

# Кадует (Амлодипин/Аторвастатин) – приложение в терапията на хипертонията и дислипидемията и в профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

*Амлодипин/аторвастатин (Caduet®) е комбинация от два медикамента във фиксирани дози в една таблетка – дихидропиридиновия калциев антагонист амлодипин и инхибитора на HMG-CoA-редуктазата аторвастатин. Бионаличността на амлодипин и аторвастатин сред приема на комбинираната таблетка с фиксирани дози не се различава съществено от бионаличността на двата медикамента при разделен прием. Данните от голямото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване ASCOT-LLA показват, че комбинацията от амлодипин и аторвастатин е ефективна в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с хипертония с риск за развитие на сърдечно-съдова болест. Комбинацията амлодипин/аторвастатин представлява ефективен и удобен подход за повлияване на сърдечно-съдовия риск и подобрене на съпричастността на пациентите с хипертония и дислипидемия.*

Комбинацията на калциевия антагонист амлодипин и на инхибитора на HMG-CoA-редуктазата аторвастатин в една таблетка с фиксирани дози на медикаментите (Caduet®) повлиява едновременно два рисков фактора, свързани със сърдечно-съдовата болест – хипертония и дислипидемия. Комбинацията на двата медикамента в една таблетка подобрява съпричастността на пациентите към терапията и понижава цената на лечението.<sup>1,2</sup>

## Амлодипин

Амлодипин е дихидропиридинов калциев антагонист, който редуцира постъпващите от екстрацелуларното пространство калциеви йони в сърдечните и съдовите гладкомускулни клетки чрез тип L калциеви каналчета.<sup>3,4</sup> Амлодипин има по-изразен ефект върху калциевия инфлукс в гладкомускулните клетки на артериите и артериолите в сравнение с кардиомиоцитите и не оказва ефект върху серумното калциево ниво.<sup>3,4</sup> В резултат от релаксацията на артериалните гладкомускулни клетки настъпва дилатация на артериите и артериолите, понижава се периферната съдова резистентност и се понижава нивото на артериалното налягане.<sup>3</sup> При пациенти с хипертония амлодипин има изразен антихипертензивен ефект, без да води до развитие на хипотония.<sup>3</sup> Той като амлодипин предизвиква мощна дилатация на артериолите и прека-

плярите, без дилатация на венулите и посткапиларно, настъпва екстравазация на течност в околните тъкани, което може да доведе до развитие на дозо-зависим периферен оток.<sup>5</sup>

Амлодипин има и изразени антиатеросклеротични качества. Резултатите от предклинични проучвания показват, че амлодипин стимулира продукцията на азотен оксиг (NO), действа като антиоксидант и регулира отлагането на матрикс.<sup>6-8</sup>

Дългосрочното приложение на амлодипин оказва слаб или не оказва ефект върху сърдечната честота, плазмените нива на липидите, инсулиновата чувствителност, плазменото ниво на глюкозата, плазменото ниво на катехоламините, плазмената ренинова активност и нивото на алдостерона.<sup>3,4</sup> Амлодипин няма негативен йонотропен ефект в терапевтични дози.<sup>4</sup>

## Аторвастатин

Аторвастатин е инхибитор на HMG-CoA-редуктазата – ензим, който катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат (ранна и скорост-определяща стъпка в метаболитния път за синтез на холестерол).<sup>9-12</sup> Инхибирайки HMG-CoA-редуктазата, аторвастатин редуцира нивото на холестерола в хепатоцитите, което води до деактивиране на рецепторите на LDL на клетъчната повърхност на хепатоцитите.<sup>9,10</sup> Това води до повишен ка-

