

Метаболитни предимства на фиксираната дозова комбинация ramipril/amlodipine

Болните със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) имат около четири пъти по-голяма заболеваемост и смъртност, в сравнение с тези без диабет, като този риск се повишава допълнително при наличието на затлъстяване и артериална хипертония (АХ).

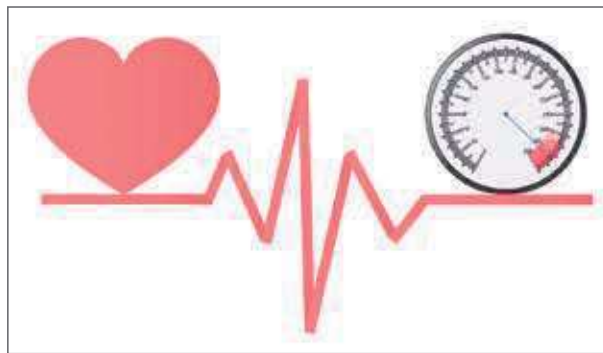
Най-новите практически ръководства на Европейското дружество по кардиология/Европейското дружество по хипертония (ESH/ESH) (от 2018) и на Международното дружество по хипертония (ISH) (от 2020) препоръчват при наличие на ЗДТ2 и АХ да се започне с двойна комбинирана антихипертензивна терапия с различен механизъм на действие, по възможност в една таблетка с фиксирана дозова комбинация с цел подобряване на комплайнса и намаление на риска за нежелани странични ефекти (1, 2).

АХ и ЗДТ2 имат общи патологични пътища, като активиране на симпатиковата нервна система, ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), оксидативен стрес, повишено ниво на адипонектините и инсулинова резистентност.

Комбинацията от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) и блокер на калциевите канали (CCB) повлиява едновременно

менно RAAS и повишената съдова резистентност. Самостоятелно приложение на дихидропиридинови CCB (DH-CCB) може да увеличи активността на симпатиковата нервна система и на RAAS, но ACEi неутрализира тези ефекти, така че действието на двата класа медикаменти е синергично. Като CCB, така и ACEi имат изключително благоприятен метаболитен профил, което е от особено значение при пациенти със ЗДТ2 (3-5).

Ефективността и безопасността на фиксираната дозова комбинация ramipril (ACEi)/amlodipine (DH-CCB) при пациентите с АН, наднормено тегло, затлъстяване, метаболитен синдром или ЗДТ2, е доказана в редица клинични проучвания:



● В едно от първите мащабни проучвания за ефектите на фиксираната дозова комбинация ramipril/amlodipine FDC проведено в Полша се установи, че тя е еднакво ефективна и със сходен профил на безопасност като приетите под формата на отделни таблетки медикаменти, независимо от наличието на наднормено тегло или затлъстяване (6).

При пациентите с наднормено тегло и затлъстяване намалява ефективността на антихипертензивната терапия, тъй като те са с редица съпътстващи заболявания и необходимост да приемат голям брой медикаменти. Един от ефективните начини за преодоляването на този проблем е да се предписват фиксирани дозови комбинации.

Цел на проучването е да се изследва ефективността, поносимостта и удовлетворението на болните от фиксираната дозова комбинация ramipril/amlodipine при наличие на наднормено тегло или затлъстяване. Обхванати са 24 240 пациенти с АХ, които са преминали от прием на ramipril (5 или 10 mg) и amlodipine (5 или 10 mg) в отделни таблетки към фиксирана дозова комбинация от същите медикаменти.

Резултатите показват, че по време на проследяването ефективността на антихипертензивната терапия се е повишила значително (от 32.9 на 76.5%). Като може да се очаква, при болните с наднормено тегло и затлъстяване е повишена вероятността за

неспазване на предписания режим, основно поради необходимост от прием на допълнителни медикаменти, в сравнение с пациентите с нормално телесно тегло. Шансът за достигане на прицелните стойности на АН е по-нисък при пациентите с наднормено тегло или затлъстяване, в сравнение с този при хората с нормално телесно тегло.

