

Нови доказателства за ползи от комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин при пациенти с коронарна болест и хипертония

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Хипертонията и хиперхолестеролемията са двата най-разпространени модифицируеми рисков фактори за сърдечно-съдова болест. По-голямата част от пациентите с тези заболявания се нуждаят от комбинирана терапия за контрол на артериалното налягане и на дислипидемията. Комбинацията амлодипин/аторвастатин представлява ефективен и удобен подход за повлияване на сърдечно-съдовия риск и подобрение на съпричастността на пациентите с хипертония и дислипидемия. Амлодипин/аторвастатин (Caduet®) е комбинация от два медикамента във фиксирани дози в една таблетка. Вече е доказано, че терапията с амлодипин/аторвастатин (Caduet®) е ефективна и сигурна по отношение на повлияването на двата основни сърдечно-съдови фактора и понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти.¹⁻⁴ В добре контролирани клинични проучвания при пациенти с хипертония и дислипидемия приложението на амлодипин и аторвастатин в една комбинирана таблетка води до ефективна редукция на систолното артериално налягане и нивото на LDL-холестерола и повишава процента на успешно постигане на прицелните нива за артериалното налягане и LDL-холестерола в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите и плацебо. Известно е също така, че бионаличността на амлодипин и аторвастатин след приема на комбинираната таблетка с фиксирани дози не се различава съществено от бионаличността на двата медикамента при разделен прием. Не е наблюдавана промяна в ефекта на амлодипин върху

артериалното налягане при приложение в комбинация с аторвастатин и не е наблюдавана промяна в ефекта на аторвастатин върху нивото на LDL-холестерола при приложение в комбинация с амлодипин. В несравнителни, отворени проучвания с популации от пациенти от реалния живот с хипертония и дислипидемия приложението на единична комбинирана таблетка с фиксирани дози амлодипин/аторвастатин води до постигане на прицелните стойности за артериалното налягане и LDL-холестерола. Приложението на една комбинирана таблетка амлодипин/аторвастатин в сравнение с едновременното приложение на тези медикаменти в разделни таблетки подобрява съпричастността на пациента към терапията, показват резултатите от ретроспективно проучване, което използва данните за повторните прескрипции от голяма база данни на американска застрахователна компания. Данните от голямото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване ASCOT-LLA също 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.

Комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин оказва благоприятни ефекти върху различни фактори, свързани с ендотелната дисфункция (ранен патофизиологичен маркер на атеросклерозата). Тази комбинация е асоциирана с адитивно и дозо-зависимо повишение на бионаличността на азотния оксид (NO)

(маркер на подобрението на ендотелната функция), показват резултати от проучвания при човешки ендотелни клетки.⁵⁻⁷ При човешки ендотелни клетки от пъпната вена⁷ 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 понижените 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 регулирайки нивата на пероксинитритите с около 50%.⁷ Монотерапията с аторвастатин е свързана с подобрение 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-холестерола < 2.5 mmol/L.⁸ 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.

Малко са данните за ползи от тази комбинирана терапия върху състояния, различни от хипертонията и дислипидемията. Ефектът на тази комбинация върху нивото на адипонектин обаче не е известен. Публикувано наскоро проучване изследва хипотезата, че комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин повишава плазмените нива на адипонектин при пациенти с коронарна болест на сърцето и съпътстваща хипертония и хиперхолестеролемия.⁹

Адипонектин е протеин, специфичен за мастната тъкан, и привлича вниманието на изследователите със своите антидиабетни, противовъзпалителни и антиатерогенни качества.¹⁰ Концентрацията на адипонектин в плазмата варира между 3 и 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ при определяне с ELISA.¹¹ Плазменото ниво на адипонектин е по-ниско при лица със затлъстяване, захарен диабет тип 2 и коронарна болест на сърцето.¹²⁻¹⁵ Епидемиологични проучвания показваха, че плазмената концентрация на адипонектин е по-ниска при пациенти с есенциална хипертония, независимо от наличието на инсулинова резистентност.¹⁶⁻¹⁸ Нивото на адипонектин е в обратна зависимост със серумното ниво на триглицеридите и LDL-холестерола и в позитивна зависимост с HDL-холестерола.¹⁹⁻²¹

Проучването е отворено, несравнително, с период на проследяване 14 седмици. Изследвани са 25 пациенти (на възраст 48–81 години) с коронарна бо-

