

Комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин в една таблетка: по-добър контрол на риска при високо-рисковите болни

Д-р Борислав Георгиев, г-р Милена Пехливанова, г-р Данаил Аврамов, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Хипертонията е основният рисков фактор за сърдечно-съдова болестност и е отговорна за около 30% от смъртните случаи по света.¹ Според доклад на СЗО около 600 милиона болни с хипертония са рискови за миокарден инфаркт, инсулт или сърдечна недостатъчност.² До 2025 г. се очаква болните с хипертония по света да се увеличат с 60%.³ Дислипидемията е често срещан рисков фактор, съпътстващ хипертонията. Според Фрамингамското проучване 78% от мъжете хипертоници и 82% от жените с хипертония са носители на поне още един сърдечно-съдов рисков фактор.⁴ Подобни са данните от Франция, където 84% от мъжете и 77% от жените с високо налягане имат поне още един сърдечно-съдов рисков фактор.⁵ Анализът на съпътстващите рискови фактори трябва да става внимателно, понеже нивата на някои фактори (например на липидни параметри) се променят (намалява горната граница на нормата) при наличие на друг риск или на заболяване. Според Health Survey for England 19% от мъжете и 26% от жените с хипертония са с повишен холестерол.⁶ Наши данни сочат, че 17,8% от хипертониците в България са с общ холестерол >6 mmol/L, като 7,6% са с >8 mmol/L.⁷ Американският регистър NHANES III установява, че 8,1% от популацията е с неконтролирана хипертония. Популационни анализи установяват, че в 86% от случаите на коронарни събития при хипертензивни мъже и в 95% от коронарните събития при жени с хипертония се регистрират и допълнителни рискови фактори.

Поради голямата честота на наличие на множество рискови фактори се лансира тезата за глобалния контрол на сърдечно-съдовия риск. В подкрепа на правилността ѝ са редица анализи, които доказват, че само контролът на хипертонията би намалява коронарната болестност наполовина.⁸ В друго проучване, анализиращо едновременния контрол на артериално налягане и серумни липиди, се установява, че ако контролираме артериалното налягане и LDL-хол и HDL-хол при болни с метаболитен синдром, ще предотвратим над 50% от коронарната болестност при мъжете и около 40% при жените, но ако постигнем оптимални стойности на налягане и липидни фракции (САН <120 mmHg, ДАН <80 mmHg, LDL-хол <2,6 mmol/L, HDL-хол ≥1,6 mmol/L), можем да предотвратим повече от 80% от събитията при мъже и жени.

Някои големи клинични проучвания са установили, че контролът на многото рискови фактори може значи-

мо да намали честотата на сърдечно-съдовите събития. Например в проучването ASCOT-LLA при болните с хипертония, с нормален или леко повишен LDL-хол (3,4 mmol/L) и три или повече допълнителни рискови фактори и без ИБС, приложението на аторвастатин 10 мг значително намалява сърдечно-съдовите събития.⁹ Допълнителни анализи на проучването дори сочат, че ползата от прилагане на аторвастатин не зависи от изходните стойности на холестерола (пог 5 mmol/L, между 5 и 6 mmol/L или над 6 mmol/L).

В подкрепа на ползата от глобален контрол на сърдечно-съдови риск при високо-рискови пациенти е и проучването Steno-2¹⁰, включващо болни с диабет тип 2 и микроалбуминурия. Глобалният контрол на рисковите фактори при тези болни (достигане на прицела за хипергликемия, на артериалното налягане, на серумните липиди и на албуминурията, и прилагане на аспириин) намалява риска от сърдечно-съдови събития при тези болни с около 50%.

Проучването HPS тества дали статините са от полза в лечението на болни с коронарна болест, други съдови оклузивни заболявания или диабет с умерен или нисък LDL-холестерол. То доказва, че симвастатин 40 мг намалява LDL-хол с 29% (1 mmol/L) и фаталните и нефаталните събития с 24%, като резултатът е независим от изходните нива на LDL-холестерол (пог и над 3 mmol/L).

