарната ангиография, ултразвуковото измерване на дебелината интима-медия показва, че при пациенти с документирано сърдечно заболяване дългосрочното лечение с Norvasc сигнификантно забавя прогресията на атеросклерозата в сравнение с плацебо.

Честотата на клинични събития е също мониторирана в проучването PREVENT. Общата комбинирана клинична крайна цел включва фатален/нефатален миокарден инфаркт, фатален/нефатален мозъчен инсулт, други фатални съдови инциденти, застойна сърдечна недостатъчност, нестабилна стенокардия, аорто-коронарен байпас, ангиопластика, стентирание и атеректомия.

За 36-месечна терапия с Norvasc резултатът е сигнификантна 31% редукция на всеки голям сърдечно-съдов инцидент или процедура. Отчита се 33% редукция на хоспитализациите за нестабилна стенокардия в сравнение с плацебо-групата и 43% редукция на реваскуларизациите в сравнение с плацебо.

CAMELOT/NORMALISE се провежда след PREVENT с цел да бъдат изследвани резултатите на PREVENT в рамките на едно по-голямо клинично проучване.

CAMELOT е 8-годишно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, сравнително проучване, проведено в около 100 клинични центъра в Северна Америка (САЩ и Канада) и Европа. Рандомизирани са били 1991 пациенти - мъже и жени, на възраст от 32 до 82 години, към терапия с Norvasc, Enalapril и плацебо. CAMELOT е клинично проучване, сравняващо ефекта на Norvasc спрямо enalapril и плацебо по отношение на сърдечно-съдови инциденти при нормотензивни пациенти с ИБС.

След първоначален период на очистване от 2 до 6 седмици на плацебо пациентите са рандомизирани на лечение с Norvasc 5-10 мг, enalapril 10-20 мг или плацебо в допълнение към стандартното лечение (по време на лечението е бил допус-

тим прием на β -блокери, α_1 -блокери и диуретици). При добре контролирани стойности на АН средната стойност на АН в изходното ниво е била 129/78 mm Hg.

Първична крайна цел на проучването е времето до първата поява на голям сърдечно-съдов инцидент: сърдечно-съдова смърт, реанимиран сърдечен арест, нефатален миокарден инфаркт, необходимост от коронарна реваскуларизация, хоспитализация за стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност; мозъчен инсулт (фатален или нефатален) или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение; периферна съдова болест - новодиагностицирана.

Вторичната крайна цел е по отношение на честотата на реваскуларизация на съдове, които са били стентирани преди началото на проучването, и понижаване на общата сърдечно-съдова болестност и смъртност.

Терапията, базирана на Norvasc, е свързана със сигнификантна редукция, а честотата на голям сърдечно-съдов инцидент до – 31% спрямо плацебо, с 42% редукция на времето до хоспитализация за стенокардия и 27% редукция на необходимостта от коронарна реваскуларизация.

NORMALISE (Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions Intravascular Sonographic Evaluation) е подпроучване на CAMELOT с интракоронарен ултразвук - IVUS (intravascular ultrasound, интрасъдов ултразвук).

При 431 пациенти преди началото на проучването след коронарна ангиография е направен IVUS. След двегодишен период на лечение 274 пациенти са изследвани повторно с IVUS и са включени в окончателния анализ. IVUS се извършва в най-дългия и най-малко извит съд, отговарящ на критериите за включване. Прицелният съд не трябва да е бил подложен на ангиопластика, нито да има стеснение на лумена повече от 50% в сегмент с минимална дължина от 30 mm.

Вътресъдовият ултразвук (IVUS) е технология, която се използва за оценка на обема на атеросклеротичната плака. Устройството на IVUS представлява катетър с накрайник от малък височестотен ултразвуков трансдюсер. Изследването предоставя детайлни изображения на напречни срезове от съдовата стена, включително и на плаката, която може да се намира вътре в стената. Чрез наслагване на серии от напречни срезове се измерват обема на плаката в даден сегмент от коронарната артерия.