лест (потвърдена чрез коронарна ангиография) и съпътстваща хипертония и хиперхолестеролемия на стабилна медикаментозна терапия. Включващи критерии са изходно систолно артериално налягане 130–159 mmHg и/или диастолно налягане 85–99 mmHg при прием на антихипертензивен медикамент с изключение на амлодипин, ниво на LDL-холестерола 2.6–6.5 mmol/L (ако пациентът не е приемал липидопонижаващ медикамент) или ниво на ≥ 4.4 mmol/L (ако пациентът е приемал липидопонижаващ медикамент). Изключващи критерии са нарушение на чернодробната функция, бъбречна недостатъчност, необяснимо повишение на нивото на креатин-фосфокиназата, неконтролиран захарен диабет, остър коронарен синдром или коронарна реваскуларизация в предходните 3 месеца, настояща терапия с амлодипин и/или аторвастатин, непоносимост към статини или ди-хидропиридинови калциеви антагонисти.

Терапията с амлодипин и аторвастатин е проведена в 8 различни дозови комбинации (амлодипин/аторвастатин 5/10, 10/10, 5/20, 10/20, 5/40, 10/40, 5/80 и 10/80 mg). По време на проучването дозите са титрирани до постигане на прицелна стойност за артериалното налягане ($< 130/85$ mmHg) и за нивото на LDL-холестерола (< 1.8 mmol/L). Артериалното налягане е измерено 2 седмици преди началото на проучването и след това на 0, 4, 6, 10, 12 и 14 седмица от проследяването. Липидните показатели, нивото на креатин-фосфокиназата, чернодробната и бъбречната функция са определени 2 седмици преди проучването и след това на 0, 4, 10 и 14 седмица.

Кръвните проби са вземани сутрин, след период на гладуване от 8 часа. Общият холестерол, HDL-холестерола и триглицеридите са определяни чрез стандартни ензимни методи. Нивото на LDL-холестерола е определяно чрез уравнението на Фридевалд. Серумните биомаркери – адипонектин, високочувствителен C-реактивен протеин (hsCRP), натриуретичен пептид тип B (BNP), супероксиг-дисмутази (SOD) и 8-изопростан са измервани в началото и в края на проучването. Плазмената концентрация на адипонектин е определяна с ELISA.

Кръвоток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия е използвана за определяне на съдовата ендотелна функция в началото на проучването и на 14 седмица. Измерването е извършено след 12-часов период на гладуване, през който не са приемани медикаменти и алкохол, липса на тютюнопушене и физическо натоварване.

Средната възраст на включените в проучването пациенти е 69.2 ± 8.5 години, 20 пациенти (80%) са мъже. 4 пациенти (16%) имат преживян миокарден инфаркт, 15 пациенти (60%) имат предходна перкутанна коронарна интервенция и 9 пациенти (36%) имат захарен диабет тип 2. 14 пациенти (56%) са приемали ACE-инхибитори, 3 пациенти (12%) – ангиотензин-рецепторни блокери, 11 пациенти (44%) – кал-

циеви антагонисти, и 21 пациенти (84%) – бета-блокери, преди началото на проучването.

В сравнение с изхода, комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин (фиг. 1А) сигнификантно понижава систолното и диастолното артериално налягане, както и нивото на общия холестерол и LDL-холестерола (фиг. 1В). Не е наблюдавана сигнификантна промяна в нивото на HDL-холестерола и триглицеридите. Максималната редукция на систолното артериално налягане е постигната на 10 седмица от терапията, на диастолното артериално налягане – на 14 седмица, и на нивото на общия и LDL-холестерола – на 10 седмица. Общата редукция за систолното артериално налягане е 15 ± 9 mmHg, за диастолното артериално налягане – 8 ± 6 mmHg, за общия холестерол 0.4 ± 0.7 mmol/L и за LDL-холестерола – 0.4 ± 0.6 mmol/L. Към 14 седмица 18 пациенти (72%) са постигнали прицелната стойност за артериалното налягане $<130/85$ mmHg, а 14 пациенти (56%) са постигнали целевата стойност за LDL-холестерола <1.8 mmol/L.