Двете проучвания ASCOT и HPS доказаха ползите от прилагане на статини при пациенти с множество рискови фактори независимо от стойностите на LDL-холестерола.^{9, 11}

Наблюдения и анализи сочат, че сърдечно-съдовият риск не се разпознава и не се контролира в общата практика.¹²⁻¹⁵ Често ОПЛ недостатъчно диагностицират сърдечно-съдовите рискови фактори при лицата между 30 и 74 години с около 37% за артериално налягане и с 34,3% за общия холестерол.¹⁴ В Дания например при пациентите с хипертония или с дислипидемия, нуждаещи се от терапия, 29% и съответно 43% не получават лечение през първата година от поставяне на диагнозата.¹³ Други данни сочат, че при диабетичите, които са с по-ниски прицелни стойности на рисковите фактори, не се контролират оптимално хипертонията и дислипидемията.^{12, 16-18} В САЩ например около 20% от възрастното население е с хипертония и дислипидемия, но около 1/3 получават терапия за двата рискови фактора и само 9% контролират и двете рискови състояния.¹²

Друг голям проблем в глобалния контрол на риска е несъпричастността на пациентите към лечението, особено когато се налага да се приемат повече медикаменти.

Типичното поведение на лекарите е да контролират всеки рисков фактор поотделно, а не успоредно.¹⁹ Този подход води до прилагане на много таблетки и до увеличаване на посещенията при лекаря с оглед титриране на многото медикаменти за всеки рисков фактор. Синхронизирането на антихипертензивната и антилипемичната терапия (начало на лечението едновременно) подобрява съпричастността на болните.²⁰ Съпричастността е по-голяма при изписване на два медикамента в една таблетка, сравнено с два медикамента в отделни таблетки.²¹ Затова се мисли как да се осигури на лекаря възможността за начало на лечение с антихипертензивен и антилипемичен медикамент в една таблетка, за да се намали броят на приемите и да се намали цената на лечението. Проучването Caduet Adherence Program and Education (CARPE)-PBM Adherence study²² установява, че съпричастността към терапията на болните, приемали два медикамента в една таблетка, е около 3 пъти по-висока, отколкото при прием на медикаментите поотделно. И поради високата честота на съпътстващи рискови фактори при болните с хипертония и на база доказаните ползи от намален прием на таблетки дневно, се лансира тезата за полза от Caduet при много повече пациенти в контрола на високия сърдечно-съдов риск.

Caduet (amlodipine/atorvastatin)

Caduet е нова за света терапевтична форма, съдържаща в една таблетка калциевия антагонист амлодипин безилат и синтетичния антилипемичен медикамент аторвастатин. Една таблетка съдържа 5 или 10 мг амлодипин и 10 мг аторвастатин. В тази лекарствена форма са обединени два медикамента със значими доказателства при намаляването на сърдечно-съдовия риск и с добра поносимост.^{9, 23-29}

Амлодипин

Амлодипин се прилага както за лечение на артериалната хипертония, така за болни с ИБС – стабилна и вазоспастична ангина. Той е с доказани способности при намаляване на артериалното налягане и в органната протекция при пациенти с висок сърдечно-съдов риск.^{23-25, 30} Той намалява сърдечно-съдовите събития при болните с хипертония и при пациентите с коронарна болест на сърцето и нормално артериално налягане.^{23-25, 31} Като антихипертензивен медикамент се прилага от 1990 г. и неговият ефект е тестван в много клинични проучвания. Той осигурява и допълнителни ползи, свързани с освобождаване на азотен окис по кинин-зависими пътища и с модулацията на колагенния метаболизъм в екстрацелуларния матрикс и има антиатеросклеротичен и плака-стабилизиращ ефект.^{32, 33}