Честотата на нежеланите странични ефекти е 0.35% и не зависи от наличието или отсъствието на наднормено тегло или затлъстяване. Поносимостта на фиксираната дозова комбинация е отлично (96.4-98.9%), като за много висока степен на удовлетвореност са съобщили 57% от пациентите с нормално телесно тегло, 54.5% от тези с наднормено телесно тегло и 50.6% от тези със затлъстяване.

● **RAMONA** е фаза 4 клинично изпитване, което изследва ефикасността и безопасността на фиксирани комбинации от различни дози на ramipril и amlodipine при 9 169 болни (>18 години) с лека до умерена по степен АХ, които не са постигнали прицелните

стойности на АН (средни изходни стойности 157/91 mmHg) на фона на предшестваща медикаментозна терапия за среден период от 9.8 години (7).

Ramipril/amlodipine са прилагани в различни дозировки (5/5 mg, 5/10 mg, 10/5 mg и 10/10 mg), които са титрирани по време на три визити за четиримесечен период, според преценката на лекуващия лекар. Стойностите на АН са измерени амбулаторно (ABPM). За таргетните стойности на АН са приети 140/90 mmHg, но при високорисковите пациенти (с доказан диабет или сърдечносъдови заболявания) прицелните стойности са били 130/90 mmHg (според указанията на ESC/ESH от 2013).

В края на проучването, пълни данни са налице за 6 432 пациенти на средна възраст 60.2 години, като съотношението мъже/жени е 1:1. Постигнатото намаление на средните стойности на систолното АН са -26.4 mmHg, а на диастолното АН -11.8 mmHg; средната сърдечна честота е намаляла с 5.5 у/мин. За периода на наблюдение, 52.4% от пациентите са постигнали таргетните стойности на АН.

● **Подгрупов анализ на RAMONA** е фокусиран върху ефектите от терапията с ramipril/amlodipine при 1 276 (19.9%) пациенти със ЗДТ2. Изследваните са на средна възраст 64.2 години (55.4% мъже). Средните стойности на АН са 157.5/91.3 mmHg, индексът на телесна маса (ИТМ) - 31.1 kg/m², а давността на АХ - 12.7 години (8).

Рискови фактори за сърдечносъдови заболявания са имали 98.4%, от които най-честите са: дислипидемия (84.4%); възраст >55 години (за мъже) и >65 години (за жени); затлъстяване (45.9%); тютюнопушене (23.4%); фамилна анамнеза за ранен остър миокарден инфаркт (21.7%); хиперурикемия (21.1%). Таргетно органно увреждане е установено при 48.7%: левокамерна хи-

пертрофия (32.5%); атеросклеротична плака на каротидна артерия (22.3%); повишени нива на серумен креатинин (5.6%); микроалбуминурия (9.2%) и eGFR <60 ml/min/1.73 m² (8.3%).

Пациентите са проследени на три визити (първи ден, първи месец, четвърти месец), през което време са получавали фиксирана дозова комбинация ramipril/amlodipine от 5/5 mg, 5/10 mg, 10/5 mg или 10/10 mg, с възможност за титриране на дозата за постигане на прицелни стойности на АН <140/85 mmHg.

Резултатите показват, че след четиримесечен период на терапия, стойностите на систолното и диастолно АН се понижават от средно изходно 157.5/91.3 mmHg до 130.9/79.6 mmHg в края на проучването. Намалението на АН е доза-зависимо: най-значимо е при дозировката 10/10 mg (24.1%). Около 37.5% от пациентите са взимали максималната дозировка (10/10 mg) по време на визита 3, за да поддържат таргетното ниво на АН.

Бързото нормализиране на АН в рамките на един месец е от особена важност, тъй като то е предиктор за риска за дългосрочни сърдечносъдови събития и за преживяемостта при пациенти със ЗДТ2 и АХ. Редукцията на АН е съпроводена от промени в сърдечната честота - сигнификантно намаление от 5.1 удара/минута (от 78 на 72.9 у/мин).

