



АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ЕФИКАСНОСТ EGIRAMLON – ЕФЕКТИ ВЪВ ВРЕМЕТО

Антихипертензивното лечение с фиксираната комбинация в една таблетка ramipril + amlodipine (Egiramlon на Egis) намалява значително стойностите на артериалното налягане (АН) и подобрява еластичността на съдовата стена. Този ефект се изразява рано – още от първия месец на терапията – и персистира във времето при проследяване за повече от една година на фона на отличен комплайънс.

Въведение

Ако се опитаме да представим артериалната хипертония (АХ) в цифри, положението за България, по данни на Националната лига по хипертония ⁽¹⁾, е следното: 43% от мъжете и 40% от жените в активна възраст (между 24 и 60 години) са засегнати от АХ, а с напредване на възрастта честотата ѝ нараства.

Всеки трети хипертоник във възрастта 35-44 години не знае за заболяването си. Около половината от тези, които знаят, че имат АХ, не се лекуват. А сред приемащите антихипертензивна терапия контролът на АН не е задоволителен при приблизително двама от трима мъже и при всяка втора жена.

Или, казано по друг начин, по-малко от половината от хипертониците приемат антихипертензивна терапия и по-малко от една четвърт от тях постигат прицелните стойности на АН!

В това отношение България не е изключение: около 70% от пациентите, лекувани за АХ в Европа, не достигат до таргетните стойности на АН ⁽²⁾. Доказано е, че за постигане на контрол върху АН обикновено са необходими повече от два антихипертензивни медикамента ⁽³⁾.

Затова, в настоящото ръководство за поведение при АХ на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония се поставя въпросът не дали е необходима или не комбинираната антихипертензивна терапия, а дали има смисъл комбинираната терапия да бъде предхождана от монотерапия ⁽⁴⁾.

При болни с изразено повишение на изходните стойности на АН или с висок сърдечносъдов риск, например, се препоръчва инициирането на антихипертензивна терапия направо с комбинация от два медикамента.

Една от предпочитаните антихипертензивни комбинации при първоначален избор или необходимост от включване на втори етап на комбинирана терапия е съвместното приложение на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕи) и блокер на калциевите канали (ССВ).

Един от показателите, които определят сърдечносъдовия

риск при хипертониците, е наличието на субклинично засягане на таргетните органи. Ако разгледаме като таргетен орган съдовете, то повишаването на артериалната ригидност, изразено най-вече в увеличаване на скоростта на пулсовата вълна (PWV), се приема като маркер за асимптомно атеросклеротично засягане на прицелните органи.

Граничната стойност, над която се приема, че артериите са с повишена ригидност, за PWV е >10 m/s ⁽⁴⁾. Повишената артериална ригидност е независим предсказващ фактор за сърдечносъдова заболеваемост и смъртност при пациентите с АХ, а също така може да бъде разглеждана и като потенциален таргетен показател на терапията ⁽⁵⁾.

Целта на настоящото ни изследване е да оцени ефекта на комбинирания антихипертензивен медикамент в една таблетка Egiramlon (ramipril + amlodipine) върху стойностите на АН и показателите на артериална ригидност, като анализира ранната антихипертензивна ефективност и поддържане на ефектите във времето.

Дизайн на проекта, материали и методи

Дизайнът на проекта и използваните методи са описани по-рано ^(6,7). Накратко: проспективно обхвапахме пациенти с нелекувана до момента или неадекватно контролирана АХ, разделени на две основни групи: такива с неуспешна АХ (АХ I и II стадий) и болни с усложнена АХ (АХ III стадий) – в тази група са включени случаи след преживян мозъчен инсулт.

При всички участници започнахме терапия с Egiramlon (ramipril/amlodipine) в доза 5/5 mg, 10/5 mg или 10/10 mg. Проведахме проследяване в края на първия месец, три месеца (2.7 $\pm$ 2.3 месеца) след иницииране на терапията и след една година (14.4 $\pm$ 3.2 месеца).

