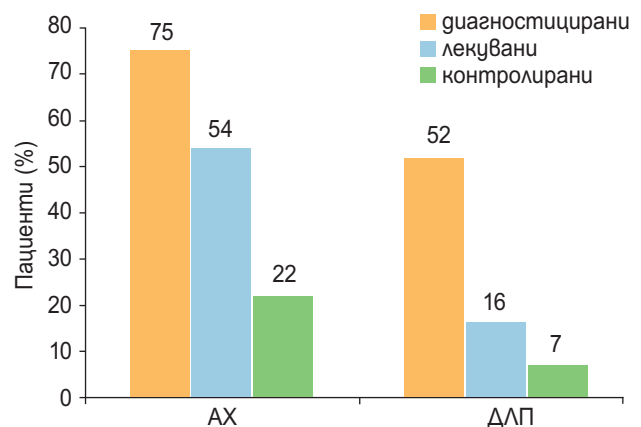


Фиксираната комбинация амлодипин/аторвастатин – модерният подход към сърдечно-съдовия риск

Доц. Елина Трендафилова

Национална кардиологична болница

Глобалният сърдечно-съдов риск се определя от комбинирането на множество модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори – възраст, пол, наследственост, артериална хипертония (АХ), дислипидемия (ДЛП), захарен диабет, затлъстяване, пушене, обездвижване и др. Съчетанието на рискови фактори в реалния живот е много често – от всички пациенти с АХ, ДЛП имат 65%, диабет – 18%, и наднормено телесно тегло – 45%. От пациентите със захарен диабет 60% имат дислипидемия, 80% са и хипертоници и над 90% са с наднормено телесно тегло. Комбинирането на няколко рискови фактора увеличава глобалния сърдечно-съдов риск в геометрична прогресия, така че комбинирането на АХ с три други рискови фактора увеличава риска между 400 и 700%.¹ Комбинирането на рискови фактори с няколко високи стойности повишава глобалния риск повече от наличието на един силно изразен рисков фактор. Въпреки наличието на препоръки за контрол на глобалния риск чрез контрол на отделните рискови фактори, почиващи на солиден доказателствен материал, приложението им в практиката остава на недобро ниво – сравнението в студията EUROASPIRE I, II и III показва, че във времето се наблюдава увеличаване на пациентите със захарен диабет, с АХ и пушене, намалява разпространеността на ДЛП, вероятно поради широкото навлизане на статините в медицинската практика.² Данни от National Health and Nutrition Examination Survey III Morning Examination Subset, Hypertension

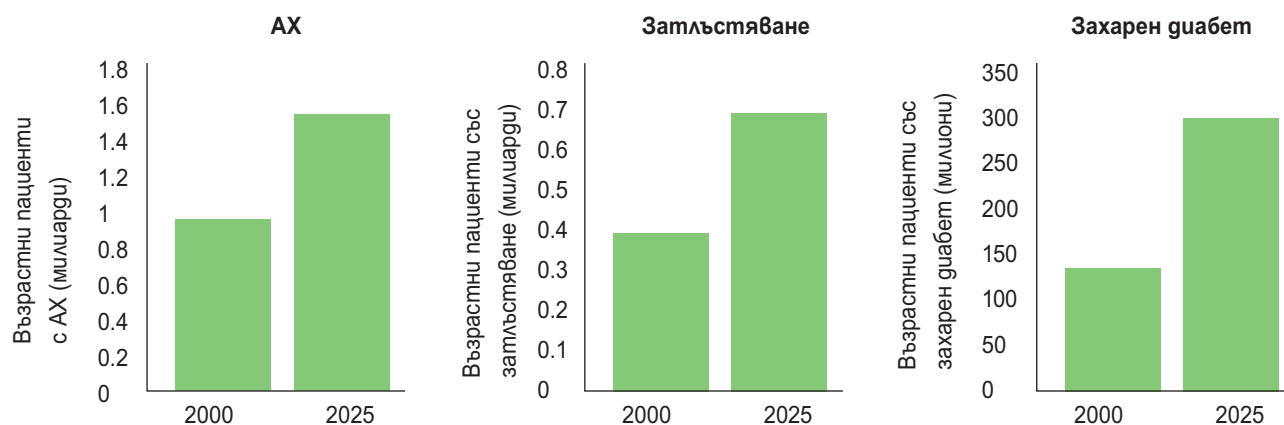


Фиг. 1. Диагностициране, лечение и контрол на АХ и ДЛП

June 1998 и Hyperlipidemia August 1998 показват, че все още диагностицирането, лечението и контролът на два от най-важните и чести рискови фактори – АХ и ДЛП, е недобро (фиг. 1).

