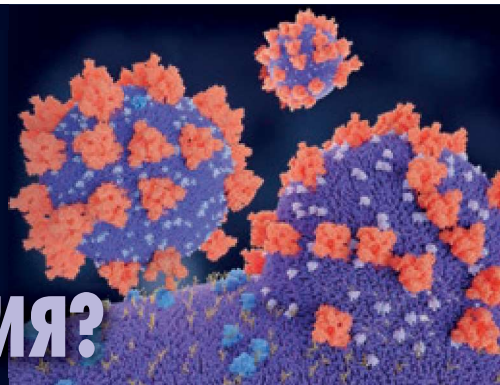


КОЛКО Е ВАЖНО ДА СЕ ПРИДЪРЖАМЕ КЪМ ПРАВИЛНО ПОДБРАНАТА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ?



Проучванията на заболяемостта и смъртността, свързани с коронавирусната инфекция (COVID-19), показва, че пациентите с артериална хипертония са рискова група за развитие на усложнения, а наличието на друго сърдечно заболяване допълнително покачва този риск.

Адекватният контрол на артериалното налягане (АН) при тези пациенти е от голямо значение при риск за или при развитие на вирусна инфекция, защото това позволява на тази група с предшестваща кардиологична патология да посрещне стреса, свързан с остро инфекциозно заболяване, в максимално компенсирано състояние.

Придържане към антихипертензивната терапия

Предпочитани средства за лечение на артериалната хипертония (АХ), препоръчвани и в клиничните ръководства ⁽¹⁾, са комбинирани лекарствени форми от два или повече антихипертензивни медикамента.

Фиксираната комбинация от медикаменти има няколко предимства:

- намалява се броят на приеманите таблетки, което улеснява пациентите и подобрява придържането към лечението
- използването на взаимно потенциращи се медикаменти в комбинация, позволява постигане на ефект с по-ниски дози на отделните компоненти, което, от своя страна, намалява нежеланите реакции и отново подобрява комплайъса.

Съчетанието на amlodipine и ramipril е антихипертензивна комбинация, която се е наложила в практиката. Приложението им в една таблетка е с много добра поносимост – доказано е, че блокерите на системата ренин ангиотензин алдостерон (РААС) намаляват перималеоларните отоци, характерни за блокерите на калциевите канали (ССВ).

Отделно amlodipine и ramipril са с отлична антихипертензивна ефективност, а в комбинация показват и значим синергизъм. Едновременното им приложение води до инхибиране на РААС и намаляване на съдовата резистентност. Самостоятелното приложение на amlodipine може да увеличи активността на симпатиковата нервна система и на РААС, но ramipril неутрализира тези ефекти – т. нар. медикаментозен синергизъм.

В проучването RAMONA в Унгария ⁽²⁾ се изследва ефикасността и профилът на безопасност на фиксирани комбинации от различни дози на ramipril и amlodipine при 6423 хипертоници с лека до умерена по степен АХ, които не са постигнали прицелните стойности на АН на фона на предшестващата медикаментозна терапия.

Проучването е открито (не-заслепено) и проспективно. Изходните стойности на АН са 157/91 mmHg. В края на проследяването тези стойности намаляват значимо – с 26.4 и 11.8 mmHg за систолното и диастолно АН (САН и ДАН), съответно. На фона на лечението с фиксирана доза ramipril/amlodipine, 52.4% от пациентите постигат прицелните стойности на АН.

Поданализ на RAMONA ⁽³⁾ включва 1276 човека със захарен диабет (ЗДТ2), на средна възраст 64.2 +/-10.0 години, 55% са мъже. Той показва, че прицелните стойности на АН се постигат при 891 от тези пациенти (69.8%) в края на периода на проследяване, т.е. значимо по-ефективно в диабетната, отколкото в общата популация на проучването.

Редица проучвания показват съществено предимство на фиксираната комбинация ramipril/amlodipine що се отнася до придържането към предписаното лечение.