Параметрите на проследяването включваха:

- АН, измерено в лекарския кабинет
- Показатели от 24-часово амбулаторно мониториране на АН (Холтер RR) – изходно, на първи и трети месец от терапията

- Параметри на артериална ригидност

Артериалната ригидност оценихме с помощта на ултразвуково изследване на каротидните артерии и специално създадена програма за изследване на еластичните качества на съдовата стена. Оценихме следните индекси на артериална ригидност:

- Бета индекс на артериална ригидност

- Еластичен индекс налягане-стрейн – Ер
- Артериален комплайънс – АС
- Индекс на усилване/аугментация – АІ
- Локално изчислена скорост на пулсовата вълна - PWV

Изследвахме общо 62 пациенти, от които двама бяха неподходящи за включване и 18 отпаднаха по време на ранното проследяване. Реално изследваната група беше от 48 участници – 39 с неусложнена (група 1) АХ и 9 с усложнена (група 2).

Средната възраст беше 54+/-15 години, 18 (38%) жени, средната давност на АХ преди включване 7.4+/-6 години, като нелекувани бяха 20 (42%) от болните. Изходното АН беше 161+/- 20/105+/-10 mmHg, съответно за систолните и диастолните стойности.

Използвахме следните дози Egiramlon

- 5/5 mg – 26 болни (54%)
- 10/5 mg – 14 болни (29%)
- 10/10 mg – 8 болни (17%)

При 34 от изследваните проследяването се продължи с оглед оценка на едногодишните резултати. От тях 20 (59%) бяха мъже и 29 (85%) – с неусложнена АХ. При 14 от участниците в първоначалната група беше проведена само телефонна анкета.

Резултати – ранни ефекти

Ефективността на антихипертензивната терапия с Egiramlon за повлияването на стойностите на АН в лекарския кабинет и амбулаторно мониторираното АН в края на първия месец от терапията са представени в таблица 1.

САН и ДАН, измерени в лекарския кабинет, намаляват съществено в резултат на лечение с Egiramlon (първите два реда в таблицата) – фигура 1. Средните 24-часови, дневните и нощни стойности на САН и ДАН, отчетени от Холтер RR, също показват значително повлияване.

Таблица 1. Сравнение на стойностите на АН, измерено в лекарския кабинет, и показатели на Холтер RR изходно и след едномесечен прием на Egiramlon

Параметър	Изходно	Първи месец	Значимост (p)
САН	164+/-19	135+/-12	< 0.001
ДАН	106+/-12	86+/-7	< 0.001
Холтер RR САН	139+/-14	125+/-13	<0.001
Холтер RR ДАН	84+/-11	74+/-12	0.002
Холтер RR САН ден	145+/-15	130+/-14	<0.001
Холтер RR ДАН ден	88+/-10	77+/-13	0.002
Холтер RR САН нощ	123+/-13	114+/-18	ns
Холтер RR ДАН нощ	75+/-12	67+/-9	0.04
Стойности над норма САН ден	54%	30%	0.007
Стойности над норма ДАН ден	51%	31%	0.017
Стойности над норма САН нощ	47%	32%	ns
Стойности над норма ДАН нощ	49%	29%	ns
Dipping % САН	13.5%	12.3%	ns
Dipping % ДАН	13.7%	12.9%	ns

Фигура 1. Повлияване на стойностите на АН, измерено в лекарския кабинет в края на първия месец

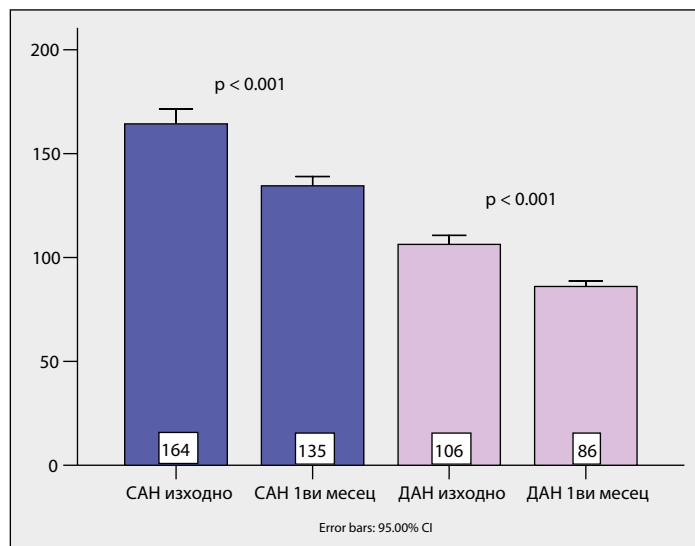


Таблица 2. Промяна в стойностите на параметрите на артериална ригидност след едномесечен курс на лечение с Egiramlon