Прогнозите са за значителен ръст на основните рискови фактори – АХ, захарен диабет и затлъстяване (фиг. 2).^{3,4} Това е свързано и със значително повишаване на разходите за здравеопазване.

Рисковите фактори водят до повишен оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, функционално, а впоследствие и структурно увреждане на миокард, съдове и прицелни органи, като този процес е дълъг, пациентите са асимптомни и до появата на клинично изявено заболяване може да минат години (фиг. 3).⁵ Съчетанието на множество рискови фактори корелира с артериалната ригидност, а последната с развитието на атеросклероза.^{6,7}

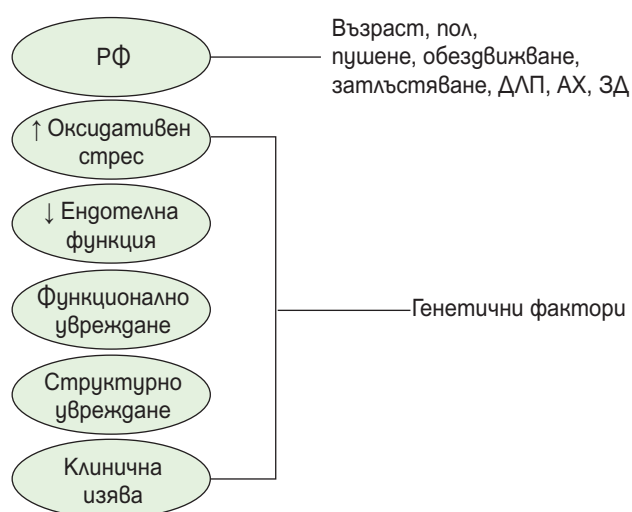


Фиг. 2. Прогноза за увеличаване на сърдечно-съдовите рисковите фактори

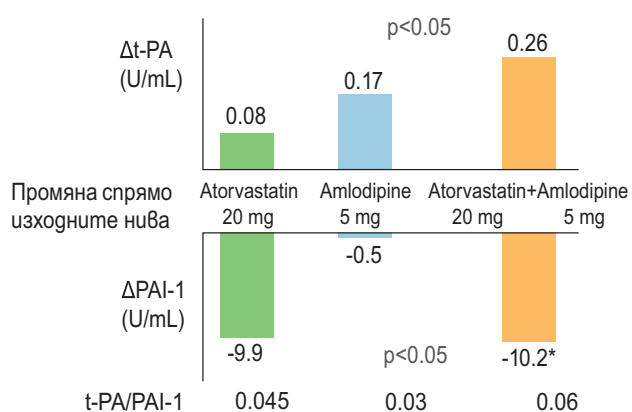
Най-честото съчетание на рискови фактори включва АХ и ДЛП. За лечение на ДЛП в последните десетилетия се наложиха статините, които са добре проучени медикаменти и с ясна позиция в международните препоръки за първична превенция⁸ и за лечение на дислипидемиите.⁹ Основният кардиопротективен ефект на статините (намаляване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност) се дължи на техния липидопонижаващ ефект и главно на понижението на LDL-C.¹⁰ Статините имат и множество плейотропни ефекти – потискане на тромбоцитната активност и коагулацията, противовъзпалителен ефект, подобряване на ендотелната функция, увеличаване на азотния оксид и намаляване на свободните кислородни радикали, потискане на матриксните металопроотеинази, потискане на пролиферацията на гладкомускулни клетки – ефекти, които в крайна сметка водят до стабилизиране на плаката.¹¹

Антихипертензивните медикаменти също имат кардиопротективен ефект, като за едно и също понижаване на артериалното налягане се постига еднаква редукция на сърдечно-съдовата болестност и смъртност.¹² Някои антихипертензивни класове медикаменти (РААС-блокери и калциеви антагонисти) притежават и плейотропни свойства – потискат възпалението, намаляват свободните радикали, потискат матриксните металопроотеинази, потискат тромбоцитната агрегация, с което също подобряват ендотелната функция и стабилизират атеросклеротичната плака.^{13, 14, 15}

Съчетаването на сходни плейотропни свойства на статини и калциеви антагонисти би могло да увеличи техния кардиопротективен ефект. Предклинични доказателства показват, че комбинацията амлодипин и аторвастатин намалява синергично оксидативния стрес, като това не е факт за комбинацията амлодипин и ловастатин.¹⁶ Комбинацията амлодипин и