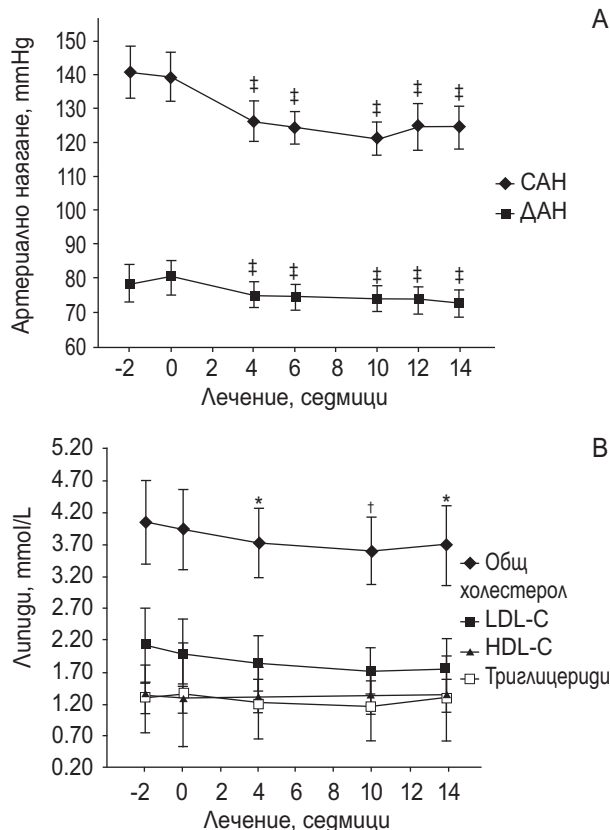
Наблюдавано е сигнификантно повишение на нивата на адипонектин и SOD, но липса на сигнификантни промени в нивата на hsCRP, BNP и 8-изопростан (табл. 1). На фиг. 2 е представена промяната на нивото на адипонектин. В началото на проучването нивото на адипонектин е в позитивна корелация с нивото на HDL-холестерола ($r=0.44$; $P=0.027$). Промяната в нивото на адипонектин е в негативна корелация с промяната в диастолното артериално налягане (фиг. 3). Не е наблюдавана значима корелация между промяната в нивото на адипонектин и промяната в нивото на LDL-холестерола и други биохимични параметри, включително hsCRP, BNP, SOD и 8-изопростан.

След 14-седмична терапия е наблюдавано сигнификантно повишение на кръвоток-медираната вазодилатация ($4.4 \pm 0.6\%$ vs $5.6 \pm 0.5\%$; $P=0.046$). Тази промяна е в позитивна корелация с промяна на нивото на адипонектин и нивото на BNP ($r=-0.69$; $P<0.001$). Не е наблюдавана зависимост между промяната в степента на кръвоток-медираната вазодилатация и промените в нивата на артериалното налягане, LDL-холестерола, hsCRP, SOD и 8-изопростан.

Терапията е добре поносима от всички пациенти. Няма случаи на преустановяване на терапията поради сериозни нежелани ефекти. Леки и преходни повишения на плазмените нива на чернодробните ензими са наблюдавани при 6 пациенти (23%). Не е наблюдавана сигнификантна промяна в нивото на креатинкиназата и бъбречната функция.

Обсъждане

Пациентите с хипертония и хиперхолестеролемия са с повишен риск за сърдечно-съдова болест в сравнение с пациентите само с един от тези риско-



Фиг. 1. Ефекти на комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин върху артериалното налягане (А) и липидния профил (В).

| Параметър | Седмица 0 | Седмица 14 | P |
|---|---------------------|------------------------|----------|
| Адипонектин, $\mu\text{g/mL}$ | 8.09 (6.54–9.99) | 12.10 (10.70–13.68) | <0.001 |
| Високочувствителен С-реактивен протеин, mg/L | 3.31 (2.28–4.80) | 2.87 (1.94–4.25) | 0.549 |
| Натриуретичен пептид тип В, pg/mL | 59.5 ± 53.6 | 49.9 ± 51.2 | 0.382 |
| Супероксиг-дисмутази, U/mL | 0.06 ± 0.04 | 0.11 ± 0.07 | 0.003 |
| 8-изопростан, ng/mL | 1.04 ± 0.29 | 0.91 ± 0.53 | 0.230 |

Табл. 1. Ефекти на комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин върху биохимичните параметри. Данните са представени като средна геометрична (95% CI) \pm стандартно отклонение

ви фактори.²² Агресивната терапия на хипертонията и хиперхолестеролемията води до понижение на честотата на сърдечно-съдовите инциденти.