таболанизъм на LDL-хол и неговите прекурсори от плазма. Аторвастатин понижава и продукцията на LDL-хол и концентрацията на LDL-частиците (аполипопротеин В-съдържащите частици – апо В). Следователно, при пациенти с хиперхолестеролемия или дислипидемия терапията с аторвастатин води до понижаване на нивото на общия холестерол, LDL-хол и аров. <sup>4, 9, 10</sup> Освен това, при тези пациенти аторвастатин води до подобна по степен редукция на плазменото ниво на триглицеридите и обикновено се асоциира с по-слабо повишение на плазменото ниво на HDL-хол, въпреки че този ефект варира. <sup>10</sup> Редукцията на нивото на триглицеридите при терапия с аторвастатин се отгава на инхибиране на продукцията на липопротеините с много ниска плътност (VLDL), които транспортират триглицеридите, и на ускореното елиминиране от циркулацията на богатите на триглицериди частици (включително VLDL) чрез свързването им с LDL-рецептори.

Аторвастатин може да повлияе и развитието на атеросклерозата чрез плейотропните си ефекти, които не са директно свързани с липидите – подобрене на ендотелната функция, редукция на пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки, стабилизиране на атероматозните плаки, редукция на възпалителните процеси, редукция на инфилтрацията на плаката с макрофаги и понижаване на тромبوцитната агрегация. <sup>11, 12</sup>

Резултатите от подпроучване на ASCOT-LLA показва, че терапията с аторвастатин е свързана с по-малко нарастване (Augmentation Index) на налягането в каротидната артерия и по-малко отразяване на вълната от тялото в сравнение с плацебо при пациенти с хипертония ( $p < 0,05$ ). <sup>13</sup> Изследователите от това проучване смятат, че благоприятният ефект на аторвастатин върху отразяването на вълната може да допринесе за превантивния му ефект по отношение на сърдечно-съдовата болест.

## Амлодипин + аторвастатин

Комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин оказва **благоприятни ефекти върху различни фактори, свързани с ендотелната дисфункция (ранен патолофизиологичен маркер на атеросклерозата)**. Тази комбинация е асоциирана с адитивно и дозо-зависимо повишение на бионаличността на азотния оксид (NO) (маркер на подобреното на ендотелната функция), показват резултати от проучвания при човешки венoзни ендотелни клетки. <sup>14-16</sup> При човешки ендотелни клетки от пълната вена <sup>16</sup> комбинацията от амлодипин и аторвастатин стимулира освобождаването на NO в приблизително 2 пъти по-висока концентрация, отколкото монотерапията с всеки от двата медикамента ( $p < 0,05$ ). Синергичното действие се дължи на повишената активност на ендотелната NO-синтаза и понижаването на нива на цитотоксични пероксинитрити. Терапията с амлодипин и аторвастатин частично противодейства на ефектите на LDL върху ендотелната функция, повишавайки бионаличността на NO с 90% и редуцирайки нивата на пероксинитритите с

около 50%. <sup>16</sup> Монотерапията с аторвастатин е свързана с подобрене на ендотел-зависимата вазодилатация по данни от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово, 12-месечно проучване при 134 пациенти с нормално артериално налягане и сърдечно-съдова болест. Дозата на аторвастатин е титрирана от 10 до 80 mg дневно с цел постигане на прицелно ниво на LDL-хол  $< 2,5$  mmol/L. <sup>17</sup> При пациентите на монотерапия с аторвастатин кръвоток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия се повишава с 18% след 3 месеца на терапия и остава сигнификантно повишена до края на проучването. В това проучване добавянето на амлодипин към терапията с аторвастатин не е оказало значим ефект върху кръвоток-медираната вазодилатация.

Комбинацията от амлодипин и аторвастатин **понижава нивото на С-реактивния** протеин – ефект, който се отгава на аторвастатин. <sup>17, 18</sup> В рандомизирано проучване при 126 пациенти с хипертония и първична хиперхолестеролемия в Китай <sup>18</sup> е наблюдавано сигнификантно понижаване на нивото на високочувствителния С-реактивен протеин (от 3,51 mg/L в началото до 2,64 mg/L след 4-месечна терапия) при комбинирана терапия с амлодипин + аторвастатин, но не и при монотерапия с амлодипин; разликата между двете групи е сигнификантна ( $p < 0,01$ ).

