

www.spisaniemd.bg

®

MD

Препечатано от
Брой 5, Година XVII
Октомври 2020

RAMIPRIL И AMLODIPINE – ЕФЕКТИВНА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ С ДОПЪЛНИТЕЛНА РЕНОПРОТЕКТИВНА СТОЙНОСТ



Ramipril и amlodipine – ефективна антихипертензивна терапия с допълнителна ренопротективна стойност

Двойната антихипертензивна комбинация от инхибитор на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) и блокер на калциевите канали (ССВ) остава в основата на медикаментозната стратегия при артериална хипертония (АХ), според последните европейски препоръки за диагностика и поведение при АХ (1).

В последните години, приложението на комбинация от медикаменти е особено търсено, тъй като АХ е заболяване със сложна патогенеза и ефективното му повлияване може да стане само с едновременното атакуване на няколко от патофизиологичните механизми. Антихипертензивните средства в комбинация са значително по-ефективни, когато между тях се наблюдава взаимно подсилващо действие.

АХ в голяма част от случаите е свързана с бъбречна увреда. От една страна, нелекуваната АХ води до повишено интраваскуларно налягане на бъбречните гломерули. От друга - е изразената активация на РААС на ниво бъбрек, като двата процеса заедно активират патофизиологични механизми, водещи до матриксна пролиферация, фиброза и загуба

на бъбречна функция.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) се отличават сред антихипертензивните средства със своето изразено ренопротективно действие, което е доказано в редица проучвания. Механизмите, по които то се осъществява, не се ограничават само до понижението на АН, но са свързани най-вече с модулиране на активността на РААС.

РААС заема централно място в регулирането на обмяната на соли и течности в организма. Нарушения на тази хормонална система водят до поява и прогресия на артериален хипертонус.

Повлияването на патофизиологията на РААС е в основата на ренопротективното действие



на ACEi. Ангиотензин II (АТII) в бъбрека води до вазоконстрикция на еферентните артериоли на гломерула, което усилва капилярното налягане и филтрацията.

Той също така води до увеличаване на ултрафилтрацията на белтъци – подоцитна увреда и нарастване на протеинурията. Хроничната активация на РААС води до стимулиране на системите на възпалението на микроваскуларно ниво и последваща органна увреда.

Първите данни за ренопротективен ефект на ACEi са от проучвания при пациенти със захарен диабет – група със значим риск за бъбречна увреда – и те показват съществено забавяне на бъбречната дисфункция с приложение на

ACEi в сравнение с плацебо, като ефектът е независим от степента на понижението на АН.

В последствие, по-големи проучвания като MICRO-HOPE (n=3577) показват редукия на риска за развитие на нефропатия с 24% (p=0.027) с приложението на ramipril, при диабетна популация с поне още един сърдечно-съдов рисков фактор и без изходна протеинурия (2).

AASK проследява 1094 участници за период от 3 до 6.4 години. Комбинираната крайна цел е терминална бъбречна недостатъчност или удвояване на серумния креатинин. Групата с ACEi показва 22% понижението на риска спрямо metoprolol и 38% спрямо amlodipine (3).

Ramipril намалява риска за бъбречни събития при болни с протеинурия, като ефектът е най-значим при пациенти със затлъстяване, показват резултатите от проучването REIN.

Затлъстяването води до системно възпаление, освобождаване на инфламаторни цитокини от адипозната тъкан, повишена симпатикова активност и по-

вишена активност на РААС, а те от своя страна са хемодинамични, хормонални и метаболитни рискови фактори за бъбреците (4).

REIN е рандомизирано контролирано проучване, което има за цел да установи ефектите на ramipril за развитие на терминално бъбречно заболяване (краен стадий на бъбречно заболяване – ESRD; бъбречна недостатъчност, нуждаеща се от диализа или от бъбречна трансплантация) и удвояване на серумния креатинин при болни с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ, chronic kidney disease - CKD), както и влиянието на затлъстяването върху прогресията на ХБЗ.

За периода на проследяване от 30 месеца, са регистрирани бъб-

КАРДИОЛОГИЯ

речни събития при 89 пациенти (терминално бъбречно заболяване при 77 и удвояване на креатинина – при 12 болни) и четири смъртни случая.

В контролната плацебо група, затлъстяването е свързано със сигнификантно по-висока честота на терминално бъбречно заболяване, в сравнение с пациентите с наднормено тегло (24 срещу 11 събития на 100 пациенто-години) или тези с нормален индекс на телесна маса - BMI (10 събития на 100 пациенто-години). Резултатите са сходни и за комбинирания показател за краен изход (ESRD или удвояване на серумния креатинин).