Параметър	Изходно	Първи месец	Значимост (p)
Beta index	9.3	7.6	0.013
Ep modulus	159	116	<0.001
АС	0.84	1.06	<0.001
АІ	16.7	10.9	0.007
PWV	7.6	6.4	0.001

Изключение правят единствено средните нощни стойности на САН, за които се отчита понижение в абсолютните стойности, без обаче то да достига статистическа значимост.

Процентът от измерените стойности на САН и ДАН, които са над прицелните нива, намалява съществено през активния период и несъществено през нощта. Dipping статусът (% спад на нощното АН спрямо дневното) остава непроменен.

В края на третия месец от лечението се отчита допълнително понижение на средните нощни стойности на САН, както и на процента от измерените стойности на САН и ДАН, които са над прицелните нива през нощта, като и двата параметъра достигат статистическа значимост.

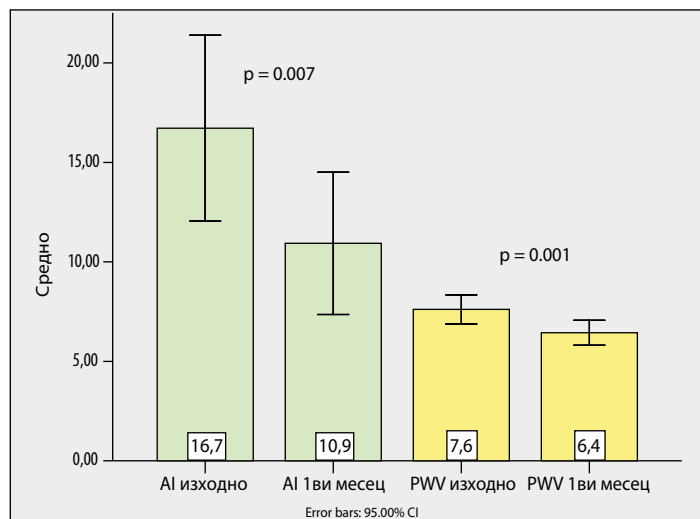
Всички индекси на артериална ригидност показват съществено повлияване в хода на лечението с Egiramlon, като този ефект е наличен още през първия месец на терапията (таблица 2 и фигура 2).

Резултати – дългосрочно проследяване

Значителното повлияване на стойностите на АН и подобряване на показателите на артериална ригидност, постигнато рано (още на първия месец от лечението) и персистиращо на третия месец, се задържа стабилно и статистически значимо и при дългосрочно проследяване (14.4+/-3.2 месеца) – таблица 3.

По отношение на придържането към терапията, данните

Фигура 2. Сравнение на изходните стойности на AI и PWV спрямо тези след едномесечно приложение на Egitramlon



са за цялата група от 48 пациенти, първоначално включени в анализа. При 34 от тях е проведен контролен преглед приблизително една година след началото на лечението, а при останалите 14 - телефонна анкета.

От цялата анализирана група, 33 болни (67%) са с отличен комплайънс към терапията - продължават приема на Egitramlon и не съобщават за прекъсване на лечението за периода от една година. 12 пациенти (27%) са с частичен комплайънс - приемът на Egitramlon персистира към момента на анкетиране, но през едногодишния период на проследяване е имало прекъсвания. Трима пациенти (6%) са преустановили терапията - лош комплайънс.

Обсъждане

В настоящото проучване установихме, че приложението на комбинирана антихипертензивна терапия в една таблетка (Egitramlon) при хипертоници с неусложнена и усложнена АХ води до съществено понижение на стойностите на АН, измерено в лекарския кабинет и амбулаторно мониторираното АН, както и до значително подобрене на показателите на локална артериална ригидност.

