

Ползите от фиксираната комбинация рамиприл/амлодипин за лечение на болни с артериална хипертония

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Хипертонията е обществен здравен проблем, който засяга >25% от възрастното население в света^{1, 2}. Разпространението ѝ се увеличава с възрастта, с 90% остатъчен риск при нормотензивни лица на възраст от 55 до 65 години³. Хипертонията е идентифицирана като водещ рисков фактор за смъртност и се нарежда на трето място сред водещите причини за нетрудоспособност^{1, 4}. Въпреки наличието на множество антихипертензивни медикаменти, диагностиката, лечението и контролът на хипертонията са далеч от идеалното равнище, с постигане на контрол на артериалното налягане между 6 и 30% в различни общности по света¹. Несъпричастността към антихипертензивното лечение е свързана с по-лош контрол на артериалното налягане и с висока честота на сърдечно-съдови инциденти⁵⁻⁷. Колкото по-голям е броят на предписаните медикаменти, толкова по-лоша е съпричастността към терапията⁸. При електронно мониториране на съпричастността към терапия⁹ тя е била значително по-добра при медикаментите с еднократен прием в сравнение с лекарствата, прилагани три или четири пъти дневно. Прилагането веднъж дневно на фиксирана комбинация от два или повече класа антихипертензивни медикаменти е подходяща стратегия за придържане към терапията и подобряване на контрола на налягането. Тази стратегия е предложена в последните насоки за поведение, като първоначална терапевтична възможност при някои групи болни^{10, 11}.

Хипертонията е един от най-важните сърдечно-съдови рискови фактори и разпространението ѝ е все още високо (в Европа – 44.2%, в Северна Америка – 27.6%)¹². Неконтролираната хипертония е свързана с повишен риск от инфаркт, инсулт, атеросклероза, деменция и бъбречна недостатъчност. Високото артериално налягане е водещ глобален рисков фактор за смъртност по света и се счита, че броят на смъртните случаи, свързани с него, в целия свят годишно е 7.5 милиона души¹³. Успешното лечение на хипертонията е последвано от значително намаляване на честотата на съпътстващата болестност и смъртност¹⁴⁻¹⁶. Международните препоръки или официалните документи за лечение на хипертонията^{10, 11, 13, 17} препоръчват постигане на прицелно налягане <140/90 mmHg. Въпреки наличието на многобройни фармакологични подходи за лечение и насоки за промяна на начина на живот, хипертонията остава неадекватно контролирана, като данните от EUROASPIRE III сочат, че само около една трета от пациентите поддържат успешен контрол на налягането¹⁸ и тази тенденция се запазва и през 2013 г.¹⁹

В антихипертензивното лечение са доказани ефикасността и безопасността на блокадата на ренин-ангиотензиновата система с АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери. Лекарства, които инхибират биологичната активност на ангиотензин II, предизвикват мощно понижаване на артериалното налягане, протектират органите увреждания и имат благоприятни метаболитни

ефекти, като например забавят новопоявата на захарен диабет тип 2^{19–22}. В клинични проучвания, като HOPE или LIFE, лечение с ACE-инхибитор или АРБ значително намалява риска от сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт, както и честотата на нова поява на диабет^{23–27}. Проучването ONTARGET показва, че при пациенти с висок риск за сърдечно-съдови заболявания или диабет стратегия с АРБ (телмисартан) е еквивалентна на стратегията с ACE-инхибитора рамиприл за намаляване на основните сърдечно-съдови събития^{28, 29}.

При пациенти с исхемична болест на сърцето много от сърдечно-съдовите рискови фактори (напр. хипертония, диабет, хиперлипидемия) съществуват едновременно и техният ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост е доказано повече от адитивен^{30, 31}. Клинични проучвания са подчертали, че лечението на рисковите фактори може да намали риска от бъдещи сърдечно-съдови събития с около 50% при пациенти с висок риск за коронарна болест на сърцето^{32, 33}. Това би означавало, че пациенти с исхемична болест на сърцето често имат много съпътстващи заболявания, които сами по себе си изискват фармакологично лечение, и теорията за „полимедикамент“ (няколко лекарства в една таблетка) е подходяща при тях^{34, 35}.