Фиг. 3. Прогресия на сърдечно-съдовите заболявания

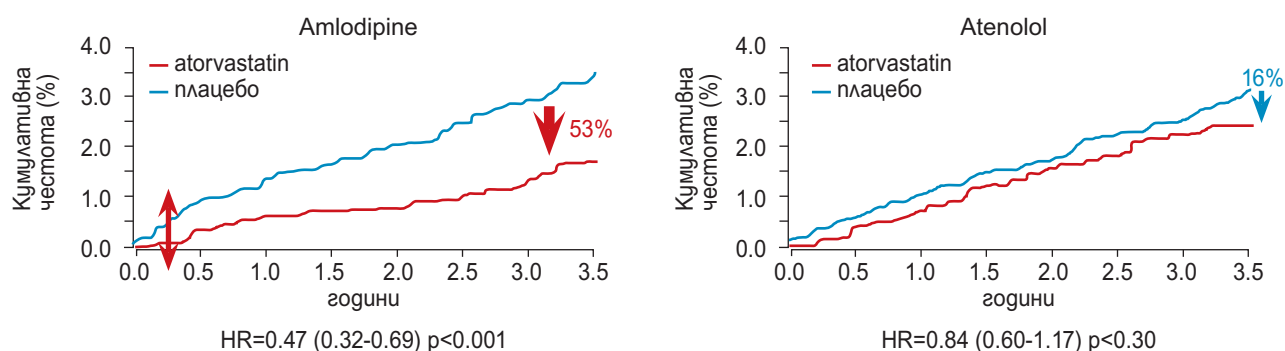


Фиг. 4. Фибринолитичен баланс при пациенти с АХ, лекувани с амлодипин и аторвастатин

аторвастатин подобрява фибринолитичния баланс при пациенти с артериална хипертензия (фиг. 4).¹⁷

При трансгенен модел на атеросклероза у мишки, комбинацията амлодипин и аторвастатин синергично намалява площта на атеросклеротичните лезии.¹⁸

Нефатален МИ и фатална коронарна болест



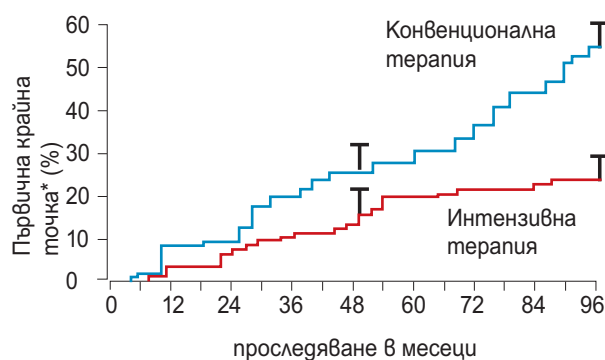
Фиг. 5. ASCOT-LLA – първична крайна цел, субгрупов анализ

Предклиничните доказателства за синергичен антиатеросклеротичен ефект от комбинацията амлодипин и аторвастатин се потвърждават и в голямото клинично проучване ASCOT-LLA,¹⁹ сравняващо комбинирането на аторвастатин спрямо плацебо в комбинация с амлодипин или атенолол при пациенти с АХ и леко повишен или нормален LDL-C. Проучването е спряно по-рано поради доказано намаление на комбинирания краен показател нефатален миокарден инфаркт и фатална коронарна болест в групата с аторвастатин. Субгруповият анализ показва значимо намаление на първичната крайна цел с 53% при лечение с комбинацията аторвастатин и амлодипин и несигнификантна редукция с 16% в групата с аторвастатин и атенолол (фиг. 5). Налице е значително понижаване на коронарните реваскуларизационни процедури, както и на фаталния и нефаталния мозъчен инсулт.

Коригирането на който и да е от рисковите фактори самостоятелно не е достатъчно – налице е голям остатъчен сърдечно-съдов риск, така че е важно да са коригират едновременно всички възможни рискови фактори до постигане на таргетни стойности. Малки редукции в отделните рискови фактори водят до значимо намаление на глобалния сърдечно-съдов риск. Проучването STENO-2 с дългогодишно проследяване при пациенти със захарен диабет и множество рискови фактори, показва, че коригирането на повече отделни рискови фактори до таргетни стойности (интензивен контрол) намалява значимо смъртността и болестността – HR 0.47; CI 0.24–0.73; P=0.008,²⁰ като повече от 70% от редуцията на сърдечно-съдовия риск се дължи на липидопонижаващата терапия (фиг. 6).