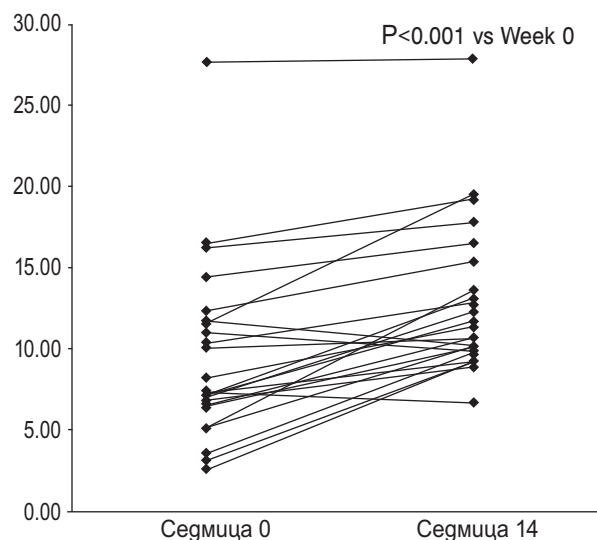
Комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин е ефективна и сигурна по отношение на постигането на прицелните стойности на артериалното налягане и LDL-холестерола при пациенти с коронарна болест на сърцето и съпътстваща

хипертония и хиперхолестеролемиа. Понижението на артериалното налягане и нивото на LDL-холестерола води и до редукция на атеросклерозата и нейните усложнения.²³ Освен това, комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин води и до повишение на плазменото ниво на адипонектин и супероксид-дисмутазите и подобрение на кръвоток-медираната вазодилатация.

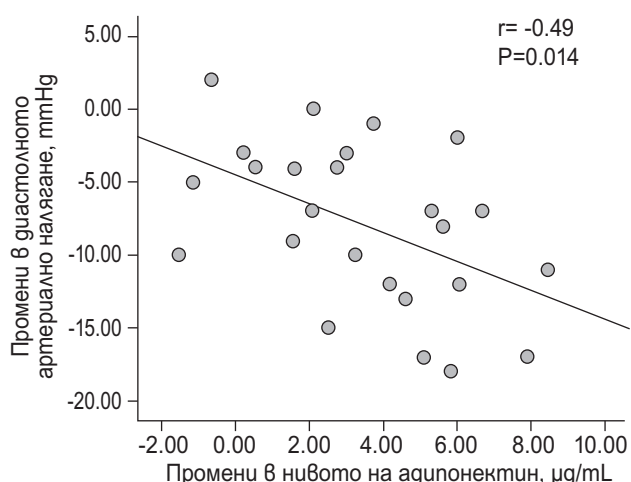
Смята се, че адипонектин оказва антиатерогенните си ефекти чрез директно повлияване на ендотелните клетки, моноцитите, макрофагите и гладкомускулните клетки.¹⁰ Адипонектин атенюира експресията на адхезионни молекули, като съдово-клетъчна адхезионна молекула 1 и E-селектин, в ендотелните клетки, което е начална стъпка в процеса на атерогенеза.¹² Адипонектин инхибира адхезията на моноцитите към ендотелните клетки, предотвратява натрупването на холестеролови естери в макрофагите и инхибира индуцираната от растежните фактори пролиферация на гладкомускулните клетки.¹²

Комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин повлиява благоприятно адипонектиновата система и показва потенциален механизъм за понижаване на сърдечно-съдовите инциденти. Нивото на адипонектин е асоциирано с понижението на диастолното артериално налягане, но не и с липидния профил. Това означава, че благоприятният ефект върху нивото на адипонектин вероятно се определя от антихипертензивния компонент на комбинацията. Инсулинът има супресивен ефект върху експресията на адипонектин *in vivo* и *in vitro*.²⁴ Амлодипин подобрява инсулиновата чувствителност при пациенти с хипертония; аторвастатин обаче влошава инсулиновата чувствителност.²⁵ Това показва, че благоприятният ефект на комбинираната терапия по отношение на адипонектин и инсулиновата резистентност се дължи основно на амлодипин.²⁵

Резултатите от представеното проучване показваха, че освен основните антихипертензивни и холестерол-понижаващи ефекти, комбинираната терапия с амлодипин и аторвастатин може да подобри ендотелната функция чрез повлияване на ни-



Фиг. 2. Плазмени нива на адипонектин на всички пациенти от проучването преди и след терапията



Фиг. 3. Зависимост между промяната в нивото на адипонектин и промяната на диастолното артериално налягане

вото на адипонектин. Този ефект може да се приеме като нов механизъм на действие на тези медикаменти с доказана ефективност по отношение на редукцията на сърдечно-съдовите инциденти.

Книгопис

1. McKeage K, Siddiqui MA. Amlodipine/atorvastatin fixed-dose combination: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease and in the treatment of hypertension and dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(1):51–67.
2. Erdine S, Ro YM, Tse HF, et al. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J Hum Hypertens* 2009; 23(3):196–210.

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