При всички пациенти (независимо от стойностите на BMI) и след корекция на данните за тютюнопушене, подлежащо ХБЗ и захарен диабет, ramipril води до намалена честота на бъбречни събития.

Този ефект е най-значим сред болните със затлъстяване (намаление на честотата на терминално бъбречно заболяване с 86% и на комбинирания краен показател – със 79%), в сравнение с участниците с наднормено тегло (съответно 45 и 48%) и тези с нормално телесно тегло (42 и 45%). Сходни са ефектите на ramipril и по отношение на понижението на 24-часовата протеинурия, макар че разликите не са сигнификантни, в сравнение с плацебо.

CCB се разделят на дихидропиридинови (amlodipine, felodipine и nifedipine) с предимно периферно вазодилаторни свойства и недихидропиридинови (verapamil и diltiazem), които забавят сърдечната честота и понижават миокардния контрактилитет.

ССВ са разнородна група. Техният ренопротективен ефект в голяма степен се свързва с директното вазодилаторно действие. Nifedipine, представител на първата генерация ССВ, действа основно върху L-тип калциев канал и предизвиква вазодилатация, най-вече в аферентните гломерулни артериоли, което е предпоставка за гломерулна хипертония и последваща увреда.

Следващите генерации ССВ в различна степен повлияват L- и T- калциевите канали, което води до съдоразширяващо действие и в еферентната част на гломерулната циркулация. Отчита се също понижение на рениновата секреция и на възпалителните медиатори.

Третото поколение ССВ включва amlodipine, lercanidipine, lacidipine. Те са по-мощни, с по-малко странични ефекти – с плавно начало и продължително действие, високоефективни, с максимална поносимост и минимални странични действия, сравними с плацебо.

Amlodipine притежава уникална кинетика – плавно начало и продължително действие и висока бионаличност, с което осъществява продължителен антихипертензивен ефект за повече от 24 часа.

Той е с уникален механизъм на действие - антиоксидант, стабилизатор на мембраната, има цитопротективен и антипролиферативен ефект (страничната верига и положителният заряд взаимодействат с мембраната на гладкомускулните клетки) и повишава синтеза на азотен окис.

ACEi и ССВ имат синергичен ефект върху процесите в органи-

зма, отговорни за повишено АН. Тяхното съчетаване има патофизиологична обосновка – те повлияват едновременно РААС и повишената съдова резистентност. Вазодилаторните свойства на ССВ се проявяват и на ниво бъбрек, което допринася за намаляване на бъбречната увреда.

Комбинацията ramipril и amlodipine доказано ефективно редуцира АН, като по този начин се повлиява единият патогенетичен механизъм на бъбречно увреждане. Ramipril ефективно повлиява патофизиологията на РААС, а amlodipine - освен съдоразширяващия ефект - действа синергично с ramipril, като подобрява ендотелната функция на съдовата стена, увеличава синтеза на азотен окис и по този начин забавя процесите на клетъчно увреждане и фиброза в гломерулите.

* Използвани съкращения:

MICRO-HOPE - Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes - Heart Outcomes Prevention Evaluation
AASK - African American Study of Kidney Disease
REIN - Ramipril Efficacy in Nephropathy

Използвани източници:

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3007-3008 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
2. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000 22;355(9200):253-9 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673699123237>
3. Wright T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA. 2002 20;288(19):2421-31 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195530>
4. Mallamaci F., Ruggenenti P., Perna A. et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. J Am Soc Nephrol 2011;22 (6): 1122-1128 www.hemodialysis.com/pdf/jasnzocccalistudy.pdf

Изводи за клиничната практика:

- ACEi и ССВ са ефективна антихипертензивна комбинация със синергично, взаимно допълващо се, действие
- ACEi са класа медикаменти с най-много доказателства за ренопротективни свойства, отвъд чисто

антихипертензивното им действие

- Комбинацията ramipril/amlodipine предпазва от по-нататъшна бъбречна увреда по два механизма – ефективен контрол на АН и повлиява процесите на възпаление и тъканна пролиферация на ниво гломерул

EGIRAMLON

Ramipril/Amlodipine

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

Повлиява СЕГА, предпазва УТРЕ!



Отличен с награда за иновация



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, www.egis.bg

