

Поведение при пациенти с висок риск от сърдечно-съдови заболявания в доболничната помощ - роля на фиксираната комбинация от амлодипин и рамиприл

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за заболяемост и смъртност в развитите страни. За голяма част от пациентите първата изява на ССЗ може да се окаже живото-застрашаваща, напр. мозъчен инсулт, миокарден инфаркт или внезапна сърдечна смърт. На базата на данни от Фрамингамското проучване (Framingham Heart Study) рискът от развитие на ССЗ при доживотно проследяване на 50-годишните участници е 52% при мъжете и 39% при жените. Освен това, въпреки все по-доброто разбиране на епидемиологията и профилактиката на клинично изявената атеросклероза, честотата на ССЗ остава много висока и прогнозите предвещават нарастване в рамките на следващите 20 години. По тази причина профилактиката на ССЗ, чиято главна цел е да предотврати или забави клиничната изява на заболяването при асимптоматичните, но изложени на рискови фактори пациенти, остава в центъра на общественото здравеопазване. Това е от особено значение за пациентите без изявено ССЗ, които представляват основната част от населението на развитите страни и които именно са обект на първичната сърдечно-съдова профилактика.

д-р Красимира Христова, НКБ, София

Заболеваемостта от ССЗ и техните усложнения зависят от разпространението на няколко основни сърдечно-съдови рискови фактори, които оказват влияние (директно или индиректно) върху развитието и прогресията на атеросклеротичния процес. Коронарната артериална болест се характеризира с наличие на атеросклеротични промени в епикардните коронарни съдове – атеросклеротични плаки, прогресивно стесняване на лумена на коронарните артерии и влошаване на антеградния миокарден кръвоток. Редукцията на коронарния артериален кръвоток може да бъде симптомно или асимптомно, в зависимост от тежестта на обструкцията и от скоростта на нейното развитие. Установяването на тези рискови фактори обособява група от населението с повишен риск от развитие на ССЗ и би следвало да се приема като една от най-ефективните мерки за оценка на общия сърдечно-съдов риск и предотвратяване на неблагоприятните последици от негово-

то повишение. И действително, абсолютният и относителен риск за развитие на заболяване могат да бъдат предсказани за сравнително малко болестни единици и то с много по-малка точност от тази на известните модели за предсказване на сърдечно-съдовия риск. Повечето от рисковите фактори могат да се наблюдават едновременно при един и същи пациент и в такива случаи тяхното влияние се наслагва и усилва в посока развитие на сърдечно-съдови усложнения. Ефективните стратегии за първична профилактика на ССЗ зависят от разработването на мултивариантни модели, способни да предсказват с приемлива достоверност абсолютния риск от бъдещи неблагоприятни сърдечно-съдови събития в рамките на популацията.

Артериалната хипертония (АХ) представлява един от основните и независими сърдечно-съдови рискови фактори и

постигането на оптимални стойности на артериалното налягане (АН) се отнася към една от най-важните стратегии в борбата с повишения сърдечно-съдов риск. Честотата на сърдечно-съдовите усложнения (както исхемичната болест на сърцето – ИБС, така и мозъчният инсулт) при пациенти с АХ е право-пропорционална на стойностите на АН (систолично и диастолично) независимо от възрастта и въпреки свързаното с възрастта увеличение на абсолютната честота на сърдечно-съдови събития. Това подчертава значението на антихипертензивното лечение при всички пациенти с АХ, при които контролът на АН оказва двоен клиничен ефект: намалява абсолютната честота на сърдечно-съдовите усложнения и увеличава продължителността на живота, особено при пациенти с леко до умерено повишен сърдечно-съдов рисков профил (т.е. при по-младите пациенти).