Контролът на глобалния сърдечно-съдов риск включва множество интервенции – промяна в начина на живот и хранене, дозирана двигател-

на активност, спиране на тютюнопушенето, корекция на телесното тегло, контрол на артериалното налягане, серумната глюкоза и липиди, което в повечето случаи изисква комбинирана медикаментозна терапия. Това значително намалява съпричастността и постоянството на пациента към терапията. Проучване сред повече от 2000 болни с артериална хипертония, лекувани медикаментозно в продължение на една година, показва, че в рамките на следващите две години почти половината болни прекратяват лечението си.²¹ Предикторите за съпричастност са общият брой приемани таблетки, времето на приемане на терапията, брой приеми дневно, терапия с една таблетка. Фиксираните комбинации в една таблетка се предпочитат за подобряване на съпричастността и постоянството на пациента към терапията според международните препоръки за лечение на АХ.^{22, 23} Фиксираната комбинация амлодипин/беназеприл сигнификантно подобрява броя на дните с терапия спрямо свободната комбинация от АСЕ-инхибитор и калциев антагонист – 88% спрямо 69%, p<0.0001.²⁴ Подобни са резулта-



Фиг. 6. Дългосрочно проследяване в STENO-2
 *Първична крайна точка: СС смъртност, нефатален МИ, САВГ, РСІ, нефатален инсулт, ампутация или хирургия за ПАБ

тите и от анализ на съпричастността към свободната или фиксираната комбинация валсартан с хидрохлоротиазид.²⁵ Подобрените съпричастност и постоянство към терапията са независими от възрастта на пациента,²⁶ броя на придружаващите сърдечно-съдови заболявания²⁷ и броя на придружаващите медикаменти.²⁸

Едновременното започване на антихипертензивна и липидопонижаваща терапия подобрява с 34% съпричастността на пациента.²⁹

Фиксираните комбинации в една таблетка сигнификантно намаляват разходите за амбулаторно лечение и медикаменти.³⁰

Съпричастността и постоянството към терапията са пренебрегван рисков фактор. Ретроспективен анализ на 11 532 болни с диабет показва, че пациентите, които не са съпричастни към терапията (дните с лечение са под 80%) имат с 58% по-висок риск от хоспитализации (HR 1.58; CI 1.38–1.81; $p < 0.001$) и с 81% по-висока смъртност (HR 1.81; CI 1.46–2.23; $p < 0.001$) спрямо тези, които са съпричастни към терапията си.³¹

Комбинацията аторвастатин/амлодипин в една таблетка е проучена в няколко клинични изследвания. В проучването GEMINI, което е 14-седмично, отворено проучване, са изследвани 1200 болни, лекувани с фиксирана комбинация амлодипин/аторвастатин (8 възможни дозови комбинации), и е проследено постигането едновременно на таргетните стойности на липиди и артериално налягане в три групи пациенти според изходния сърдечно-съдов риск. В края

на проучването 77% от пациентите в групата без добавени рискови фактори, 76% от болните в групата с поне 1 добавен рисков фактор, но без висок риск, и 37% от пациентите във високорисковата група са постигнали едновременно таргетните стойности на LDL-C и артериално налягане.³²

В рандомизираните и контролирани с плацебо клинични проучвания AVALLON и RESPOND комбинацията от аторвастатин и амлодипин е ефективна, с добра поносимост при болни с АХ и ДЛП, няма неблагоприятни фармакологични взаимодействия при едновременното приемане на двата медикамента, съчетаното им приложение не повлиява хиполипемичните свойства на аторвастатин и антихипертензивните – на амлодипин.

В проучването CARPE фиксираната комбинация аторвастатин/амлодипин подобрява съпричастността на пациентите 2 до 3 пъти спрямо свободните комбинации от аторвастатин с амлодипин, аторвастатин с друк калциев антагонист, амлодипин с друк статин и друк калциев антагонист с друк статин.³³

В заключение: необходима е корекция на всички рискови фактори за намаляване на глобалния сърдечно-съдов риск до постигане на таргетните стойности, което изисква приложение на адекватни дози. Необходимо е да се постигне добра съпричастност и постоянство за постигане на тези цели чрез опростяване на терапията, като се използват фиксирани комбинации и дългодействащи медикаменти с еднократен прием.

Книзопис

1. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–52.
2. Wood D, 2007 Oral presentation at ESC congress, Vienna, Austria
3. Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217–23.
4. King H, et al. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–31.
5. Pepine CJ. Why vascular biology matters. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl):5K–9K.
6. Dart AM et al. Pulse pressure – a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:975–84.
7. Urbina EM et al. Impact of multiple cardiovascular risk factors on brachial artery distensibility in young adults: The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2005; 18:767–71.
8. Perk J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
9. Reiner Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32, 1769–1818.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–1681.
11. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Am J Cardiol* 2005; 96(suppl 1):24F–33F.

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