При хронични сърдечно-съдови заболявания, като хипертония, хиперлипидемия и диабет, по-голямата част от пациентите са на две или повече лекарства за оптимално лечение³⁶. Редица проучвания показват, че лечението с един-единствен антихипертензивен медикамент може да намали артериалното налягане <140/90 mmHg в <50% от случаите, независимо от прилагания клас на антихипертензивен медикамент^{37–39}. Днес разполагаме с доказателства, че по-голямата част от хипертониците се нуждаят от комбинации от антихипертензивни лекарства, за да се постигне оптимален контрол на налягането^{37, 40–42}.

Проучване, проведено от Националния съвет за информация и образование на пациентите, показва, че една трета от болните получават най-малко две лекарства и 10% от пациентите получават четири или повече предписани медикамента след посещение при лекар от първичната медицинска помощ⁴³.

Многото приемани лекарства и сложността на режима на лечение са два от факторите, определящи лошата съпричастност. Лошото придържане към терапията допринася за непостигането на практически резултати при изпълнение на клинични насоки и очакваните ползи не се постигат⁴⁴. Националният съвет за информация и образование

на пациентите е изчислил, че процентът на съпричастност варира до малко над 30% за хронични заболявания като диабет и сърдечна недостатъчност⁴³. Фиксираните лекарствени комбинирани форми могат да подобрят съпричастността чрез намаляване на броя на приеманите таблетки. В мета-анализ⁴⁵ се установява, че комбинации с фиксирани дози намаляват риска от неприемане на медикаменти с 24–26%. Ефикасността и безопасността на фиксираните комбинации е добре известна⁴⁶. В мета-анализа комбинациите с фиксирани дози са били по-ефикасни или най-малкото не по-лоши от свободните комбинации от медикаменти.

Wald и Law предложиха политаблетка, която включва статин с три антихипертензивни лекарства (тиазиден диуретик, бета-блокатор и ACE-инхибитор), фолиева киселина и ацетилсалицилова киселина⁴⁷. Те предположиха, че ако такава политаблетка се приема от всички хора на възраст над 55 години и тези с предварително съществуващо заболяване на коронарните артерии, това ще доведе до 88% по-нисък риск от исхемична болест на сърцето и 80% намален риск от инсулт⁴⁷. Дали този „магически куршум“ е наистина приложим на практика е въпрос на дебати. Това предположение подчертава значението на фиксирани комбинирани лекарствени форми, които могат да подобрят съпричастността към терапията и по този начин – и клиничните резултати на пациентите.

Клинични проучвания на фиксираната комбинация амлодипин/рамиприл

Систолното артериално налягане е избрано за първичната крайна точка за оценка на ефикасността в указанията на Европейската агенция по лекарствата [EMA 2010] за клиничните изследвания на антихипертензивни лекарствени продукти. Данните от редица проучвания^{48–54} показват, че монотерапия с амлодипин намалява средното систолно налягане с около 23 mmHg и рамиприл води до средно намаляване на систолното налягане с приблизително 14 mmHg. В проучването ATAR⁴⁸ средното намаляване на систолното налягане при използване на фиксирана комбинирана форма на амлодипин и рамиприл е 27.5 mmHg. Данните показват разлика в намаляването на средното систолно налягане от около 4 mmHg между амлодипин и фиксираната комбинация амлодипин/рамиприл и намаляване приблизително с 14 mmHg между рамиприл и фиксираната комбинация амлодипин/рамиприл.

