

Благоприятните ефекти на терапията с *dironorm* (лизиноприл и амлодипин) в лечението на хипертонията

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

ВЪВЕДЕНИЕ

Фиксирани медикаментозни комбинации

В множество проучвания е доказано, че монотерапията осигурява нормализиране на артериалното налягане при относително малка част (30%). Обратно, комбинираната терапия с два медикамента с допълващо се действие води до нормализиране на нивото на артериалното налягане (до <140/90 mmHg) в 60–80% от случаите на хипертония.

Индикации за комбинирана терапия има при:

- Наличие на два медикамента с комплементарно действие; това позволява използването на ниски терапевтични дози на двата медикамента и понижава риска от изява на нежелани ефекти, типични за отделните компоненти на комбинацията.
- Взаимна неутрализация на страничните ефекти на отделните компоненти.

Еднократният дневен прием на медикаментите подобрява съществено съпричастността на пациента към терапията; тя се подобрява допълнително при понижението на броя на таблетки от две на една.^{1,2}

Международните препоръки (JNC 7, ESH/ESC 2003) и унгарските препоръки (MHT 2003) предлагат следните комбинации с доказана ефективност:³

- бета-блокери + диуретик
- бета-блокери + калциев антагонист
- бета-блокери + алфа₁-блокери
- калциев антагонист + АСЕ-инхибитор

Предимства на комбинацията калциев антагонист и АСЕ-инхибитор

И двата компонента на тази комбинация са доказали ефективността си при превенцията на увреждането на таргетните органи при хипертония (напр. левокамерна хипертрофия, увреждане на бъбречния паренхим, ремоделиране на съдовата стена). И двата типа медикаменти спират или поне забавят прогресията на неблагоприятните изменения, като ефектът е особено изразен при диабетна нефропатия, усложнена от хипертония.

Най-честият страничен ефект на калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. амлодипин) – отокът на глезените, е дозозависим. Въпреки че високодозовата терапия (10–15 mg дневно) с амлодипин често води до нормализиране на артериалното налягане, много пациенти не могат да понесат повишението на поддържащата доза (от 5 до 10 mg) поради настъпилите дозозависим оток на глезените. Добавянето на АСЕ-инхибитор към терапевтичния режим позволява редукция на дозата на амлодипин. АСЕ-инхибиторът противодейства на образуването на оток, провокирано от действието на калциевия антагонист, по пътя на дилатация на посткапилярните венули, при което се понижава капилярното хидростатично налягане (повишено чрез индуцираната от калциевия антагонист дилатация на прекапилярните артериоли).

Изразените вазодилатативни ефекти на дихидропиридиновите могат да предизвикат лека тахикардия при част от пациентите. Въпреки че това не е групово-специфичен страничен ефект, той е наблюдаван в ежедневната практика. АСЕ-инхибиторите потискат продуцирането на ангиотензин II и редуцират неговия пресинаптичен стимулаторен ефект върху освобождаването на норадреналин. Това води до понижено активиране на централната симпатикова система.

И калциевите антагонисти, и АСЕ-инхибиторите редуцират левокамерната хипертрофия (независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболяемост); в комбинация настъпва взаимна потенциация на този ефект. Калциевите антагонисти и АСЕ-инхибиторите редуцират увреждането на съдовата съдова в резултат на хипертонията (изявяващо се чрез ендотелната дисфункция, съдовото ремоделиране и атеросклерозата). Калциевите антагонисти и АСЕ-инхибиторите редуцират протеинурията и отсрочват прогресията на паренхимното увреждане на бъбрека от хипертонията – ефектът е адитивен. Антиангинозният ефект на калциевите антагонисти е добре известен; някои АСЕ-инхибитори също имат благоприятни ефекти при исхемична болест на сърцето.

ПРЕДИМСТВА НА КОМБИНАЦИЯТА DIRONORM (ЛИЗИНОПРИЛ И АМЛОДИПИН) Фармакокинетични качества

Гастро-интестиналната абсорбция на лизиноприл е по-бавна в сравнение с други ACE-инхибитори. Лизиноприл не се метаболизира в организма; той се екскретира с урината в непроменена форма. Максималната плазмена концентрация на лизиноприл се достига 6-8 часа след перорален прием. Този момент съвпада с пика на ACE-инхибицията и антихипертензивната активност (началото на антихипертензивната активност показва интериндивидуална вариация между 4 и 10 часа). При регулярна употреба след 3 ден се установяват стабилни плазмени нива. Лизиноприл е водно-разтворим и не се свързва с други плазмени протеини, освен ангиотензин-конвертиращия ензим. Екскрецията му е предимно бъбречна, чрез гломерулна филтрация. Елиминирането на лизиноприл от плазмата е двуфазно, с време на полуживот около 30 часа. Фазата на бавната елиминация започва с разграждането на лизиноприл от свързващите места на ангиотензин-конвертиращия ензим. Инхибицията на плазмения ангиотензин-конвертиращ ензим, постигана при относително ниски дози лизиноприл (10 mg) към 4 час след приема възлиза на 90-95%, към 24 час – на 80-85% и все още е установима след 72 часа. Инхибиторните качества на лизиноприл по отношение на ACE са 15 пъти по-високи в сравнение с каптоприл *in vitro* и 26.3 пъти *in vivo*.

Абсорбцията на амлодипин е бавна и почти 100%, а бионаличността му – 64-80%, уникална сред дълго-действащите калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип. Пикови плазмени нива се достигат 12 часа след прием. Амлодипин се метаболизира бавно в черния дроб; неактивните му метаболити се излъчват с урината и фекалиите. Има голяма продължителност на действие поради бавната му абсорбция и метаболизъм (полуживотът му е почти 60 часа). Скоростта на елиминация допълнително се повишава при възрастни. Бъбречното увреждане не повлиява плазмените нива на амлодипин и не удължава периода на елиминация. Чернодробното увреждане обаче води до значително повишение на плазменото ниво на амлодипин. Селективният съдов индекс на амлодипин е 80, тоест амлодипин се свързва 80 пъти по-силно със съдовите гладкомускулни клетки в сравнение с миокардните.

Подобни фармакодинамични свойства на лизиноприл и амлодипин

След пероралния прием на единична доза, пикът на антихипертензивния ефект на лизиноприл настъпва към 4-10 час и продължава повече от 24 (28-36) часа. Лизиноприл не повлиява физиологичната денонощна вариация на артериалното налягане, сърдечната честота и сърдечния дебит. При продължителна употреба понижава общата периферна резистентност и артериал-

ното налягане. Лизиноприл повлиява благоприятно левокамерната хипертрофия в значима степен и сигнификантно подобрява артериалния комплайънс дори след краткосрочен (8-дневен) прием. Той подобрява бъбречния кръвоток, но не повлиява гломерулната филтрация при здрави индивиди. Продължителността на антихипертензивния ефект се удължава при продължителен прием на медикамента. Лизиноприл не променя физиологичната, денонощна вариация на артериалното налягане. При пациенти, при които не се наблюдава понижение на артериалното налягане през нощта или то е минимално, лизиноприл в доза 5-10 mg възстановява нормалния циркажен ритъм.

Антихипертензивният ефект на амлодипин започва 8 часа след приема му. Продължителността му надвишава 24 часа (36-42 часа). Основният ефект на амлодипин е понижение на общата периферна съдова резистентност. Амлодипин не повлиява сърдечния дебит и циркажния ритъм на артериалното налягане, той не индуцира тахикардия дори при продължителна употреба. Амлодипин подобрява коронарния кръвоток и има изразен антиатеросклеротичен ефект, а така също редуцира белодробната хипертония. Амлодипин не повлиява микроалбуминурията. В бъбреците амлодипин инхибира пролиферацията на мезангиалните клетки и този ефект има благоприятен ефект при лечението на хипертония, усложнена с мезангиално-пролиферативна нефропатия. Амлодипин редуцира АТФ- и колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация по пътя на промяна на физико-химичните свойства на клетъчната мембрана. Както и лизиноприл, така и амлодипин повлиява благоприятно левокамерната и съдовата хипертрофия, индуцирана от хипертонията. Медикаментът е подходящ за лечение на всички форми на хипертония (първична и вторична), както при млади, така и при възрастни пациенти. Ефектът на амлодипин се разгръща бавно и поради това не включва контра-регулаторни механизми. Пютюнопушенето и терапията с нестероидни аналгетици не редуцира неговата антихипертензивна и антиангиозна активност.

ПРОУЧВАНЕТО HAMLET

Цел

Целта на това проучване е да съпостави ефективността, толерантността и сигурността на комбинираната терапия лизиноприл (10 mg) + амлодипин (5 mg) в сравнение с монотерапия със същите медикаменти (лизиноприл, 10 mg дневно или амлодипин, 5 mg).

Популация на проучването

В проучването са включени пациенти (мъже и жени) на възраст 18-65 години, с нелекувана или неадекватно контролирана есенциална хипертония (артериално налягане 140-179/90-99 mmHg).

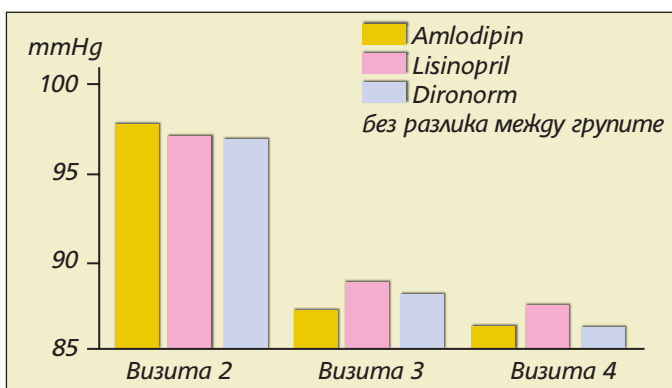
Методи

Проучването е фаза IV, мултицентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, единично-сляпо по отношения на встъпителния плацебо-период и двойно-сляпо по време на активната терапия в три паралелни групи. Критерий за включване в проучването е нелекувана или неадекватно контролирана хипертония (артериално налягане $<140/90$ mmHg); втората група пациенти е преминала очистващ 14-дневен период преди встъпване в проучването. Самото проучване стартира с 14-дневен плацебо-период и последващ 8-седмичен период на активно лечение. В периода на активно лечение пациентите са рандомизирани към три лечебни групи, получаващи съответно лизиноприл, 10 mg дневно, амлодипин, 5 mg дневно или комбинация от двата медикамента.

Артериалното налягане е измервано непосредствено преди приема на следващата доза с помощта на живачен сфигмоманометър. Измерването е двукратно (през 1 минута) на една и съща ръка, в седнало положение в началото на встъпителния период (ден -14), в началото на периода на активно лечение (ден 0) и на 14 и 70 ден от терапевтичния период. Средната стойност от двете измервания се използва за статистически анализ. На 42 и 70 ден артериалното налягане е определено и чрез пиковата ефективност на медикамента (6-8 часа след приема му). Отговорът към терапията се определя от нормализирането на артериалното налягане ($<140/90$ mmHg) или понижението на артериалното налягане с поне $20/10$ mmHg.

Резултати

От общо 229 пациенти при първоначалния скрийнинг към терапия са рандомизирани 195 пациенти (109 мъже и 86 жени), на средна възраст 48.6 ± 10 години, със средно тегло 80.9 ± 14.8 kg и среден индекс на телесната маса 27.7 ± 3.7 kg/m². 23.5% от пациентите са пушачи. 68 пациенти са рандомизирани към монотерапия с лизиноприл, 63 – към монотерапия с амлодипин и 64 към комбинирана терапия. Артериалното налягане при 14 пациенти се нормализира по време на встъпителния период и те бяха изключени от проучването. 6



Фиг. 1. Промени в диастолното налягане в седнало положение в края на 24-часовия период

пациенти отпаднаха от проучването в активния терапевтичен период поради непоносимост към терапията, несигурна контрацепция и отказ от лабораторен контрол). Следователно, популацията на проучването се представлява от 175 пациенти – 61 на терапия с лизиноприл, 55 – с амлодипин и 59 на комбинирана терапия.

Антихипертензивен ефект

В междупиковия период редуцията на систолното и диастолното артериално налягане е сигнификантна в трите терапевтични групи:

- от $155.4 \pm 10.2 / 97.7 \pm 4.9$ до $140.8 \pm 13.7 / 86.3 \pm 7.1$ mmHg в групата на амлодипин;
- от $156.4 \pm 10.4 / 97.3 \pm 5.7$ до $139.8 \pm 12.9 / 87.2 \pm 7.7$ mmHg в групата на лизиноприл;
- от $156.4 \pm 9.6 / 97.5 \pm 5.0$ до $136.3 \pm 11.9 / 86.0 \pm 6.6$ mmHg в групата на комбинирана терапия.

Между групите не се установява сигнификантна разлика по отношение на понижението на диастолното артериално налягане (фиг. 1). Редуцията на систолното артериално налягане е сигнификантно по-изразена в групата на комбинирана терапия (-20.1 ± 13.6 mmHg) в сравнение с пациентите на монотерапия с амлодипин (-14.7 ± 13.0 mmHg) и несигнификантно по-голяма в групата на лизиноприл (-16.8 ± 10.2 mmHg).

В пиковия период редуцията на систолното и диастолното артериално налягане е сигнификантна в трите терапевтични групи:

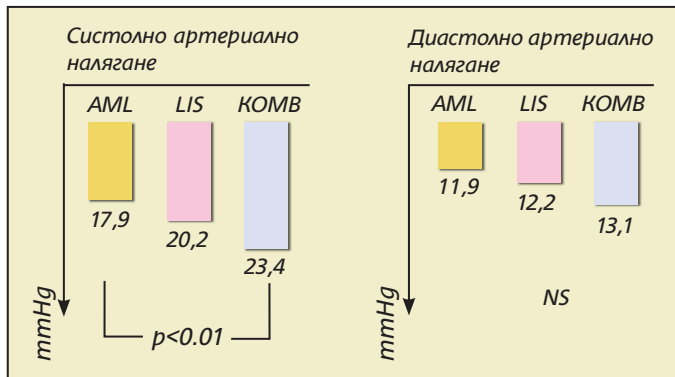
- от $154.9 \pm 10.5 / 97.9 \pm 4.3$ до $136.5 \pm 12.6 / 86.6 \pm 5.7$ mmHg в групата на амлодипин;
- от $156.1 \pm 11.6 / 96.6 \pm 5.7$ до $135.9 \pm 4.2 / 84.9 \pm 7.6$ mmHg в групата на лизиноприл;
- от $155.3 \pm 10.6 / 96.2 \pm 5.4$ до $131.8 \pm 11.2 / 83.1 \pm 6.6$ mmHg в групата на комбинирана терапия.

Между групите не се установява сигнификантна разлика по отношение на понижението на диастолното артериално налягане в пиковия момент (фиг. 2). Редуцията на систолното артериално налягане е сигнификантно по-изразена в групата на комбинирана терапия (-23.4 ± 10.0 mmHg) в сравнение с пациентите на монотерапия с амлодипин (-17.9 ± 10.7 mmHg) и сходна в групата на лизиноприл (-20.2 ± 11.4 mmHg).

В междупиковия период честотата на отговорилите към терапията не се различава значимо: 68.9% в комбинираната група, 73.7% в групата на амлодипин и 69.3% в групата на лизиноприл. В пиковия период честотата на отговорилите към терапията е сигнификантно по-висока в групата на комбинирана терапия – 90.1%, в сравнение с 80.8 \pm 8.7% в групата на амлодипин и 78.0 \pm 10.69% в групата на лизиноприл.

Съпричастност на пациентите към терапията

Съпричастността на пациентите (измерена като съотношението между назначените и приетите таблетки) е оценена като отлична и в



Фиг. 2. Промени в систолното и диастолното налягане при пика на ефекта

трите терапевтични групи – 100% при всички пациенти с изключение на двама, при които е съответно 60% и 80%.

Нежелани ефекти

Наблюдаван е само един несериозен нежелан ефект, не свързан с проучването; пациентът завърши проучването. При 45 пациенти са установени несериозни реакции: трима от тях преустановиха участието си в проучването, съответно поради главоболие, повишение на артериалното налягане по време на встъпителния период и коронарна катетеризация.

ОБСЪЖДАНЕ

Бе установен добър отговор към монотерапията с **Dironorm (лизиноприл и амлодипин)**, а така също и при комбинираната терапия от страна на участниците в проучването HAMLET. Ефективността на комбинираната терапия превишава тази на монотерапевтичните режими.

В последното десетилетие бе доказано, че усложненията на хипертонията са по-тясно свързани със стойността на систолното, отколкото диастолното артериално налягане. Опитът от големи клинични проучвания показва обаче, че систолното налягане, за разлика от диастолното, може да бъде нормализирано при относително малка част от пациентите с хипертония. Следователно, всеки медикамент или медикаментозна комбинация с ефективност по отношение на нормализирането на систолното артериално налягане е от изключително значение. Значимостта на проучването HAMLET се подчертава от факта, че ефектът на комбинираната терапия с амлодипин и лизиноприл върху понижението на систолното артериално налягане превишава този на монотерапията с отделните компоненти. Органо-протективните свойства на комбинираната терапия калциев антагонист + АСЕ-инхибитор определя голямото ѝ предимство. Едемът на долните крайници е най-известният дозо-зависим ефект на калциевите антагонисти от дигидропиридинов тип; съвместното им приложение с АСЕ-инхибитори води до понижение на често-

тата на и тежестта на това усложнение. Комбинацията **Dironorm (лизиноприл и амлодипин)** се характеризира с повишена сигурност и ефективност. Това бе потвърдено и от проучването HAMLET.

Подобряването на съпричастността на пациентите към терапията е важен фактор в подкрепа на комбинираната терапия, особено при комбинирането на медикаменти с голяма продължителност и ефективност на действие и малко нежелани ефекти.

Резултатите от проучването HAMLET говегоха до произвеждането и одобрието на препаратата **Dironorm**, таблетки, съдържащи фиксирана комбинация от 5 mg амлодипин и 10 mg лизиноприл.

Книгопис

- Opie LH, Messerli FH. Combination Drug Therapy for hypertension. Author's Publishing House, N.V. Uppincott-Raven Publ. Philadelphia - New York. 1997.
- Mancia G, Grassi G. Rationale for the use of fixed combination in the treatment of hypertension. *Eur Heart J*, 1999; 1 (Suppl. L);L14-L19.
- Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint: National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572; Guidelines Committee: 2003 European Society of hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
- Epstein M. The Benefits of ACE inhibitors and calcium antagonists on slowing progressive renal failure: focus on fixed dose combination antihypertensive therapy. *Renal Failure* 1996; 18:813-832.
- 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.
- van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs, *ESH Scientific Newsletter* 2003; 4: No.17.
- van Zwieten PA, Farsang C. Beneficial combinations of two or more antihypertensive agents. *ESH Scientific Newsletter* 2003; 4: No.18.
- Farsang Cs, cs imsay az ECLIP Munkacsopori rcs/crol: A magasvemyomis hatckny kontrollja. *Curr. Hypertens. Reports* 2002/1: 201-208.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA. et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245-1249.
- Hansson L. et al. for the HOT Shady 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; 351:1755-2762
- Cappuccio F, et al. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J Hypertens* 1993; 8:839-847
- Cheng A, Frishmann W. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretics and calcium channel blockers. *J Clin Pharmacol* 1995; 38:477-491
- Ferrari R. Angiotensin converting enzyme inhibitor-calcium antagonist combination: an alliance for cardioprotection? *J Hypertens*. 1997; 15(suppl. 2): S109-S117