Аторвастатин

Аторвастатин е синтетичен липидопонижаващ медикамент. Той е статин от второ поколение и е в клиничната практика от 1996 г. Приложението му е индивидуализирано според терапевтичния отговор. Терапевтичните ефекти на медикамента са тествани в много клинични проучвания. В студию като

ASCOT-LLA и CARDS е доказано, че намалява сърдечно-съдовите събития при болни без клинични данни за ИБС, но с висок сърдечно-съдов риск.^{9, 28}

Комбинацията на амлодипин и аторвастатин

Фармакокинетичните и фармакодинамичните качества на двата медикамента ги правят подходящи за комбинирани в една таблетка за контролиране на сърдечно-съдовия риск.³⁴ Еднократният им прием гарантира 24-часов ефект. Двата медикамента могат да се приемат по всяко време на денонощието, с или без храна.³⁵

В допълнение към техните основни класически ефекти, проучвания са показали, че статините и някои калциеви антагонисти подобряват освобождаването от ендотела на азотен окис.³⁶ Комбинацията от амлодипин и аторвастатин стимулира освобождаването на азотен окис от човешки ендотелни клетки чрез подобряване на експресията и функциите на ендотелната синтетаза на азотния окис (eNOS).

Клинични доказателства

Клинични проучвания с амлодипин

През последните няколко години се провеждат някои значими проучвания (ALLHAT, VALUE, CAMELOT и ASCOT-BPLA), които доказаха ролята на амлодипин в превенцията на сърдечно-съдовите събития при широк кръг пациенти.^{23-25, 31}

Проучването ALLHAT, което е най-голямата проведена до момента антихипертензивна студия, осигурява за първи път убедителни данни за намаляване на болестност и смъртност при лечение на болни с хипертония с амлодипин и потвърждава ролята на контрола на артериалното налягане за намаляване на сърдечно-съдовите събития. В допълнение към сърдечно-съдовите ефекти се установява, че, подобно на ACE-инхибитор, амлодипин забавя прогресията до крайния стадий на бъбречни увреждания при болни с диабет или намалена бъбречна функция.³⁷

В проучването VALUE амлодипин по-добре контролира артериалното налягане от APB, особено през първите месеци на лечението, което оказва влияние върху честотата на сърдечно-съдовите събития. Честотата на инфарктите е по-малка при лекуваните с амлодипин, докато по-рядко диабет е регистриран в групата с APB.

Проучването CAMELOT доказва, че добавянето на амлодипин към терапията на болни с ИБС и контролирано артериално налягане намалява честотата на сърдечно-съдовите събития с 31% и в допълнение към този ефект, в подпроучване, използващо IVUS анализ, е установено, че амлодипин предотвратява нарастването на атеросклеротичната плака (установена прогресия в плацебо-групата).

Проучването ASCOT-BPLA изследва ефекта на старата антихипертензивна терапия (диуретик бета-блокатор) и новата терапия (калциев антагонист, ACE-инхибитор) върху честотата на инфарктите и фаталните коронарни събития.²⁵ В групата с амлодипин (с или без ACE-инхибитор) се установява ранно по-голямо намаляване на артериалното налягане, което дава отражение върху по-голямо намаляване на сърдечно-съдовите събития при хипертониците с допълнителни рискови фактори. Лечението с амлодипин се свързва с по-малко

инсулти, сърдечно-съдови събития и коронарни процедури и с по-малка сърдечно-съдова смъртност и по-малка честота на новооткрит диабет.

В подпроучването на ASCOT – CAFE³⁸ се установява по-добър контрол на централното артериално налягане с амлодипин и резултатите от подпроучването могат да улеснят обяснението защо в хода на терапия с амлодипин честотата на събитията е по-малка. Вече е ясно, че централното артериално налягане е независим предиктор за сърдечно-съдови и бъбречни събития.

Клинични проучвания с аторвастатин

През последните 5 годни приключиха значими проучвания със статини, и особено с аторвастатин, които доказаха неговия ефект при болни с хипертония и групи рискови фактори, диабет и остър коронарен синдром.^{9, 27-29, 39-41} Ползите от лечение със статини при болни с хипертония и нормален или леко повишен LDL-холестерол (3,4 mmol/L) с три или повече допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори са анализирани в проучването ASCOT-LLA. Приложението на аторвастатин допълнително намалява нефаталния инфаркт и фаталната коронарна болест с 36%. Проучването показва също така, че, приложен в доза от 10 мг, аторвастатин намалява с 27% риска от инсулт, с 29% - общия риск от коронарни събития и с 45% релативния риск от нефатален инфаркт.⁹

Проучването CARDS (Collaborative atorvastatin diabetes study) показва, че 10 мг аторвастатин, прилаган при диабетици (с един или повече рискови фактори – ретинопатия, албуминурия, мютюнопушене и хипертония) с относително нисък холестерол (LDL-хол $\leq 4,14$ mmol/L) значимо понижава риска от сърдечно-съдови събития с 37%, намалява инсултите с 48%, с 31% намалява риска от коронарни ревазуларизационни събития и смъртността е с 27% по-ниска.²⁸

В много групи проучвания са анализирани ефектите на аторвастатин, прилаган във високи дози при болни с остър коронарен синдром, при болни с коронарна атеросклероза, сравнявани са ефектите на високи дози аторвастатин и стандартна статинова терапия и винаги се доказват ползите от агресивната терапия по отношение на намаляване на атеросклеротичните инциденти.

Клинични проучвания със свободна комбинация от амлодипин и аторвастатин и с фиксираната комбинация Caduet

Редица проучвания осигуряват данни за ефективността и безопасността на едновременното прилагане на амлодипин и аторвастатин – студиите Avalon и Respond оценяват ефектите от прилагането на двата медикамента поотделно в различни дозови комбинации, докато проучването Gemini тества прилагането на двата медикамента в една таблетка в условията на „реалния живот“. Наскоро бяха представени данните от други две проучвания с приложение на медикаментите в една таблетка – проучването CAPABLE^{42, 43} и програмата JEWEL.^{44, 45}

Проучването Avalon

Avalon е мултицентрово проучване, съпоставящо различни режими на приложение на амлодипин и аторвастатин и техните ефекти върху артериално

налягане и липидни параметри. Болните в четири групи са получавали амлодипин 5 мг и плацебо, аторвастатин 10 мг и плацебо, амлодипин 5 мг и аторвастатин 10 мг и плацебо с плацебо. Около половината болни (45,5%) от групата с амлодипин и аторвастатин са постигнали прицелните стойности на налягане и холестерол и използвали Фрамингамския калкулатор, 10-годишният коронарен риск на тези болни след осем седмично лечение е намалял от 15,9% на 8,6%.⁴⁶

В подпроучване на Avalon (Avalon arterial wall compliance) е анализиран ефектът на аторвастатин/амлодипин върху микроциркулацията и върху големите кондуитни артерии при болни с хипертония и дислипидемия.⁴⁷ Установено е статистически значимо подобрене на микроциркулацията при едновременното прилагане на двата медикамента, сравнено с монотерапията с всеки един от тях, и се предполага, че е налице повече от адитивен ефект върху съдовия еластичитет.

Проучването Respond

В проучването Respond са включени 1660 пациенти с хипертония и дислипидемия и в двойно-сляп, 3x5 факториален дизайн са тествани осем дозови комбинации между амлодипин 5 и 10 мг и аторвастатин 10, 20, 40 и 80 мг.⁴⁸⁻⁵⁰ Почти всички болни в проучването имат поне още един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор. Всички комбинации намаляват значимо нивото на LDL-холестерола и артериалното налягане в сравнение с монотерапията. Проучването доказва, че добавянето на аторвастатин към амлодипин не намалява антихипертензивния ефект на амлодипин, а амлодипин не намалява антилипемичния ефект на аторвастатин. Едновременното прилагане на двата медикамента намалява сърдечно-съдовия риск на болните, изчислен според Фрамингамския калкулатор. При изходен сърдечно-съдов риск между 15,8% и 18,5% той е намален на 7,3-10,7%. Максимална редукция е установена при доза на аторвастатин от 80 мг и на амлодипин едновременно както за 5 мг, така и за 10 мг.

Проучването Gemini

Проучването Gemini тества ефекта на амлодипин и аторвастатин, приложени в една таблетка, при пациенти от реалния живот. Проучването включва 1220 болни, получавали комбинацията от двата медикамента в една таблетка в различни дози за период от 14 седмици. Дозировката е титрирана до постигане на прицелно налягане и липиден контрол, но не се е изисквала форсирана титрация. На 14 седмица почти 58% са достигнали прицел за артериално налягане и за LDL-холестерол и е направен изводът, че аторвастатин/амлодипин, прилагани в една таблетка, е ефективна терапия за контрол на едновременно наличните хипертония и дислипидемия при пациента.⁵² В групите с по-нисък риск (I и II) се установява 72-77% постигане на прицелни стойности и по-малък брой пациенти постигат прицел при високо-рисковата група (III) (фиг. 1 и 2). Средното намаляване на налягането за трите групи е 17,1/9,6 mmHg и с 32,7% се понижава LDL-холестеролът.³⁴

Проучването CAPABLE

В проучването са включени афроамериканци с хипертония и дислипидемия, лекувани за 20 седмици с амлодипин/аторвастатин. 48,3% от проследените

достигат прицелни стойности на артериално налягане и LDL-холестерол, а в подпоручване се доказва, че комбинираната таблетка подобрява 24-часовото амбулаторно налягане.⁴³

Проучването JEWEL

Програмата JEWEL анализира ефекта на комбинирана таблетка при 1138 болни от Великобритания и Канада (JEWEL 1) 1107 болни от 11 европейски страни (JEWEL 2). 62,9% от пациентите в Канада и Великобритания и 50,6% от тези в Европа достигат прицелни стойности на налягането и LDL-холестерола за съответната страна.⁴⁵

Проучвания за безопасност

Данните за безопасност в проучването Respond сочат, че преустановяване на лечението се е наложило при 5% в резултат на странични ефекти, болшинството от които са леки до умерени и са подобни на тези, наблюдавани при монотерапията с амлодипин и аторвастатин. Комбинацията не е увеличила честотата на страничните ефекти в сравнение с монотерапията.⁴⁸ Най-честите нежелани събития са периферният оток (7,4%) и главоболието (6,2%)⁵⁰.

В проучването Avalon най-честите странични ефекти от комбинираната терапия в сравнение с плацебо-групата са били периферен оток (5,3% срещу 2,1%), миалгия (4,8% срещу 2,1%) и синусит (2,9% срещу 0,8%).⁴⁶

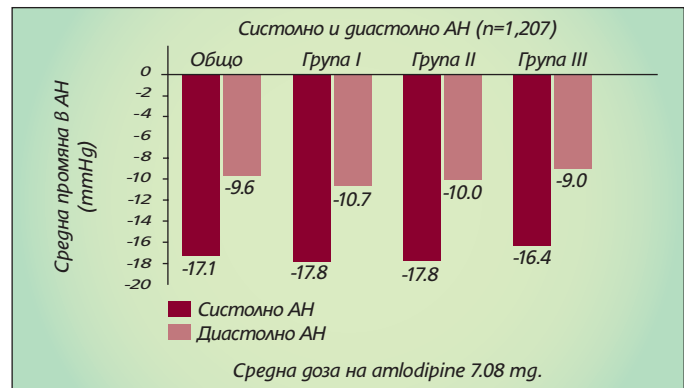
Проучването Gemini не установява разлики в честотата на страничните ефекти в сравнение с тези при амлодипин и аторвастатин, приложени самостоятелно. Данните от анализите за безопасност сочат, че едновременно прилагане на амлодипин и аторвастатин се понася добре от хипертониците с допълнителни рискови фактори за коронарна болест на сърцето и няма разлика в честотата на страничните ефекти, сравнено с монотерапията с двата медикамента.