Калциевите антагонисти (КА) могат да се използват за начална терапия на хипертония. Техни- те ползи и възможните рискове са били проучени в няколко клинични изпитвания^{40, 55–59}. Използването на високи дози КА е свързано с по-висока честота на нежелани събития, като периферни отоци и запек^{40, 57}. Амлодипин е добре проучен антихипертензивен КА, прилаган както в монотерапия, така и в комбинирана терапия на артериалната хипертония. Установено е, че се понася добре дори при пациенти с висок риск, като тези с коронарна болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или множество рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти^{40, 58–61}.

Използването на АСЕ-инхибитори е повишено при пациенти с хипертония, главно при тези с висок сърдечно-съдов риск, като болни с хронична бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност или диабет^{62–64}. Независимо от това, пациентите, лекувани с монотерапия с АСЕ-инхибитор, както и при всеки друг антихипертензивен клас, може да не достигнат прицелните стойности на артериалното налягане. Освен това дали сърдечно-съдовата протекция е независима от антихипертензивния ефект, е спорно. Комбинираното лечение с КА и АСЕ-инхибитор може да потенцира антихипертензивния ефект на двата лекарствени класа, като същевременно минимизира нежелани събития. Дозите, използвани в комбинираната терапия, могат да бъдат по-ниски от тези, използвани в монотерапия. КА амлодипин и АСЕ-инхибиторът рамиприл, прилагани еднократно дневно, са широко използвани заради тяхната антихипертензивна ефикасност и протекция на увредите на прицелните органи в различни популации^{27, 61, 65}.

В експериментално проучване е установено, че фиксираната комбинирана форма с амлодипин/рамиприл има синергичен ефект върху производството на азотен оксид в коронарната циркулация⁶⁶. Въпреки масовото навлизане на фиксирани антихипертензивни лекарствени форми, съдържащи амлодипин и АСЕ-инхибитор или АРБ, за периода 1990–2008 г. не се откриха никакви публикувани проучвания за фиксираната комбинация амлодипин/рамиприл.

Проучването ATAR

Проучването ATAR (Assessment of combination Therapy of Amlodipine/Ramipril)⁴⁸ е проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, проведено в осем центъра към университетски бази в Бразилия. Целта му е да се сравни анти-

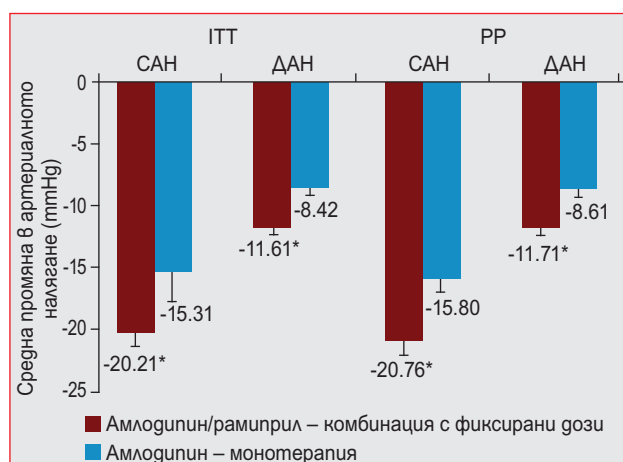
хипертензивната ефикасност и поносимост на фиксираната комбинация амлодипин/рамиприл с тези на монотерапия с амлодипин при хипертонична популация.

Проучването ATAR установява, че добавянето на рамиприл към амлодипин е свързано с по-значимо намаление на офисното систолно налягане и на систолното и диастолното налягане от 24-часово амбулаторно измерване в сравнение с монотерапията с амлодипин (фиг. 1). По отношение на офисното измерване на налягането, разликата между комбинацията и монотерапията е значима за систолното налягане сред завършилите проучването. Амбулаторното 24-часово мониториране, което е по-добър предиктор на сърдечно-съдови събития, отколкото офисното измерване, поточно установява малки разлики в стойностите на налягането, регистрира значително по-голямо намаление на систолно и диастолно налягане сред получаващите фиксирана комбинация.