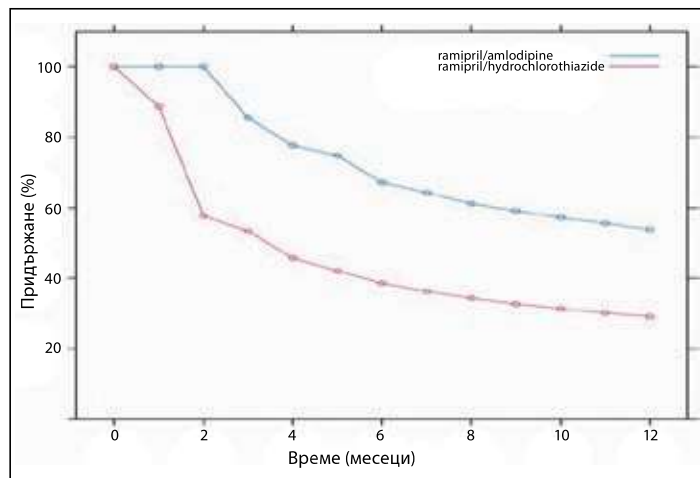
Публикувано през 2016 проучване на Simonyi и съавтори сравнява комбинацията ramipril/amlodipine с ramipril/hydrochlorothiazide. И двете комбинации са приложени във фиксирана форма ⁽⁴⁾.

Проследяването е едногодишно с включени почти 40 000 човека. Установява се, че близо половината (42%) приемащи ramipril/hydrochlorothiazide преустановяват лечението си до втория месец. Едногодишното придържане към предписаното лечение е 29% за ramipril/hydrochlorothiazide и значително по-добро – 54% за ramipril/amlodipine (Фигура 1).

В изследване на Bramlage ⁽⁵⁾ и съавтори се сравняват ramipril/amlodipine и candesartan/amlodipine. Включени са над 80 000 пациенти с АХ – 71 463, лекувани с ramipril/amlodipine, които при 87.2% са прилагани като отделни медикаменти и при 15.3% под формата на фиксирана комбинация. При 10 495 е приложена терапия candesartan/amlodipine, съответно при 13.5% в комбинирана форма и при 86.5% с разделен прием.

САН и ДАН се понижават във всички групи в хода на анализа и не се открива статистически значима разли-

Фигура 1. Едногодишно придържане към лечение с фиксирани комбинации ramipril/amlodipine и ramipril/hydrochlorothiazide



ка между приемалите фиксирана доза или свободна комбинация ramipril/amlodipine (САН: 8.7 срещу 9.1 mmHg; ДАН: 4.1 срещу 4.1 mmHg), респективно candesartan/amlodipine (САН: 8.4 или 7.5 mmHg; ДАН: 3.7 или 3.5 mmHg).

На втория месец от проследяването сравним брой с фиксирана комбинация и самостоятелни форми са прекратили лечението, но след третия месец, до края на първата година, отказът от терапията е значимо по-рядък при лекуваните с фиксирана комбинация candesartan/amlodipine (43.1% и 48.6%) спрямо тези на терапия с единични медикаменти (65.7% и 55.5%) ($p < 0.001$).

Придържане към РААС блокери в хода на пандемия с COVID-19

COVID-19 е инфекция, причинена от РНК-вирус – тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Вирусът е с висока инфекциозност и смъртност, която варира от 1% до над 5%, като при възрастните хора с придружаващи заболявания (сърдечносъдови, белодробни, бъбречни заболявания, захарен диабет, АХ и затлъстяване) смъртността е още по-висока ⁽⁶⁾.

Високата заболяемост и смъртност сред пациентите с АХ породил известни съмнения, че лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) и ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) би могло по някакъв начин да потенцира инфекцията.

Причина за тези съмнения е известният механизъм на навлизане на SARS-CoV-2 в клетките, а именно – чрез свързване с мембранната аминопептидаза ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) ⁽⁷⁾. Този ензим се експресира в сърцето, стените на кръвоносните съдове, бъбреците, гастроинтестиналният тракт и алвеоларните клетки тип II в белите дробове.

Едно от притесненията, свързани с ACEi и ARB, е че лечението с ACEi може да промени функцията на ACE2, която е от особено значение за организма. Доказано е, обаче, че функцията на ACE2 като карбоксипептидаза, не

се инхибира от клинично изписваните ACEi ⁽⁸⁾.

Друго притеснение е, че използването на ACEi и ARB ще увеличи експресията на ACE2 и, съответно, податливостта към навлизане и пропагиране на вируса в клетките на гостоприемника. В животински модели съществуват доказателства за увеличаване на експресията на ACE2 в сърцето, мозъка и в урината след лечение с ARB, но такива доказателства липсват за нивата на ACE2 в серума и в алвеоларните клетки на белите дробове.