В рандомизирано, кръстосано проучване при 50 пациенти със затлъстяване и хипертония, комбинираната терапия редуцира **нивото на плазмените възпалителни маркери** – тумор-некротичен фактор  $\alpha$  ( $p = 0,038$ ) и интерлевкин-6 ( $p = 0,007$ ), в значимо по-голяма степен в сравнение с монотерапията с амлодипин. <sup>19</sup> В това проучване <sup>19</sup> инсулиновата резистентност също се понижава в сигнификантно по-висока степен при комбинирана терапия с амлодипин + аторвастатин в сравнение с монотерапия с амлодипин ( $p = 0,007$ ). Промените в индекса на инсулинова резистентност (оценен въз основа на хомеостазен модел) са в сигнификантна зависимост с промените в нивото на тумор-некротизиращ фактор  $\alpha$  ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) при комбинираната терапия, но не и при монотерапия с амлодипин.

- **Повишава освобождаването на азотен оксид**
- **Понижава маркерите на възпалението**
- **Подобрява фибринолитичния баланс:**
  - **понижава плазменото ниво на инхибитора на плазминогеновия активатор**
  - **повишава на активността на тъканния плазминогенов активатор**
- **Намалва размера и калцификацията на атеросклеротичната плака**
- **Нормализира профила на протеинова секреция на атеросклеротичната плака**
- **Подобрява съдовия комплайънс**
- **Понижава индекса на левокамерната маса**
- **Понижава каротидното систолно артериално налягане**
- **Подобрява инсулиновата чувствителност**

Табл. 1. Фармакодинамични ефекти на комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин

По подобен начин аторвастатин в комбинация с амлогипин *подобрява инсулиновата чувствителност* при 42 пациенти с хипертония в рандомизирано, единично-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване.<sup>20</sup> Инсулиновата чувствителност (оценена по индекса Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index) се е повишила с 3% ( $p=0,034$ ) спрямо изходното ниво при комбинирана терапия и с 4% ( $p=0,003$ ) при монотерапия с амлогипин, но се е понижала с 2% ( $p=0,026$ ) при монотерапия с аторвастатин; тези промени са сигнификантно по-високи в сравнение с наблюдаваните при монотерапия с аторвастатин ( $p<0,001$ ). Наблюдавано е и повишение на плазменото ниво на адипонектин при комбинирана терапия и при монотерапия с амлогипин, което е сигнификантно по-високо от повишението при монотерапия с аторвастатин ( $p<0,001$ ).<sup>20</sup>

Комбинацията амлогипин + аторвастатин има *благоприятен ефект върху фибринолитичната система* (която често е нарушена при пациенти с хипертония), като понижава нивото на инхибитора на плазминогеновия активатор и повишава нивото на тъканния плазминогенов активатор (t-PA), показват резултатите от рандомизирано, кръстосано проучване при 45 пациенти с хипертония, хиперхолестеролемия и инсулинова резистентност.<sup>21</sup> Повишението на нивото на t-PA при комбинирана терапия е по-високо от това при монотерапия с амлогипин ( $p<0,05$ ).

Комбинацията амлогипин + аторвастатин оказва *благоприятен ефект и върху размера и състава на атеросклеротичната плака* по данни от проучвания с животни и проучване *ex vivo*.<sup>22</sup> Монотерапията с аторвастатин е свързана с редукция на размера на плаката<sup>8</sup> и въпреки че монотерапията с амлогипин не винаги води до редукция на размера на плаката, едно проучване<sup>8</sup> на трансгенни мишки по аполипопротеин E\*3-Leiden/човешки C-реактивен протеин потвърди, че комбинираната терапия с амлогипин + аторвастатин има адитивен антиатеросклеротичен ефект в ранните етапи на развитие на плаката. Комбинацията от амлогипин и аторвастатин редуцира и калциевото съдържание на плаката, като едно проучване<sup>23</sup> показва, че аторвастатин потенцира амлогипин-индуцираната редукция на калцификацията на плаката.