Идеалният резултат при лечението на хипертония е по-голямо намаление на артериалното налягане без по-висока честота на страничните ефекти. В проучването ATAR поносимостта е добра като цяло. С изключение на периферен оток, общият профил на нежеланите събития е сравним между двете групи и с други рандомизирани проучвания, които сравняват монотерапия с амлодипин и комбинацията с АСЕ-инхибитор при пациенти с хипертония^{67–70}.

Сухата кашлица е известен страничен класов ефект на АСЕ-инхибиторите. В това проучване честотата на суха кашлица е сходна между двете групи [5/131 (3.8%) и 1/134 (0.8%) съответно]. Тази честота е подобна на данни от други публикувани клинични проучвания и по-малка от установената в общата популация. Често периферните отоци се свързват с прилагането на КА. В настоящото проучване честотата на периферен оток с монотерапия (18.7%) е значително по-голяма от появата ѝ при комбинираната терапия (7.6%) ($P=0.011$) (фиг. 2) и резултатите са подобни на тези от други проучвания^{67–69, 71, 72}. В проучването ATAR използването на комбинацията амлодипин/рамиприл не е свързано с увеличение на разпространението или тежестта на замаяност или хипотония в сравнение с монотерапия. Тази констатация е съобщена по-рано от други автори, изучаващи различни комбинирани терапии^{50, 68}.

Основните ограничения на това изследване включват малкия размер на извадката, сравнително високия процент на отпадане от проследяване, както и краткия период на проследяване. Взети за-



Фиг. 1. Средна промяна в сравнение с изходни стойности на 24-часово систолно и диастолно налягане при анализи *intent-to-treat* (ITT) и *per-protocol* (PP), чрез амбулаторно мониториране след 18-седмично лечение с фиксирана комбинация амлодипин/рамирил или монотерапия с амлодипин при пациенти с есенциална хипертония. Брой пациенти в група: ITT: фиксирана комбинация 131 и на монотерапия с амлодипин – 134; PP: фиксирана комбинация 105 и на монотерапия с амлодипин – 117

* $P < 0.01$ vs изходни стойности

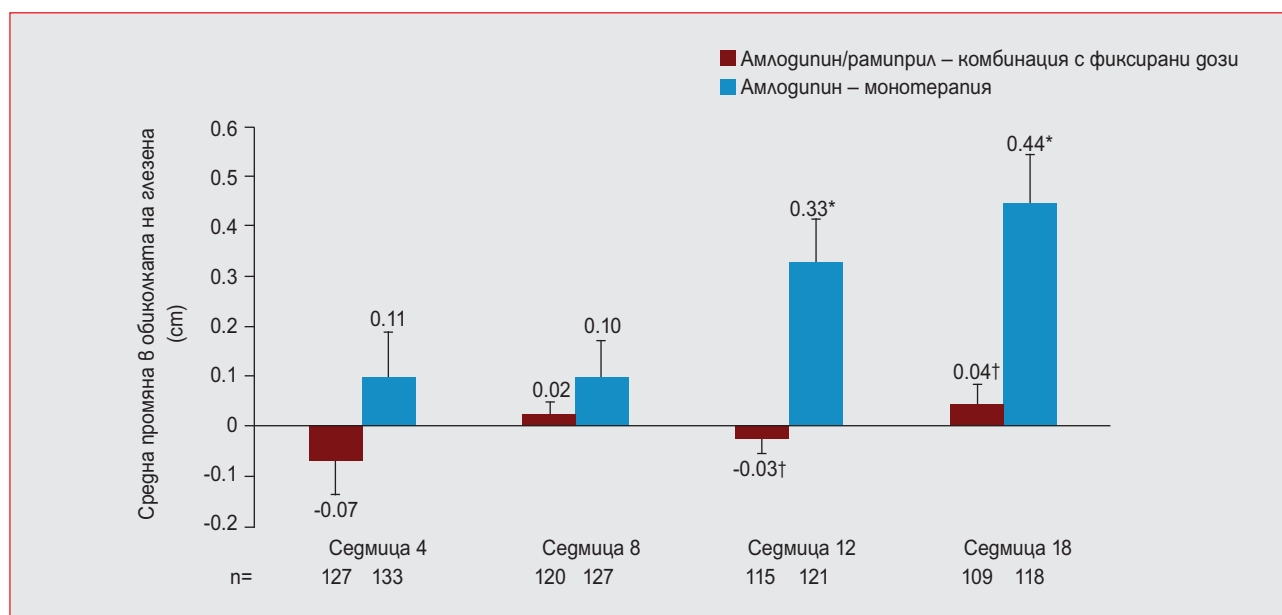
едно, тези ограничения може да са довели до липсата на статистическа значимост между изследваните групи.