АХ често се среща съвместно с други сърдечно-съдови рискови фактори и особено с нарушения в липидния профил (дислипидемия) и със захарен диабет (ЗД), което се установява при съответно 40% и 25% от хипертензивните пациенти. Комбинираното присъствие на множество рискови фактори при един пациент оказва отрицателно влияние по отношение на клиничния изход и е свързано със значително повишение на честотата на неблагоприятни сърдечно-съдови събития като това общо повишение на риска надвишава сумата от приносите на всеки един от рисковите фактори поотделно. В това отношение ролята на АХ като рисков фактор за развитие на ССЗ се откроява ясно при пациентите с метаболитен синдром (МС) – при тези пациенти наличието на повишено АН е в голяма степен отговорно за повишения сърдечно-съдов риск, свързан с едновременно присъствие на хемодинамични и метаболитни рискови фактори. Тези наблюдения имат своето клинично значение – те не само подкрепят ролята на ефективния контрол на АН при първичната профилактика на ССЗ при пациенти с АХ, но също така подчертават необходимостта и значението на въвеждане на по-агресивни таргетни стойности на АН при пациенти с комплексен рисков профил. Ръководството за поведение при АХ на Европейското дружество по хипертония и Европейското кардиологично дружество от 2007 год. препоръчва по-строг контрол на АН при високорискови хипертоници (включвайки тези с ЗД и МС), при които допълнителния сърдечно-съдов риск би останал значително повишен дори и след постигане на задоволителен контрол на АН ($< 140/90$ mmHg).

Избор на антихипертензивен медикамент

Наличието на придружаващи рискови фактори при пациент с АХ оказва влияние и върху избора на антихипертензивен медикамент. Така например Ръководството за поведение при АХ на Европейското дружество по хипертония и Европейското кардиологично дружество препоръчва при пациенти с АХ и едновременно наличие на метаболитни нарушения като средство на първи избор да се използват медикаменти с благоприятен или поне неутрален метаболитен профил. Това е от особено значение за не малката група пациенти с метаболитен синдром, при които лечението би трябвало да бъде насочено към комбинираното повлияване на повишеното АН и нарушения липиден профил, намалявайки едновременно с това вероятността за прогресия от нарушена глюкозна регулация към изявен диабет. Подобна стратегия е уместно да се прилага и при пациентите с хипертония, при които последната е усложнена с асимптомна увреда на таргетните органи (напр. левокамерна (ЛК) хипертрофия), въпреки че включването на подобни

пациенти в групата пациенти, подлежащи на първична профилактика, е спорно. Отражението на първичната профилактика при пациенти с АХ също така зависи от някои специфични качества на различните антихипертензивни медикаменти; тяхната способност да повлияват някои от основните механизми, свързани с контрола на АН (напр. ренин-ангиотензин-алдостероновата система, симпатикомата нервна система, оксидативния стрес и др.) и развитието на увреда на таргет-



Според съществуващите в литературата факти и дългогодишния клиничен опит успешната и правилна първична профилактика на ССЗ при пациенти с АХ би следвало да обхваща: ефективен контрол на повишените стойности на АН и достигане на коректно определени таргетни нива на интервенция, съответстващи на сърдечно-съдовия рисков профил, и използване на подходящо подбрани антихипертензивни медикаменти с благоприятен терапевтичен ефект извън контрола на АН.

ните органи може да се различава съществено. От особено значение са разликите в способността на различните класове антихипертензивни медикаменти да оказват протективен ефект извън ефекта върху АН, което има немалко клинично значение, а именно: повишава се степента на превенция на ССЗ на всяко постигнато ниво на контрол на АН.

Измежду различните класове медикаменти, използвани понастоящем при лечение на АХ, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE, ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ), калциевите антагонисти с дългодействие, бета-блокери от втора и трета генерация са доказали своя положителен ефект както при контрола на АН, така и при комплексното повлияване на сърдечно-съдовия рисков профил, което е причина за широко приложение при лечението на пациенти с АХ.

Подходяща ли е комбинацията на Ramipril и Amlodipine?

Двата медикамента са едни от най-добре проучените антихипертензивни лекарства, както отделно, така и в комбинация.

Ramipril е мощен ACE с висок тъканен афинитет и с доказан антихипертензивен ефект. Но ползите от терапията с ACE, в частност Ramipril, не се изчерпват с намаляване на АН. В проучването HOPE Ramipril намалява риска от сърдечно-съдови инциденти с 22% при пациенти без сърдечна недостатъчност, но с атеросклеротични болестни изяви или диабет. Тези ефекти са независими от антихипертензивния ефект на медикамента. Като допълнителни ползи се отчита и намаляване на риска от новопоявил се диабет (в HOPE – 34% по-малко, откол-

кото при плацебо) и диабетна нефропатия при диабетици. В DREAM Trial при пациенти с повишена кръвна захар на гладно или нарушен глюкозен толеранс терапията с Ramipril за 3 години не намалява случаите на диабет или смърт, но значимо увеличава прогресията към нормогликемия. В AIRE study при пациенти с клинични данни за сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт (МИ), ramipril, назначен 3-10 дни след МИ, постига значимо (с 27%) намаление на смъртността в сравнение с плацебо. Тези ползи остават и след спиране на лечението. Известно е също, че Ramipril е ефикасен, колкото и Telmisartan в протекцията на съдовите инциденти.