IVUS е ценно допълнение към ангиографията и позволява томографска оценка на площта на лумена и размера, разпространението и състава на атеросклеротичната плака. Ултразвуковият метод предоставя уникална възможност за изследване на морфологията на атеросклерозата *in vivo*. Лезиите с липидно отлагане се изобразяват като хипоехогенни; фибромускулните лезии гене-

рират ниско-интензивно ехо; фиброзните и калцифицираните лезии са относително ехогенни.

Областта на плаката (atheroma area) е определена с планиметрия на вътрешния край на интимата и външната еластична мембрана (ЕЕМ), намираща се на границата медия-адвентиция. Медията на съда също е включена в изследването. Атеросклеротичната плака, измерена по този начин, корелира много тясно с хистологията. За да определи обема на атеросклеротичната плака, ултразвуковият катетър се въвежда в прицелния съд и трансдюсера се позиционира дистално.

Специално устройство придвижва трансдюсера с постоянна скорост, като едновременно с това трансдюсерът се върти. Това позволява да се направят 30 изображения в секунда, които се записват на видеолента. Крайната цел на клиничното подпроучване NORMALISE е номиналната промяна в процентния обем на атеросклеротичната плака, изчислена с помощта на уравнение.

Средната възраст на изследваната популация е била между 57.2 и 58.5 години с преобладаващ брой на пациенти от мъжки пол от бялата раса. Приблизително 60% от пациентите са били с анамнеза за хипертония, но добре контролирана, при средна стойност на АН $\leq 130/78$ mm Hg и в трите рамена на проучването. Повече от 80% от пациентите са с анамнеза за дислипидемия, отново добре контролирана, при средна стойност на LDL-холестерола ≤ 104 mg/dL. Около 9% от пациентите са с нестабилна стенокардия и около 40% от всички пациенти са с предшествващ МИ във всяко от трите рамена в началото на проучването. Във всяко рамо 84.3% до 89.8% от пациентите са приемали изпитваното лекарство, титрирано до пълната прицелна доза – 20 mg за enalapril и 10 mg за Norvasc или двойна доза плацебо в края на двуседмичния период. Повече от 92% от пациентите във всяко рамо са завършили клиничното проучване.

Около 81% от участниците в изследването във всяко рамо са били на съпътстващо лечение със статини, а повече от 74% са приемали и лечение с β -блокери.

Тъй като всички участници в изследването са били с клинични симптоми на ИБС, повече от 94% във всяко рамо са приемали и аспирин.

Като съпътстващо лечение 7.4% от пациентите на Norvasc са приемали ACE-инхибитори, различни от еналаприл; 1.7% са приемали ARB; 5% са приемали Ca-антагонисти.

Цел на проучването е да се установи има ли промяна в процентния обем на атеромната плака в края на 24-месечния период на проследяване в сравнение с изходните стойности във всички срезове, установено с IVUS, и да се установи промяна в нормализирания общ обем на атеросклеротичната плака

Изходните характеристики на пациентите,

включени в анализа на ефикасността, не показват клинично значими различия между трите рамена на проучването в периода от първоначалния дозов режим – 10 мг еналаприл и 5 мг Norvasc.

Наблюдава се сигнификантно намаляване на АН между Norvasc и плацебо, а също и между еналаприл и плацебо. По време на 24-месечното проследяване общото средно намаляване на АН за Norvasc е било -4.8/2.5 mm Hg; общото средно намаляване на АН за enalapril е -4.9/2.4 mm Hg; в групата на плацебо АН се повишава с 0.7/0.6 mm Hg. Няма статистически значима разлика между групата на norvasc и еналаприл.

По отношение на честотата на основния краен критерий, големи нежелани сърдечно-съдови събития се появяват при 110 пациенти от групата на Norvasc (16.6%), а редукцията на сигнификантния релативен риск е 31% в сравнение с плацебо ($P=0.003$). Има несигнификантна редукция на риска от 19% за групата на Norvasc в сравнение с enalapril ($P=0.10$). Enalapril се асоциира с несигнификантна 15% редукция на риска в първичната крайна цел в сравнение с плацебо ($P=0.16$).

Времето до хоспитализация за стенокардия е било единият от двата компонента, които се редуцират сигнификантно от Norvasc в сравнение с плацебо. 7.7% от пациентите от групата на norvasc и 12.8% от пациентите във всяко от двете рамена на еналаприл и плацебо съобщават за хоспитализация по повод на стенокардия.

Лечението с Norvasc намалява сигнификантно риска с 42% в сравнение с плацебо ($P=0.002$), а сигнификантната редукция спрямо еналаприл е с 41% ($P=0.003$).

Демонстрира се сигнификантна редукция на риска с Norvasc в сравнение с плацебо във времето до коронарна реваскуларизация: 11.8 % от пациентите в рамото на Norvasc, 15.7% от пациентите в плацебо-рамото, а 14.1% от пациентите в рамото с еналаприл съобщават за коронарна реваскуларизация. Пациентите на Norvasc показват значителна 27% редукция на риска в сравнение с пациентите в плацебо-рамото ($P=0.03$). Отчита се сигнификантно намаление на необходимостта от реваскуларизация след предшествващо стентирание с 51% ($P=0.002$) в групата на Norvasc спрямо плацебо

Въпреки че има 16% редукция на риска за пациентите на Norvasc в сравнение с еналаприл, честотата на инцидентите не е сигнификантна ($P=0.24$). Пациентите от групата на еналаприл съобщават за 14% редукция на риска в сравнение с плацебо, но резултатите също не са сигнификантни ($P=0.30$).

NORMALISE. За цялата група от пациентите, изследвани с вътресъдова ехография ($n=274$), средната промяна на процентния обем на атеросклеротичната плака е била 0.5% (3.9%) за Norvasc, 0.8% (3.7%) за еналаприл и 1.3% (4.4%) за плацебо.

Сравнението по двойки на изходното ниво спрямо нивото в края на проучването открива прогресия в плацебо-групата ($P=0.001$), тенденция към прогресия в групата на еналаприл ($P=0.08$) и липса на прогресия в групата на Norvasc ($P=0.31$). Междугруповото сравнение между пациентите на Norvasc и плацебо не достига статистически значим резултат ($P=0.12$). Все пак в подгрупата с изходни стойности на систолното АН над средните се наблюдава статистически значима редукция на прогресията в групата на Norvasc по отношение на плацебо: 0.2% спрямо 2.3% ($P=0.02$).

И двете терапевтични схеми, Norvasc и еналаприл, са с добра поносимост при пациенти с ИБС. Случаите на прекъсване на участието в проучването поради свързани с лечението нежелани лекарствени реакции са редки:

- 13% от пациентите са прекъснали приема на изпитваните лекарства поради нежелани лекарствени събития.
- 3.9% от пациентите на еналаприл са прекъснали участието си заради кашлица.
- 5.0% от пациентите на Norvasc са прекъснали участието си заради отоци.

CAMELOT/NORMALISE – обобщение

При нормотензивни пациенти с ИБС, лекувани със стандартна терапия, включваща висока честота на употреба на статини и аспирин, добавянето на Norvasc към лечението показва преимущество спрямо плацебо и еналаприл за намаляване на честотата на сърдечно-съдови инциденти и редуцира:

- риска от голям сърдечно-съдов инцидент с 31%;
- хоспитализацията за стенокардия с 42% срещу плацебо и 41% срещу еналаприл;
- коронарната реваскуларизация с 27%.

Еналаприл не показва статистически различия срещу плацебо.

Резултатите от вътресъдовото изследване с ултразвук (IVUS) демонстрират, че при пациентите, лекувани с Norvasc, не се наблюдава атеросклеротична прогресия.

Резултатите от проучването CAMELOT/NORMALISE предоставят впечатляващи данни за приложението на Norvasc при пациенти с ИБС и контролирана хипертония.

Данните от CAMELOT/NORMALISE показват, че при пациенти с ИБС на агресивна терапия със статини, β -блокери и аспирин добавянето на Norvasc към терапевтичния режим може да предизвика значителен дългосрочен кардиопротективен ефект.

Пациентите, лекувани с Norvasc, не показват данни за прогресия на атеросклеротичната плака в коронарните артерии.

Norvasc отново демонстрира своята безопасност и добра поносимост при пациенти с ИБС.