Важно е да се отбележи, че докато в RAMONA около половината от участниците постигат таргетното АН, то в подгруповия анализ делът на пациентите с диабет, които са постигнали прицелните стойности, е над две трети. Отчитайки по-трудният (по принцип) контрол на АН при пациентите с диабет, тези резултати показват колко подходяща и ефективна е терапията с комбинацията ACEi (ramipril) и CCB (amlodipine) в тази популация.

Освен положителното повлияване на АН, общият холестерол (TC) се редуцира от 5.5 +/- 1.13 mmol/L изходно до 5.2 +/- 0.95 mmol/L (p<0.001) на четвъртия месец; холестеролът в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) намалява от 3.2 +/- 0.93 mmol/L до 3.0 +/- 0.77 mmol/L (p<0.001); триглицеридите - от 2.2 +/- 1.14 mmol/L до 2.0 +/- 1.97 mmol/L (p<0.001); докато холестеролът в липопротеините с висока плътност (HDL-C) нараства от 1.3 +/- 0.42 до 1.35 +/- 0.3 mmol/L (p=0.001).

Кръвната глюкоза на гладно при болните със ЗДТ2 и АХ в началото на проучването е 7.2 mmol/L и се понижават до края на проследяването до 6.7 mmol/L (p<0.001), докато гликираният хемоглобин (HbA1c) се редуцира от 7.9% до 7.6% (p<0.001).

● **RAMSES** е фаза 4 клинично проучване, което има за цел да изследва ефективността и безопасността на фиксираната дозова комбинация ramipril/amlodipine при пациенти >18 години с метаболитен синдром с лека или умерено тежка АХ, въпреки приложената терапия (9).

Проведена е терапия с фиксирана дозова комбинация 5/5 mg, 5/10 mg, 10/5 mg или 10/10 mg за период от шест месеца, през който по времето на три визити дозировката е можело да бъде променяна по преценка на лекуващия лекар за постигане на прицелни стойности на АН <140/90 mmHg (<140/85 mmHg при пациентите със ЗДТ2). От първоначално включените в проучването 9 052 болни, пълни данни са налични за 5 707 души (63%) на средна възраст 61.3 години (47.9% мъже).

Резултатите показват, че в края на шестия месец, прицелните стойности на АН са постигнали 74% от участниците, като понижението на АН е статистически значимо: систолното АН е намаляло от 158.7 на 131.6 mmHg, а ди-

Изводите за клиничната практика:

● Фиксираната дозова комбинация ramipril/amlodipine е ефикасна, безопасна и с допълнителни предимства при пациенти с АХ, наднормено телесно тегло, затлъстяване или ЗДТ2

● Тази комбинация се толерира добре, има синергичен ефект за понижаване на АН и благоприятен метаболитен профил, което означава добро съотношение ефективност/безопасност/цена

астолното от 91.9 на 79.8 mmHg ($p < 0.0001$ и за двете). Комбинацията ramipril/amlodipine е показала добра поносимост при всички изследвани с метаболитен синдром.

Използвани източници:

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021-3104 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
2. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334-1357 www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
3. 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

4. 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;288(19):2421-31 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195530>
5. 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/jasn-zocccalistudy.pdf
6. Olszanecka-Glinianowicz M., Smertka M., Almgren-Rachtan A. et al. Ramipril/amlodipine single pill - effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status. Pharmacological Reports 2014; 66:1043-1049 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S173411401400231X
7. Tomcsanyi J. Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril/amlodipine fix combination - a non-interventional trial (RAMONA study). Hypertonia es Nephrologia. 2013; 17:34-38 <https://elitted.hu/en/publications/hypertension-and-nephrology/monitoring-of-the-blood-pressure-lowering-effectiveness-of-ramipril-amlodipine-fix-combination-a-non-interventional-trial-ramona-study>
8. Simonyi G. Subgroup analysis of diabetic patients in the RAMONA trial. Experimental and Clinical Cardiology 2014; 20 (6): 145-155 www.researchgate.net/publication/289291983_Subgroup_analysis_of_diabetic_patients_in_the_ramona_trial
9. Simonyi G. Monitoring of effectiveness of ramipril/amlodipine fixed combination in metabolic syndrome, a non-interventional trial (the Ramses study). Journal of Hypertension 2016; 34, Supplement 2: e278 http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2016/09002/PP_26_18_MONITORING_OF_EFFECTIVENESS_OF.823.aspx