Проучването ATAR е първото публикувано двойно-сляпо проучване, сравняващо ефектите на амлодипин/рамирил спрямо монотерапия с

амлодипин при хипертоници. Комбинацията е била свързана с по-добър контрол на налягането и значително по-ниска честота на нежелани събития, включително периферен оток, в сравнение с монотерапията. Комбинираната терапия може да има редица предимства, включително ефикасност, повишена съпричастност към терапията и намаляване на риска за нежелани реакции, по-специално намаляване на периферния оток, асоцииран с използване на КА, когато се комбинира с АСЕ-инхибитор. Фиксираната форма, за разлика от множеството прилагани таблетки, опростява режима на лечение и може да доведе до по-добро придържане към лечението и до по-добър контрол на налягането. В някои по-рано публикувани рандомизирани, двойно-слепи проучвания при пациенти с хипертония^{50, 70, 71} монотерапията с амлодипин показва антихипертензивна ефикасност, подобна на тази на фиксираната комбинация (АСЕ-инхибитор/КА и ангиотензин рецепторен блокатор/хидрохлоротиазид), дори когато амлодипин е компонент на фиксирана комбинирана форма.

Проучването RAMONA⁷³

Ефективното лечение на хипертонията е една от най-съществените задачи на общественото здравеопазване. В Унгария артериална хипертония се установява при 40% от населението на средна възраст и честотата се увеличава с възрастта. Около половината от пациентите не се лекуват и в 60–70% от лекуваните артериалното наля-



Фиг. 2. Средна промяна в обиколката на глезена при пациенти след 18-седмично лечение с фиксирана комбинация амлодипин/рамирил или монотерапия с амлодипин при пациенти с есенциална хипертония

* $P < 0.01$ vs изходни стойности; † $p < 0.01$ vs монотерапия с амлодипин

гане не се контролира под прицелни стойности. Изследвания са показали, че придържането на пациента може да се увеличи с до 20%, ако се прилагат фиксирани комбинирани лекарствени форми⁴⁵.

Рисковете за сърдечно-съдови инциденти се увеличават при лош контрол както на систолното, така и на диастолното артериално налягане. Комбинираните медикаменти са от съществено значение за намаляване на броя на приеманите таблетки и за по-ефективно лечение на хипертонията. Някои лекарствени комбинации имат предимството за намаляване на страничните ефекти, които допринасят за увеличаване на несъпричастността към терапията. Например известно е, че приложението на КА заедно с АСЕ-инхибитор намалява честотата на периферните отоци от КА⁷⁴.

Ползите, произтичащи от комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори и КА, могат да бъдат частично обяснени с техните различни ефекти върху патогенезата на хипертонията и отчасти – с тяхното органопротективно действие, което е извън антихипертензивния им ефект. Двата класа медикаменти имат допълнителни ефекти както по отношение на натриевия баланс, така и на производството на ендотелен азотен оксид. Последният механизъм има важна роля в коронарната вазодилатация. Проучването HOPE с високорискови пациенти със запазена левокамерна функция и без сърдечна недостатъчност доказва, че рамиприл намалява сърдечно-съдовата смъртност, инфаркта и инсулта с 22% в сравнение с плацебо²⁷. Комбинацията от АСЕ-инхибитор и КА намалява с 20% сърдечно-съдовите инциденти в сравнение с комбинацията АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик⁷⁵.