Amlodipine е дихидропиридинов калциев антагонист от трета генерация и е най-използваният КА както самостоятелно, така и в медикаменти с ФДК. Това се дължи както на доказаните му отлични антихипертензивни ефекти, така и на дългосрочните му протективни свойства. Отличава се със следните качества:

- **Съдово-селективен** - подтиска контракцията на гладката мускулатура на съдовете, намалява периферното съдово съпротивление, като намалява АН и подобрява кръвния поток в сърцето, без да действа върху миокардните калциеви канали, които не са от дихидропиридинов тип.

- Има **постепенно начало и продължително действие** (липсва или е по-слабо проявена контрарегулаторната симпатикусова активация – тахикардия).

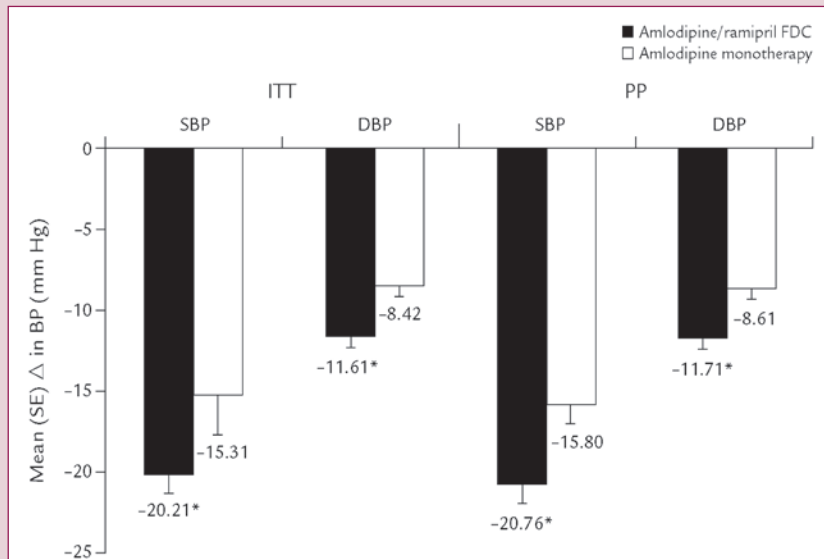
- **Метаболитно неутрален** (подходящ за приложение при диабет и дислипидемия).

- **Оказва протекция** срещу съдовото ремоделиране (чрез понижаване на пато-генетичния фактор Сатоваварване на миоцита).

- **Регулира левокамерната хипертрофия** и подобрява диастолната функция.

Освен тези ефекти, Amlodipine притежава и допълнителни ефекти:

- Стимулира продукцията на NO

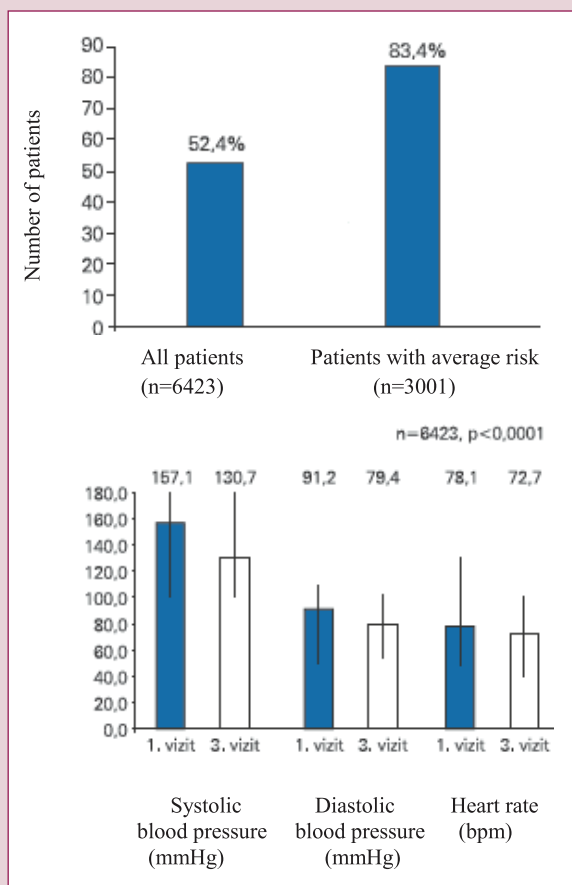


и подобрява ендотелните функции.

- Има антиоксидантно действие.
- Проявява анти-инфламаторни свойства.
- Има анти-пролиферативни ефекти.
- Упражнява анти-атеросклеротично действие.

Съчетаването на тези доказани медикаменти предполага не само по-добър антихипертензивен ефект, но и по-добра органна протекция при по-малко странични ефекти.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо изследване ATAR (Assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril) са включени 222 пациенти с артериална хипертония (АХ) стадий I и II. Те са рандомизирани на лечение с amlodipine/ramipril 2.5/2.5 mg или с amlodipine 2.5 mg, след което дозите са титрирани според стойностите на АН, до 5/5, а после 10/10 mg (amlodipine/ramipril) и 5, а след това – 10 mg (amlodipine). Резултатите показват, че комбинираната терапия при 18 седмично проследяване с Ramipril и Amlodipine превъзхожда значително монотерапията с Amlodipine по отношение контрола на 24-часовото АН, измерено чрез Холтер ($p < 0.01$) и на офисно измереното АН. Установява се и по-ниска честота на отоците при комбинираното лечение, спрямо монотерапията с Amlodipine (7.6 спрямо 18.7%), при сходен профил на поносимост.



Комбинацията ACE (ramipril) и КА (amlodipine) осигурява ефективен 24-часов контрол на АН. Това, заедно с допълнителните неантихипертензивни ефекти на двата медикамента намалява риска от увреда на целевите органи – сърце, мозък, съдове, бъбреци, очи и др.

Проучването RAMONA обхваща 9169 пациенти с АХ, която е лекувана, но не са постигнали прицелните стойности на АН. В края на 4-тия месец от лечението 38,5 % от пациентите са постигнали контрол на АН от амбулаторния мониторинг. Вторичната крайна точка на проучването е безопасността и метаболитната ефективност на комбинацията. Регистрират се неголеми, но статистически значими намаления на липидния профил и кръвната захар. Общият холестерол от 5.5 ± 1.13 mmol/L се понижава

go 5.2 ± 0.95 mmol/L ($p < 0.0001$); LDL om 3.2 ± 0.93 mmol/L go 3.0 ± 0.77 mmol/L ($p < 0.0001$), триглицеридите om 2.2 ± 1.14 mmol/L go 2.0 ± 1.97 mmol/L ($p < 0.0001$); а HDL се повишава с 4.1% ($p = 0.0012$). Стойностите на кръвната захар се понижават om 7.2 ± 0.88 mmol/L go 6.7 ± 1.38 mmol/L ($p < 0.0001$), HbA1C се понижават с 4.6% ($p < 0.0001$).

Комбинираното използване гва антихипертензивни медикамента с различен механизъм на действие е пътът за достигане до желаните стойности на АН при повечето от хипертониците. ACEи и КА са най-използваните днес антихипертензивни медикаменти, доказали в множество клинични проучвания ефикасността си, не само по отношение редуцията на АН, но и за намаляване и превенция на сърдечните, мозъчните, съдовите, бъбречни и други компликации. Използването им във фиксирани дози подобрява комплайънса на пациентите към терапията, подобрява персистенса на лечението и намалява цената му.

Комбинирането на гва от най-добрите представители на ACE и КА – Ramipril и Amlodipine, отговаря на съвременните схващания за лечение на артериалната хипертония и е съобразено с настоящите препоръки за поведение при АХ.