Четворната антихипертензивна фиксирана дозова комбинация (FDC), когато е приложена в ранните етапи на лечение, постига и поддържа по-значимо намаление на артериалното налягане (АН), в сравнение с обичайната начална монотерапия, показаха резултатите от проучването QUARTET-USA, представено на годишната сесия на American Heart Association (AHA) (1).

Терапевтичната инерция е доказана бариера за ефективен антихипертензивен контрол, което налага прилагането на опростена, ефективна и безопасна терапия. Един от опитите за промяна е прилагането на комбинация от четири медикамента с различен механизъм на действие в ултраниски дози в една таблетка.

QUARTET-USA е рандомизирано, паралелно-групово проучване, което сравнява четворна FDC (candesartan/amlodipine/indapamide/bisoprolol) в много ниски дози с монотерапия с candesartan в стандартна доза за период от 12 седмици при пациенти с лека и умерено тежка АХ. Резултатите показват, че в групата с комбинирана терапия, намалението на систолното АН е по-значимо (с -5 mmHg) в сравнение с контролната група. Честотата на нежелани странични ефекти е по-висока при четворната FDC, докато честотата на преустановяване на приема е по-висока при монотерапията.

QUARTET-USA е проведено на основата на значително по-голямото австралийско проучване QUARTET при хора на възраст ≥ 18 години с артериална хипертония (АХ), които или не са лекувани, или са на монотерапия (2). Участниците ($n=591$, средна възраст 59 години, 60% мъже) са разделени да получават четворна FDC (irbesartan 37.5 mg, amlodipine 1.25 mg, indapamide 0.625 mg и bisoprolol 2.5 mg) ($n=300$) или стандартна начална монотерапия

(irbesartan 150 mg) ($n=291$). При липса на ефективен антихипертензивен контрол в двете групи са добавяни допълнителни медикаменти, като се започне с amlodipine 5 mg.

Резултатите показват, че към 12-тата седмина, 44 (15%) от групата с четворна FDC са получили допълнителен антихипертензивен медикамент, в сравнение със 115 (40%) в контролната група. В същата група повече пациенти са постигнали прицелните стойности на АН (76 срещу 58%, $p < 0.0001$) и е отчетен сигнификантно подобър антихипертензивен контрол: намаление на АН от 142/86 на 120/71 mmHg, в сравнение с намаление от 140/83 на 127/79 mmHg в контролната група (разлика в намалението на систолното АН от 6.9 mmHg, $p < 0.0001$).

Към 12-тата седмина не са отчетени разлики по отношение на честотата на нежеланите странични ефекти (4% срещу 2.4%, $p=0.27$), като сериозни нежелани странични ефекти е имало при 3% срещу 1% в контролната група.

При продължително проследяване (52 седмици) на 417 пациенти е установено, че в групата с четворна FDC систолното АН е по-ниско (със 7.7 mmHg) и честотата на антихипертензивен контрол е по-висока (81% срещу 62%), отколкото в контролната група. Ранната терапия с четворна FDC постига и поддържа по-значима редукция на АН, в сравнение с обичайната стратегия на монотерапията, е заключението на авторите.

Използвани източници:

1. American Heart Association (AHA) 2022 Scientific Sessions: Presentation 19617. Presented November 6, 2022
2. Chow C., Atkins E., Hillis G. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. Lancet 2021; 398 (10305): 1043-1052 [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01922-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01922-X/fulltext)



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 — 08.10.2021 г.
Моля, преди да предпишете Егирамлон, прочетете кратката характеристика на продукта.

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6, тел.: 02/987 60 40
web: www.bg.egis.health; www.egis.space; e-mail: office@egis.bg

EGIS Health. Quality. Life.