Въз основа на представеното по-горе, използването на АСЕ-инхибитора рамиприл и КА амлодипин в комбинирана форма изглежда рационален избор. Тази фиксирана комбинация е тествана в проучване, проведено в Унгария с медикамента Egiramlon® (рамиприл/амлодипин).

Проучването RAMONA е отворено, проспективно, мултицентрово, чиято основна цел е да се оцени ефикасността на Egiramlon® по време на четиримесечно лечение при пациенти, при които предходната антихипертензивна терапия е недостатъчна, т.е. не контролират артериалното налягане под прицелни стойности. Втората цел е да се оценят метаболитните параметри и поносимостта на фиксираната комбинация рамиприл/амлодипин.

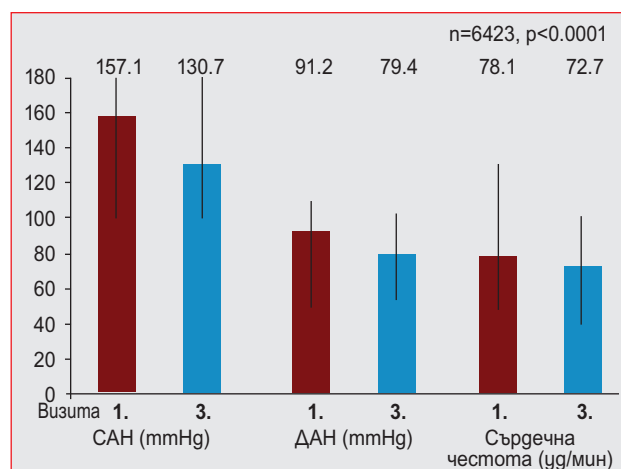
В проучването са включени 9169 пациенти и 6423 пациенти са го завършили без нарушение на протокола. 52.4% от цялата популация на проуч-

ването постига желания прицел на артериалното налягане. Установяват се разлики в резултатите между групата със среден и групата с висок риск, като в последната само 13% постигат желания прицел. Значима е редукцията на систолното и диастолното налягане в хода на лечението (фиг. 3). Регистрира се намаление на систолно/диастолно налягане с 26.4/11.8 mmHg и на сърдечната честота с 5.5 удара/минута.

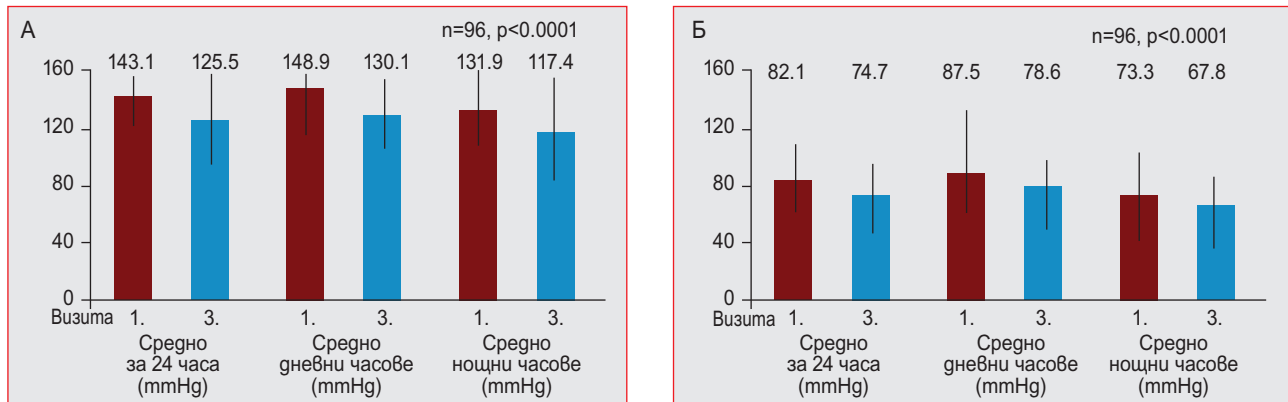
При 96 пациенти е извършено 24-часово амбулаторно проследяване на налягането (фиг. 4). В края на изследването 38.5% от всички пациенти са постигнали контрол на налягането при амбулаторния мониторинг. Постигнатите прицелни стойности за дневния и нощния период са съответно при 44.8 и 38.5% от болните.