Тези ефекти се извяват рано, още на първия месец от началото на лечението, и персистират във времето, както показва допълнителните сравнения в края на третия месец и на първата година от приложението на медикамента.

Таблица 3. Сравнение на стойностите на АН и показателите на артериална ригидност в края на периода на проследяване спрямо изходните стойности

Параметър	Изходно	Една година	Значимост (p)
САН	157+/-17	132+/-13	<0.001
ДАН	105+/-11	86+/-10	<0.001
beta index	9.7	7.8	0.023
Ep modulus	151	112	0.002
АС	0.78	0.89	NS
AI	18.4	12.8	0.023
PWV	7.4	6.4	<0.001

Докато ранните ефекти безспорно се дължат на изразения антихипертензивен ефект на медикамента, то за персистирането на ефективността във времето допринася добрият комплайънс и придържането към терапията, което в изследваната от нас група достига 94%.

Известно е, че придържането към хронична терапия, каквато е антихипертензивната, често не е достатъчно високо и при дългосрочно проследяване варира около 50%⁽⁸⁾. Недостатъчният комплайънс към лечението е пряко свързан с вероятността за постигане и поддържане на прицелните стойности на АН, което от своя страна повлиява върху честотата на нежеланите сърдечносъдови събития⁽⁹⁾.

Съпричастността към терапията зависи от възрастта (пониска при по-млади болни), броя на съпътстващите заболявания и на изписаните медикаменти, и не на последно място - от опростяването на лечението с използване на фиксирани медикаментозни комбинации⁽⁴⁾.

Изводите за клиничната практика:

- Приложението на Egitramlon понижава значително стойностите на АН, измерено в лекарския кабинет, както и на амбулаторното АН, определено чрез 24-часово мониториране с Холтер RR
- Еластичните качества на съдовата стена (белег за субклинична органна увреда и маркер за сърдечносъдовия риск) показват подобрене след приложение на Egitramlon
- Ефектът върху стойностите на АН и показатели на артериална ригидност е бърз - съществено подобрене се наблюдава още на първия месец от лечението
- Положителните резултати по отношение на АН и артериалната ригидност се задържат във времето и остават значими и в края на първата година от проследяването
- За този благоприятен дългосрочен ефект вероятно допринася добрата съпричасност към терапията, повлияна от опростяването на медикаментозния режим с използване на фиксирани антихипертензивни комбинации

Проф. д-р Цветана Кътова, д.м.

Доц. д-р Яна Симова, д.

Доц. д-р Велислава Костова, д.м.

Национална кардиологична болница - София

Използвани източници:

1. www.hypertensionleaguebg.info/bg
2. Wolf-Maier K., Cooper R., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004;43:10-17 <http://hyper.ahajournals.org/content/43/1/10.full>
3. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906 [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67185-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67185-1/abstract)
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines_artierial_hypertension-2013.pdf
5. Koumaras C., Tzimou M., Stavrinou E. et al. Role of antihypertensive drugs in arterial 'de-stiffening' and central pulsatile hemodynamics. Am J Cardiovasc Drugs. 2012;12(3):143-156 <http://link.springer.com/article/10.2165/11599040-000000000-00000>
6. Simova I., Katova T., Kostova V. Effects of combined antihypertensive treatment with ramipril and amlodipine on blood pressure and arterial stiffness parameters. Experimental and Clinical Cardiology 2014; 20 (1):3495-3502; IF-Scopus(2009)=0.48 www.cardiologyacademicpress.com/?p=20475
7. Кътова Ц., Симова Я., Костова В. Egitramlon - антихипертензивна ефективност и повлияване на артериалната ригидност. Кардио Д 2014; 3 (25):25-28 <http://spisaniemdm.bg/kd/2014/09/egitramlon-antihipertenzivna-efektivnost-i-povliyavane-na-arterialnata-rigidnost>
8. www.talkaboutx.org
9. Kettani F., Dragomir A., Cote R. et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. Stroke 2009;40: 213-220 <http://stroke.ahajournals.org/content/40/1/213.full.pdf>