Основното действие на ACE2 е да контрабалансира ефектите на ACE. ACE генерира ангиотензин II от ангиотензин I, докато ACE2 произвежда ангиотензин (1-7) от ангиотензин II. Ангиотензин (1-7) се свързва към Mas рецепторите и променя баланса от вазоконстрикция с ангиотензин II към вазодилатация с Mas-рецепторната активация. ACE2 и ангиотензин (1-7) са доказали своята протективна роля в различни модели на белодробно увреждане ⁽⁹⁾.

В експериментален модел регулацията надолу на ACE2 от SARS-CoV, SARS вирусът причинил епидемията през 2003 година, води до влошаване на белодробното увреждане, което може да се подобри при лечение с ARB. Това предполага, че увреждането на белите дробове, свързано с предизвиканото от вируса намаление на ACE2, може да бъде обратимо при лечение с РААС блокери.

Към момента няма директни клинични доказателства за ползи от лечението с РААС блокери с оглед превенция на белодробното увреждане на фона на инфекция със SARS-CoV-2, но успоредно протичат няколко клинични проучвания, чиито резултати се очаква да дадат нова информация по този въпрос.

Въпреки липсата на доказателства, се създадоха привърженици както на иницирането (или продължаването), така и на преустановяването употребата на ACEi и

Изводите за клиничната практика:

- Комбинацията от ACEi и CCB е една от препоръчаните антихипертензивни комбинации за инициране на лечението при АХ
- Приложението на два антихипертензивни медикамента като комбинирана терапия в една таблетка улеснява лечението и увеличава придържането към терапията
- Комбинацията от ramipril и amlodipine има изразена антихипертензивна ефективност, като голяма част от пациентите с АХ достигат до прицелните стойности на АН, изразено дори в по-голяма степен при случаите със ЗД
- Степента на придържане към фиксираната лекарствена форма ramipril/amlodipine е по-висока в сравнение с тази към ramipril/hydrochlorothiazide
- Към момента липсват категорични доказателства както за полза, така и за вреда от лечението с ACEi и ARB с оглед превенция на белодробно увреждане при инфекция с COVID-19
- Европейското и Американските кардиологични дружества излязоха със становища, в които горещо препоръчват на лекарите и пациентите да не променят терапията с ACEi и ARB

EGIS RAMLON

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



ARB по време на лечението на COVID-19 при пациенти с АХ. Това подбуди някои пациенти сами да променят терапията си и увеличи несигурността сред лекарите.

В отговор на това, Съветът по хипертония към Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology) публикува аргументирано становище, с което препоръчва на лекарите и пациентите да не променят антихипертензивната си терапия ⁽¹¹⁾. Това изявление беше изцяло подкрепено от много други дружества, включително Американската сърдечна асоциация и Американския кардиологичен колеж ⁽¹²⁾.

Използвани съкращения:

RAMONA - Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril-amlodipine fix combination

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. Tomcsanyi J. Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril-amlodipine fix combination - A non-interventional trial (RAMONA study) (Hungarian) Hypertonia es Nephrologia. 2013; 17:34-38

3. Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: A subgroup analysis of RAMONA trial. Chin Med J (Engl). 2016; 129(10):1224-1228 www.cmj.org/temp/ChinMedJ129101224-2589055_071130.pdf
4. Simonyi G., Ferenci T., Alföldi S., Farsang C. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. J Int Med Res. 2016;44(5):1087-1091. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060516645004?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov&
5. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension - An analysis of 81 958 patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(4):705-715. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jch.13240>
6. Wu Z., McGoogan M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323(13):1239-1242 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
7. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798):270-273 www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7
8. Rice G., Thomas D., Grant P. et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. Biochem J. 2004; 383(pt 1):45-51 <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/383/1/45/41449/Evaluation-of-angiotensin-converting-enzyme-ACE2/redirectionFrom=fulltext>
9. Patel A., Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. What Is the Evidence? JAMA. Published online March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763803>
10. Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005; 11(8):875-879 www.nature.com/articles/nm1267
11. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020. Accessed March 20, 2020. [www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](http://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
12. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020. https://professional.heart.org/professional/Science-News/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp