

# Комбинация амлодипин/аторвастатин във фиксирана доза

*Приложение в превенцията на сърдечно-съдовата болест и терапията на хипертонията и дислипидемията*

Д-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

Амлодипин/аторвастатин (Caduet®) е комбинирана таблетна форма с фиксирана доза за еднократно дневно приложение. В Европа комбинацията е показана за превенция на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с хипертония и допълнителни рискови фактори, а в САЩ – при пациенти, при които има индикации за едновременно приложение на двата медикамента.

Резултатите от клиничните проучвания показваха, че комбинираната терапия амлодипин/аторвастатин (Caduet®) ефективно и едновременно повлиява два важни сърдечно-съдови рискови фактори – хипертонията и дислипидемията. Комбинацията е еквивалентна на едновременната терапия с амлодипин и аторвастатин поотделно и биоеквивалентността на отделните медикаменти не се променя в комбинация. В сравнение с едновременното приложение на двата медикамента поотделно, приложението на комбинираната форма като таблетка за еднократно дневно приложение предоставя потенциална възможност за повишаване на съпричастността на пациента към терапията и ефективно повлияване на сърдечно-съдовия риск при подходящи пациенти, подобрявайки клиничния изход.

## Фармакологична характеристика

Амлодипин е калциев антагонист от дихидропиридинов тип, който инхибира екстрацелуларния инфлукс през L-тип калциевите каналчета, което води до релаксация на съдовата гладка мускулатура и понижение на артериалното налягане. Аторвастатин е инхибитор на HMG-CoA-редуктазата (статиин), който възпрепятства образуването на мевалонова киселина и по такъв начин намалява образуването на холестерол и стимулира процесите на елиминиране на холестерола в състава на липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол) от плазмата. Има данни, че комбинираното приложение на амлодипин и аторвастатин оказва потенциално синергичен благоприятен ефект върху формирането на атеросклеротичната плака и някои молекулни маркери на ендотелната дисфункция.

Приложението на комбинираната форма амлодипин/аторвастатин в една таблетка с фиксирана доза (Caduet®) не повлиява степента на абсорбция на отделните медикаменти. Пиковата плазмена концентрация на амлодипин след перорално приложение се достига на 6-12 час. Амлодипин има чернодробен метаболизъм с полуживот на елиминиране 30-50 часа. След перорален прием аторвастатин се абсорбира бързо, достига максимална плазмена концентрация до 1-2 часа след приема. Аторвастатин се превръща в активни орто- и пара-хидроксилирани производни, които са еквипотентни на оригиналната молекула *in vitro*. Активните метаболити определят 70% от липидопонижаващата активност на аторвастатин в плазмата. Цитохром P450 3A4 има отношение към метаболизма на аторвастатин. Медикаментът и активните му метаболити се метаболизират в черния дроб, с период на полуживот съответно 14 часа и 20-30 часа.

## Терапевтична ефективност

Антихипертензивната ефективност на амлодипин и липидопонижаващата ефективност на аторвастатин са документирани с богата доказателствена база. Ефективността на комбинираната терапия с амлодипин + аторвастатин и комбинацията амлодипин/аторвастатин (Caduet®) в комбинирана таблетна форма с фиксирана доза е изследвана в редица проучвания при възрастни пациенти, като резултатите на четири от тези проучвания са публикувани в детайли, а другите понастоящем са представени частично под формата на резюмета и постери, но се очакват и техните пълнотекстови публикации.

2x2 факториален анализ на данните от рандомизираното, двойно-сляпо, мултицентрово проучване ASCOT-LLA сравнява ефективността на комбинираната терапия с амлодипин + аторвастатин спрямо плацебо за период от 3.3 години.<sup>1</sup> Две рандомизирани, двойно-слепи, мултицентрови проучвания – AVALON и RESPOND, проучват ефективността на комбинираната терапия с амлодипин + аторвастатин в сравнение с монотерапията

със същите медикаменти и плацебо за 8-седмичен период.<sup>2,3</sup> Пет групи титрационни, мултицентрови проучвания (GEMINI, GEMINI-ALAA, JEWEL I, JEWEL I, CAPABLE)<sup>4-5</sup> оценяват ефективността на комбинираната таблетна форма амлодипин/аторвастатин с фиксирана доза (5 mg/10 mg, 5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg, 5 mg/80 mg, 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg) в клиничната практика за 14,<sup>5,7</sup> 16<sup>6</sup> и 20 седмици.<sup>4</sup>

Рандомизираното проучване ASCOT-LLA включва пациенти от популацията на ASCOT-BPLA с ниво на общия холестерол  $\leq 250$  mg/dL (не винаги определено като дислипидемично).<sup>8</sup> ASCOT-BPLA е голямо, мултицентрово проучване, което използва проспективен, рандомизиран, отворен спрямо лечението и слеп по отношение на оценяваните крайни цели дизайн, за да съпостави терапевтичните ефекти на амлодипин с тези на атенолол при пациенти с хипертония.<sup>9</sup> Пациентите от популацията на ASCOT-BPLA са допълнително рандомизирани на терапия с аторвастатин или плацебо в допълнение към антихипертензивната си терапия.<sup>8</sup> ASCOT-LLA приключи преждевременно, след среден период на проследяване 3.3 години вместо планираните 5 години поради значимата редукция на честотата на нефаталния миокарден инфаркт и фаталната коронарна артериална болест при пациентите на терапия с аторвастатин в сравнение с плацебо.<sup>8</sup> ASCOT-BPLA също приключи преди предвидения срок, след среден период на проследяване 5.5 години, поради значимото предимство на антихипертензивната терапия с амлодипин спрямо атенолол.<sup>9</sup>

В ASCOT-LLA са включени пациенти на възраст 40-79 години, с нелекувана хипертония (САН $\geq 160$  mmHg и/или ДАН $\geq 100$  mmHg) или лекувана, но неконтролирана хипертония (САН $\geq 140$  mmHg и/или ДАН $\geq 90$  mmHg) и ниво на общия холестерол  $\leq 6,5$  mmol/L.<sup>8</sup> Освен това, пациентите имат три или повече от следните сърдечно-съдови рискови фактори: тютюнопушене, левокамерна хипертрофия, ЕКГ-промени, анамнеза за ранна коронарна болест при роднини от първа линия, възраст  $\geq 55$  години, микроалбуминурия/протеинурия, инсулин-независим диабет, периферна съдова болест, анамнеза за мозъчно-съдов инцидент, мъжки пол, отношение общ плазмен холестерол/HDL-холестерол  $\geq 6$ .<sup>8</sup> Изключващи критерии са преживян миокарден инфаркт, преживян инсулт в предходните 3 месеца, сърдечна недостатъчност, антиангинозна терапия и ниво на триглицеридите  $\geq 2$  mmol/L.<sup>8</sup>

Всички други обсъждани проучвания включват пациенти с хипертония и дислипидемия.<sup>2-5,7,10</sup> В проучванията AVALON, CAPABLE, GEMINI, GEMINI-AALA диагнозата хипертония е поставена въз основа на критериите на JNC6 и 7, а диагнозата на дислипидемията – на базата на препоръките на National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).<sup>11</sup>

### ASCOT-LLA 2x2 факториален анализ

В този анализ са включени данни от пациенти (n=10 350) на терапия с аторвастатин 10 mg веднъж дневно, или плацебо в допълнение към антихипертензивната им терапия – амлодипин + ACE-инхибитор при нужда или атенолол + тиазиден диуретик при нужда.<sup>1</sup> Относителният риск за настъпване на нефатален миокарден инфаркт или фатална коронарна болест е редуциран с 36% (HR 0.79; 95% CI 0.69, 0.90; p=0.0005) в групата на аторвастатин + антихипертензивни медикаменти в сравнение с групата на плацебо + антихипертензивни медикаменти.<sup>8</sup> С 53% е понижен относителният риск за настъпване на първичен критерий на проучването – нефатален инфаркт или фатална коронарна артериална болест, в групата на аторвастатин + амлодипин в сравнение с 16% в групата на аторвастатин + атенолол; тази разлика е сигнификантна (p=0.025).<sup>1</sup>

Относителният риск за настъпване на сърдечно-съдов инцидент или необходимост от сърдечно-съдова процедура (вторичен критерий) също се понижава повече в групата на аторвастатин + амлодипин в сравнение с групата на аторвастатин + атенолол (27% спрямо 15%), както и относителният риск за фатален и нефатален инсулт (31% спрямо 24%).<sup>1</sup>

И в двете групи (аторвастатин + амлодипин и аторвастатин + атенолол) понижението на нивото на LDL-холестерола е било в сходна степен. Добавянето на аторвастатин или плацебо не е довело до допълнителна редукция на артериалното налягане в нито една от групите.<sup>1</sup>

### AVALON

Мултицентровото проучване AVALON е проведено в три фази: 1) 8-седмична двойно-сляпа, рандомизирана, плацебо-контролирана фаза на терапия с амлодипин 5 mg веднъж дневно, аторвастатин 10 mg веднъж дневно, амлодипин 5 mg + аторвастатин 10 mg, или плацебо (n=847); 2) 8-седмична единично-сляпа фаза, в която всички пациенти получават амлодипин 5 mg + аторвастатин 10 mg веднъж дневно; 3) 12-седмична отворена фаза на титриране на двата медикамента до достигане на прицелни нива на LDL-холестерола и артериалното налягане. Пациентите са били с дислипидемия и хипертония, като по-голямата част от тях са стратифицирани в рискова група 2\* (76%).

В края на двойно-сляпата фаза (8-а седмица) по-голям процент от пациентите на комбинирана терапия достигат прицелно ниво на артериалното налягане в сравнение с пациентите на терапия с аторвастатин, както и по-голям процент от пациентите на комбинирана терапия достигат прицелното ниво на LDL-холестерола в

\* Група 1 – без допълнителни рискови фактори  
Група 2 – с  $\geq 1$  допълнителни рискови фактори  
Група 3 – с ИБС, диабет или друг ИБС рисков еквивалент

сравнение с пациентите на терапия с амлодипин.<sup>2</sup> Съответно, сигнификантно по-голям е броят на пациентите в групата на комбинирана терапия, които достигат едновременно прицелното ниво за артериалното налягане и прицелно ниво за LDL-холестерола, в сравнение с групите на монотерапия.<sup>2</sup> Във втората (16-та седмица) и третата фаза (28-а седмица) съответно 48.5% и 67.1% от пациентите са постигнали прицелните стойности за артериалното налягане и LDL-холестерола.

Артериалното налягане към 8-та седмица се редуцира сигнификантно в групата на комбинирана терапия (-12.7/-8.2 mmHg) в сравнение с групата на монотерапия с аторвастатин (-5.9/-4.2 mmHg) и плацебо (-5.4/-3.3 mmHg) ( $p < 0.001$ ).<sup>2</sup> Нивото на LDL-холестерола също е понижено сигнификантно в групата на комбинирана терапия (-1,0 mmol/L) в сравнение с групата на монотерапия с амлодипин (-0,05 mmol/L) и плацебо (-0,01 mmol/L) ( $p < 0.001$ ).<sup>2</sup> Към 28-та седмица средното понижение на липидните параметри е сходно в трите терапевтични групи, стратифицирани по първоначалната им рандомизационна схема.<sup>2</sup> Средната стойност на 10-годишния коронарен риск, оценен по Фрамингамската система, се понижава сигнификантно от 15.9% в началото на проучването до 8.6% в края на 8-та седмица ( $p < 0.0001$ ) при пациентите на комбинирана терапия.<sup>2</sup>

### RESPOND

В проучването RESPOND 1660 пациенти с хипертония и дислипидемия са рандомизирани към един от 15 терапевтични режима независимо от изходните им нива на LDL-холестерол и артериално налягане: амлодипин 5 или 10 mg плюс плацебо, аторвастатин 10, 20, 40 или 80 mg плюс плацебо, осем комбинирани режима с тези медикаменти или плацебо плюс плацебо (3x5 факториален дизайн).<sup>3</sup> 96.9% от пациентите имат поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор освен хипертонията и дислипидемията.<sup>3</sup>

Наблюдавана е сигнификантна редукция на систолното артериално налягане във всички групи на комбинирана терапия с амлодипин + аторвастатин в сравнение с групите на монотерапия с аторвастатин, а така също и сигнификантно понижение на нивото на LDL-холестерола в сравнение с групите на монотерапия с амлодипин ( $p < 0.001$ ).<sup>3</sup>

### GEMINI и GEMINI-AALA

Проучванията GEMINI (проведено в Съединените щати) и GEMINI-AALA (проведено в тихоокеанския регион на Азия, Близкия Изток, Африка и латинска Америка) изследват 8 фиксирани дозови комбинации амлодипин/аторвастатин, титрирани до постигане на прицелно подобрение на нивата на LDL-холестерола и артериалното налягане съответно при 1220<sup>7</sup> и 1649<sup>5</sup> пациенти за период от 14 седмици. Началните дози са базирани на изходните нива на артериалното налягане и LDL-хо-

лестерола. Титриране на дозата е извършвано на 6-та, 10-та и 12-та седмица.<sup>7</sup> Повечето от пациентите имат и допълнителни рискови фактори, като съответно 87% и 91% са категоризирани в рисковата група 2 и 3.

В края на двете проучвания общо над 55% от пациентите са достигнали прицелните стойности за артериалното налягане и LDL-холестерола. Сигнификантно по-висок е броят на пациентите, достигнали едновременно и двете терапевтични цели, в рисковата група 1 и 2 в сравнение с група 3 – съответно 77.2%, 76.1% и 37.0%. Средните използвани дози за амлодипин и аторвастатин са били респективно 7.1 mg и 26.2 mg, като само 4% от пациентите са получавали максималните дози – 10 mg/80 mg.<sup>7</sup> Нивото на артериалното налягане се е понижило спрямо началните стойности със 17.1/9.6 mmHg<sup>7</sup> и 20.2/11.4 mmHg<sup>5</sup> съответно в GEMINI и GEMINI-AALA, а нивото на LDL-холестерола – съответно със 32.7%<sup>7</sup> и 28.6%.<sup>5</sup>

### JEWEL I и II

Програмата JEWEL се състои от две сходни по дизайн, 16-седмични проучвания – JEWEL I, проведено във Великобритания и Канада, и JEWEL II, проведено в Европа, и включва общо 2219 пациенти.<sup>60</sup> Използвани са осем терапевтични режима с различни фиксирани дози амлодипин/аторвастатин за постигането на коригирани в съответствие с националните норми нива на артериалното налягане и LDL-холестерола. В края на проучването са постигнали и двете терапевтични цели 62.9% от пациентите в JEWEL I и 50.6% от пациентите в JEWEL II.<sup>6</sup>

### CAPABLE

Тъй като сърдечно-съдовата смъртност е най-висока в групата на афро-американците (САЩ), проучването CAPABLE оценява ефективността на фиксираната комбинация амлодипин/аторвастатин в тази високо-рискова популация. Оценени са 8 терапевтични режима с титриране на дозата до постигане на прицелните стойности на артериалното налягане и LDL-холестерола за 20-седмичен период.<sup>4</sup> В края на проучването 48.3% от пациентите са достигнали и двете терапевтични цели в сравнение с 0.8% в началото.<sup>4</sup>

### Поносимост

Комбинираната форма амлодипин/аторвастатин във фиксирана доза показва добра поносимост при пациенти с хипертония с/без дислипидемия, като профилът ѝ на безопасност е сходен с профила на безопасност на отделните медикаменти в състава ѝ. Най-честите странични ефекти, наблюдавани в добре контролирани проучвания, свързани с амлодипин в доза 10 mg дневно, са оток около глезените (10%) и главоболие (7%),<sup>12</sup> а с аторвастатин (10-80 mg дневно) – констипация, флатуленция, диспепсия, абдоминална болка

(2-3%).<sup>13</sup> Страничните ефекти на комбинираната терапия най-често са с умерена тежест.<sup>2, 3, 7</sup> Така например в проучването AVALON преустановяване на терапията поради каквато и да е причина е настъпило при 7.7% от пациентите на терапия с амлодипин 5 mg + аторвастатин 10 mg, при 7.0% в групата на амлодипин 5 mg, при 7.5% в групата аторвастатин 10 mg и при 9.6% в групата на плацебо.<sup>2</sup> Най-честите странични ефекти в групата на комбинирана терапия в сравнение с плацебо са били периферен оток (5.3% vs. 2.1%), мигалгия (4.8% vs. 2.1%) и синусит (2.9% vs. 0.8%).<sup>2</sup>

### Доза и приложение

В Европа комбинираната форма амлодипин/аторвастатин (Caduet®) е показана за целите на сърдечно-съдовата превенция при пациенти с хипертония и съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори като леко до умерено повишено ниво на LDL-холестерола, без клинично изявена коронарна артериална болест.<sup>14</sup> В САЩ индикациите са по-широки и включват пациенти, показани за едновременно лечение с двата медикамента – превенция на сърдечно-съдовата болест, терапия на хиперхолестеролемия (вкл. хетерозиготна фамилна, хомозиготна фамилна, нефамилна), хипертриглицеридемия и първична дисбеталипопротеинемия при съпътстваща артериална хипертония и/или коронарна болест (хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина или ангиографски документирана).<sup>12</sup>

Комбинираната терапия може да бъде използвана като начална терапия, без да се започва с монотерапия с който и да е от компонентите ѝ.<sup>12</sup> Началната доза трябва да бъде определена на базата на предходна терапия.<sup>12</sup> Препоръчва се стартиране на терапията с ниска доза и титрирането ѝ до постигането на ефективност във всеки конкретен случай. Приемът на комбинираната форма не зависи от приема на храна.

Използването на комбинираната форма трябва да бъде съобразено с противопоказанията и предупрежденията за прилагане на статини, като активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансминази, повишен риск от рабдомиолиза.<sup>12</sup>

### Заклучение

Фиксираната форма амлодипин/аторвастатин, една таблетка с фиксирана доза, предлага удобен и ефективен подход за повлияването на два важни сърдечно-съдови рискови фактора – хипертония и дислипидемия, при пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск. Комбинираната терапия е биоеквивалентна на монотерапевтичните режими с амлодипин и аторвастатин и не е свързана с промяна на ефективността на отделните медикаменти. Тя показва добра по-

носимост и значимо предимство за подобряване на съпричастността на пациента и контрола на общия сърдечно-съдов риск, подобрявайки и клиничния изход.

### Книгопис

1. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982-8
2. Messerli FH, Bakris GL, Perrera D, et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens* 2006 Aug; 8 (8): 571-81
3. Preston RA, Harvey P, Herfert O, et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the Respond trial. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1555-69
4. Flack JM, Victor R, Watson K, et al. Amlodipine/atorvastatin single pill improves goal attainment in the treatment of hypertension and dyslipidemia in African Americans: the CAPABLE trial [abstract]. *J Clin Hypertens* 2006; 8 (6): 456
5. Tse HF, Ro YM, Howes L, et al. Multiple-risk intervention with single-pill amlodipine/atorvastatin therapy helps patients with diverse ethnicity attain recommended therapeutic goals for blood pressure and lipids (the GEMINI-AALA study) [abstract no. PO3-79]. *J Hypertens* 2006; 24 Suppl. 6: 329
6. Feldman R. Multiple risk intervention with a single-pill combination (amlodipine/atorvastatin) helps patients to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (The JEWEL Program) [abstract no. P-129B]. *J Clin Hypertens* 2006 Jun; 8 (6): 457
7. Blank R, Lasalle J, Reeves R, et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin Gemini study). *J Clin Hypertens* 2005 May; 7 (5): 264-73
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5; 361 (9364): 1149-58
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906
10. Hobbs FD, Gensini G, Mancini GB, et al. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? Rationale and design for an international, open-label program to assess the effectiveness of a single pill (amlodipine/atorvastatin) to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (The JEWEL Program). *Int J Cardiol* 2006; 110: 242-50
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16; 285 (19): 2486-97
12. Pfizer Labs. Caduet (amlodipine besylate/atorvastatin calcium) tablets: description [online]. Available from URL: <http://www.caduet.com> [Accessed 2007 Sep 18]
13. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998; 158: 577-83
14. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536