Вторична крайна точка на проучването е безопасността и метаболитните ефекти на Egiramlon®. Регистрират се неголеми, но статистически значими намаления на липидния профил и кръвната захар. До края на четвъртия месец общият холестерол, LDL-холестеролът и кръвната захар на гладно намаляват съответно от 5.5 mmol/L, 3.1 mmol/L и 5.8 mmol/L до 5.2 mmol/L, 2.9 mmol/L и 5.6 mmol/L. Не са открити никакви съществени промени по отношение на други лабораторни параметри, включително нивата на серумния калий (4.4 mmol/L) и серумния креатинин (86 µmol/L). Фиксираната комбинация Egiramlon® се понася добре от пациентите, като са регистрирани общо 28 не-тежки странични ефекти.

Проучването RAMONA е голямо проспективно проучване, което изследва ефикасността на фиксираната комбинирана форма с АСЕ-инхибитор и КА при лечението на вече лекувани, но неконтролирани болни с хипертония. Публикации на проучвания



Фиг. 3. Промени в систолното/диастолното налягане и сърдечната честота след лечение с фиксирана комбинация



Фиг. 4. Данни от амбулаторно мониториране на налягането (96 пациенти). А – промени в систолно налягане, Б – промени в диастолно налягане

и мета-анализи показват предимствата на фиксираните комбинации в антихипертензивната терапия^{45, 76}. Подобно на проучването ACCOMPLISH, RAMONA доказва ползите от фиксираната комбинирана форма амлодипин/рамиприл по отношение на постигането на прицелните стойности и допълнителна органна протекция⁷⁵. Лечението с Egiramlon® на лекувани, но неконтролирани хипертоници осигурява контрол на налягането в 52% от случаите на комбинирана терапия с много ниска честота на нежелани лекарствени реакции.

Само 31% от пациентите са получили максималната доза от 10 mg рамиприл. Това показва, че лекарите не полагат достатъчно усилия за титриране на медикаментите до максимална доза от 10 mg рамиприл, която освен контрол на налягането

гарантира и органна протекция според проучването HOPE²⁷. Метаболитният ефект на комбинацията рамиприл/амлодипин е благоприятен. Средното намаляване на сърдечната честота с 5.5 удара/минута с Egiramlon® без никакъв пряк отрицателно-хронотропен ефект обаче е изненадващ резултат. Този ефект вероятно е в резултат от намаляването на симпатиковия тонус, свързан с намаляването на артериалното налягане.

Проучването RAMONA показва също, че има възможности за подобряване на антихипертензивното лечение чрез използване в ежедневната практика на фиксирани комбинации както по отношение на постигнатите прицелни стойности на артериалното налягане, така и по отношение на органната протекция.

Книгопис

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-223.
2. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49:69-75.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-1010.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al, for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-1360.
5. O'Connor PJ. Improving medication adherence: Challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med*. 2006;166:1802-1804.
6. Nelson MR, Reid CM, Ryan P, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*. 2006;185:487-489.
7. Mounier-Vehier C, Bernaud C, Cart6 A, et al. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. *Am J Hypertens*. 1998;11:478-486.
8. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-497.
9. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-1310.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the National Heart, Lung, and Blood Institute; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.

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