Допълнителни доказателства за ползите от едновременното приложение на амлодипин и аторвастатин

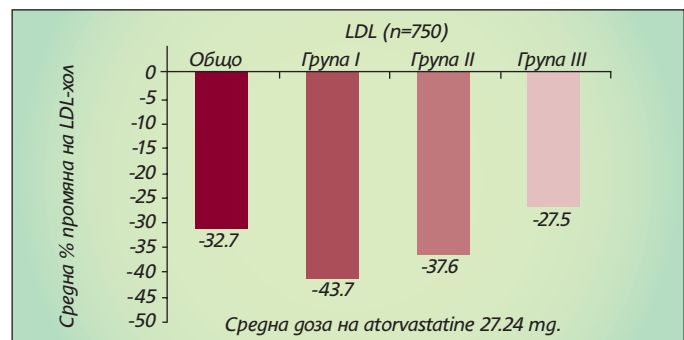
Редица доказателства сочат, че ползите от приложение на аторвастатин могат да се променят от съпътстващото антихипертензивно лечение.⁵¹ В проучването ASCOT-LLA честотата на нефатален миокарден инфаркт и фатална коронарна болест на сърцето е значимо намалена с 53% в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с лекуваните само с амлодипин, докато резултатите на получаващите атенолол и аторвастатин са незначимо по-добри (16%) спрямо тези на терапия само с атенолол. Това означава, че ползите от добавяне на аторвастатин могат да се повлияват от избора на антихипертензивна терапия.

Изводи

Много рандомизирани контролирани проучвания (ALLHAT, VALUE, CAMELOT, ASCOT-BPLA) са доказали, че амлодипин намалява сърдечно-съдовите събития и смъртността при болните с хипертония и намалява сърдечно-съдовия риск при нормотензивни болни с ИБС. Статините се наложили като първа линия на поведение при болшинството случаи с дислипидемия. Освен това аторвастатин доказва, че забавя атерогенезата



Фиг. 1.



Фиг. 2.

и профилактира сърдечно-съдовите събития в редица рандомизирани контролирани проучвания при болни с диабет (CARDS), остър коронарен синдром (PROVE-IT-TIMI 22), при стабилна коронарна болест (TNT). Освен това при болните с хипертония и леко повишен серумен холестерол, но с три допълнителни рискови фактора за сърдечно-съдови заболявания, комбинацията от аторвастатин и амлодипин значимо намалява сърдечно-съдовите събития (ASCOT-LLA).

Caduet (амлодипин/аторвастатин в една таблетка) е първата фиксирана комбинация за контрол на сърдечно-съдовия риск. Тази комбинация е доказала своята ефективност в постигане на прицелните стойности на артериалното налягане и серумен холестерол според международните и националните препоръки за профилактика и лечение. Проучването CARPE-PBM за съпричастност на болните към терапия показва почти два пъти по-висока съпричастност към терапията в сравнение с прилаганите поотделно два медикамента.

Книгопис

1. World Health Organization. Cardiovascular disease: Prevention and control. WHO Geneva 2005. Available at <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/print.html>.
2. World Health Organization. Chronic disease risk factors ~ key risk factors include high cholesterol, high blood pressure, low fruit and vegetable intake. WHO Geneva 2005. Available at <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/riskfactors/en/index.html>.
3. Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K. et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005, 365: 217-23.
4. Kannel, W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000, 14: 83-90.
5. Asmar, R., Vol, S., Pannier, B. et al. High blood pressure and associated cardiovascular risk factors in France. *J Hypertens* 2001, 19: 1727-32.
6. Health Survey for England 1998. Available at <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey98/hse-00.htm>.

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