Анализът на профила на *протеиновата секреция на атеросклеротични плаки*, култивирани *ex vivo*, показва, че комбинираната терапия с амлогипин и аторвастатин и монотерапията с аторвастатин нормализират нивата на тези протеини (включително богат на левцин  $\alpha 2$ -гликопротеин и фибриноген) до нива, наблюдавани при здрави артерии.<sup>22</sup> Данните показват, че комбинираната терапия има предимства пред монотерапията с аторвастатин.<sup>22</sup>

Комбинираната терапия с амлогипин и аторвастатин *подобрява съдовия комплайънс*, който е понижен при атеросклероза и съдово увреждане. Отворено проучване при 21 пациенти с хипертония и хиперхолестеролемия на 3-месечна терапия с амлогипин показва подобрене на комплайънса на големите и малките артерии съответно с 26% и 38% и редукция на системната съдова резистентност с 10% ( $p<0,0001$  спрямо изходното ниво за всеки от параметрите).<sup>24</sup> Добавянето на аторвастатин към терапията за още 3 месеца подобрява комплайънса на малките артерии с още 42% ( $p<0,001$  към 3 месец) и редуцира допълнително системната съдова резистентност с 5% ( $p<0,05$  спрямо 3 месец).

Проучването *AVALON Arterial Wall Compliance установява подобрене на комплайънса на малките артерии* при 668 пациенти с хипертония и дислипидемия на комбинирана терапия с аторвастатин + амлогипин.<sup>25</sup> След 8-седмична комбинирана терапия е установено подобрене на артериалния комплайънс с 19,3% спрямо началните стойности, като подобренето е сигнификантно по-високо в групата на комбинирана терапия спрямо монотерапия с амлогипин (11,7%;  $p=0,03$ ), монотерапия с аторвастатин (3,1%;  $p<0,001$ ) или плацебо (-1,3%;  $p<0,0001$ ). Подобренето се запазва и след 28 седмици, като е значимо по-високо в групата на комбинирана терапия спрямо групите на монотерапия с всеки от медикаментите и спрямо плацебо-групата ( $p<0,05$ ). Комплайънсът на големите артерии се подобрява след терапия с амлогипин, но не и след терапия с аторвастатин – факт, който е в съответствие с различните ефекти върху артериалното налягане на двата медикамента. Не са наблюдавани допълнителни ефекти върху комплайънса на големите съдове при приложение на тези два медикамента в комбинация.

Резултатите от подпроучване на ASCOT-LLA при 142 пациенти с ниво на общия холестерол  $\leq 6,5$  mmol/L показаха наличие на взаимодействие между амлогипин и аторвастатин, изразяващо се чрез *понижението на систолното каротидно артериално налягане* при пациентите, рандомизирани към терапия с аторвастатин + амлогипин, в сравнение с пациентите на терапия с аторвастатин + ателолол ( $F=4,2$ ;  $p=0,04$ ).<sup>13</sup>

Комбинираната терапия с амлогипин и аторвастатин оказва *благоприятен ефект върху левокамерната маса* по данни от 4-месечно, рандомизирано проучване от Китай при пациенти с хипертония и хиперхолестеролемия.<sup>18</sup> Индексът на левокамерната маса се понижава сигнификантно в групата на комбинирана терапия с амлогипин + аторвастатин ( $p<0,05$ ) – от 121,65 до 103,24 g/m<sup>2</sup>, в сравнение с групата на монотерапия с амлогипин – от 115,83 до 110,63 g/m<sup>2</sup>.

## Книгопис

1. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120:713–9.

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