Литература:

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, 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, Carré, 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, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, 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.
11. Mancia, G, De Backer, G, Dominiczak, A et al, Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28:1462–1536.
12. Staessen, JA, Fagard, R, Thijs, L et al, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet. 1997;350:757–764.
13. Liu, L, Wang, JG, Gong, L et al, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens. 1998;16:1823–1829.
14. Brown, MJ, Palmer, CR, Castaigne, A et al, Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000;356:366–372 ([published correction appears in] Lancet. 2000;356:514 [J]).
15. Hansson, L, Zanchetti, A, Carruthers, SG et al, HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998;351:1755–1762.
16. The ALLAHAT Officers and Coordinators for the ALLAHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–2997.
17. Dahlöf, B, Sever, PS, Poulter, NR et al, ASCOT Investigators. 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.



Не са открити никакви съществени промени по отношение селумния калий, креатинин и други лабораторни показатели. Освен постигането на благоприятен метаболитен ефект и контрол на АН, комбинацията е с лек отрицателно – хронотропен ефект по отношение на сърдечната честота, като е отчетено средно понижение с 5,5 уд / минута, ефект, който вероятно е на симпатикотонията при редуция на АН.

Lancet. 2005;366:895–906.

18. Packer, M, O'Connor, CM, Ghali, JK et al, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1996;335:1107–1114.
19. Julius, S, Kjeldsen, SE, Weber, M et al, VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363:2022–2031.
20. Gu, Q, Paulose-Ram, R, Dillon, C, Burt, V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. Circulation. 2006;113:213–221.
21. Wright, JT Jr, Bakris, G, Greene, T et al, African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. JAMA. 2002;288:2421–2431 ([published correction appears in] JAMA. 2006;295:2726 [J]).
22. Sleight, P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000;1:18–20.
23. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J et al, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145–153 ([published corrections appear in] N Engl J Med. 2000;342:1376 (and) N Engl J Med. 2000;342:748 [J]).
24. Agodoa, LY, Appel, L, Bakris, GL et al, African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: A randomized controlled trial. JAMA. 2001;285:2719–2728.
25. Zhang, X, Xu, X, Nasjletti, A, Hintze, TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35:195–202.
26. Fundamentals of Biostatistics. 4th ed. Duxbury Press, Belmont, Calif; 1995.
27. Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements. Marcel
28. O'Brien, E, Atkins, N, Staessen, J. State of the market (A review of ambulatory blood pressure monitoring devices). Hypertension. 1995;26:835–842.
29. Sipahi, I, Tuzcu, EM, Schoenhagen, P et al, Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;48:833–838.
30. Weir, MR, Rosenberger, C, Fink, JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. Am J Hypertens. 2001;14:963–968.
31. Messerli, FH, Weir, MR, Neutel, JM. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting. Am J Hypertens. 2002;15:550–556.
32. Jamerson, KA, Nwose, O, Jean-Louis, L et al, Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. Am J Hypertens. 2004;17:495–501.
33. Phillips, RA, Kloner, RA, Grimm, RH Jr, Weinberger, M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2003;5:17–23.
34. Messerli, FH, Oparil, S, Feng, Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. Am J Cardiol. 2000;86:1182–1187.
35. Clement, DL, De Buyzere, ML, De Bacquer, DA et al, Office Versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med. 2003;348:2407–2415.
36. Pickering, TG, Shimbo, D, Haas, D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med. 2006;354:2368–2374.
37. Dipinigitis, PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:169S–173S.
38. Overlack, A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm (Incidence, mechanisms and management). Drug Saf. 1996;15:72–78.
39. Kloner, RA, Sowers, JR, DiBona, GF et al, Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol. 1996;77:713–722.
40. Tomcsany J, RAMONA study, Hypertonia és Nephrologia 2013; 17(1):34-8,
41. Miranda R et al. Clinical Therapeutics, 2008, vol30 №9 1618-1628.



Ramipril/Amlodipine

Твърди капсули: 5mg/5mg x 30 броя; 10mg/5mg x 30 броя; 10mg/10mg x 30 броя

**Повлиява СЕГА,
предпазва УТРЕ!**

IAL - 33690/07.08.2012

Лекарствен продукт по лекарско предписание.
Дата на последно одобрена КХП на продукта – 19.01.2012.
Моля, преди да предпишете Егирамлон®, прочетете кратката характеристика на продукта.

За пълна информация: Търговско представителство EGIS Pharmaceuticals
гр. София 1113, ул. „Александър Жендов“ №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40

