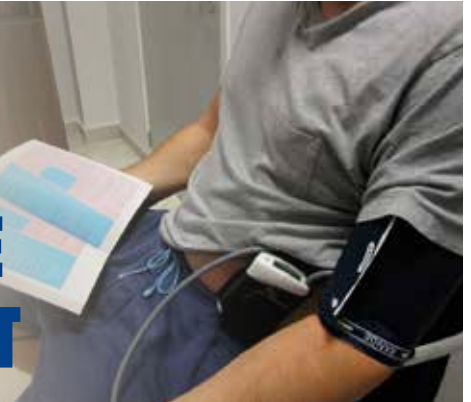


EGIRAMLON® - АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ЕФЕКТИВНОСТ И ПОВЛИЯВАНЕ НА АРТЕРИАЛНАТА РИГИДНОСТ



Антихипертензивното лечение с фиксираната комбинация в една таблетка ramipril + amlodipine (Egiramlon® на Egis Pharmaceuticals PLC) намалява значително стойностите на амбулаторното артериално налягане (АН) и на АН, измерено в лекарския кабинет, и подобрява еластичните качества на съдовата стена. Този ефект е изразен както при пациентите с неусложнена, така и при тези с усложнена артериална хипертония (АХ).

Въведение

Данните за разпространението на АХ в Европа са впечатляващи – 30-45% от общата популация са засегнати от това заболяване, като честотата на срещане се увеличава с напредване на възрастта. АХ е признат рисков фактор за развитие на сърдечносъдово заболяване, поради което стойности на АН >140/90 mmHg налагат инициране на терапия.

Антихипертензивното лечение може да бъде под формата на монотерапия или комбинация от два или повече медикамента.

Според ръководство за поведение при АХ на Европейското дружество по хипертония и Европейското кардиологично дружество, публикувано в списание European Heart Journal ⁽¹⁾, иницирането на антихипертензивна терапия с комбинация от два медикамента може да бъде обсъдено при болни с изразено повишение на изходните стойности на АН или с висок сърдечносъдов риск.

Една от предпочитаните антихипертензивни комбинации при първоначален избор или необходимост от включване на втори етап на комбинирана терапия е съвместното приложение на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕi) и блокер на

калциевите канали (ССВ).

Повишаването на ригидността на големите артерии и отразяването на пулсовата вълна са най-важния патологичен фактор на изолираната систолна АХ и повишаване на пулсовото АН, които са характерни за хипертониите в напреднала възраст.

Затова артериалната ригидност се възприема като независим предсказващ фактор на сърдечносъдова заболеваемост и смъртност при пациентите с АХ, а също така може да бъде разглеждана и като потенциален таргетен показател на терапията ⁽²⁾.

Скоростта на пулсовата вълна (PWV) е приета като маркер за субклинична увреда на таргетните органи – асимптомно атеросклеротично засягане. Граничната стойност, над която се приема, че артериите са с повишена ригидност, за PWV е >10 m/s ⁽¹⁾.

Въпреки сходния си антихипертензивен ефект, антихипертензивните медикаменти повлияват по различен начин еластичните качества на съдовата стена. Най-изразени положителни ефекти върху артериалната ригидност са доказани за блокерите на ренин-ангиотензиновата система, включително за АСЕi ^(3,4), както и за ССВ ⁽⁵⁾.

АХ е основен рисков фактор за инсулт. Докато честотата на инсултите в страните от Западна Европа намалява, то в тези от Източна Европа се наблюдава обратната тенденция – растяща честота на това мозъчносъдово усложнение, характеризиращо се с висока смъртност и инвалидизация.

Наличието на мозъчносъдова болест автоматично поставя пациентите в категория на много висок сърдечносъдов риск. Това означава не само, че антихипертензивната терапия трябва

да започне без отлагане, но също предполага по-труден контрол на стойностите на АН и много висока вероятност за необходимост от комбинирана антихипертензивна терапия.

По принцип, всички антихипертензивни медикаменти са подходящи за вторичната профилактика на мозъчносъдов инцидент (след преживян инсулт) при хипертоници, като няколко метаанализа предполагат наличие на по-висока ефективност за групата на ССВ ⁽⁶⁾.

Изследването ни оценява ефекта на комбинираната антихипертензивна медикамент Egiramlon® (ramipril + amlodipine) върху стойностите на АН и показателите на артериална ригидност, както при пациенти с неусложнена АХ, така и в група с преживян мозъчен инсулт.

Дизайн на проекта, материали и методи

Изследвахме две групи пациенти: такива с неусложнена АХ (АХ I и II стадий), без терапия или с прием на антихипертензивни медикаменти, но без постигане на оптимален контрол и болни с усложнена АХ (АХ III стадий) при засегнат таргетен орган – в конкретния случай засягането е на мозъка, като са включени случаи след преживян мозъчен инсулт.

При всички участници започнахме терапия с Egiramlon® (ramipril/amlodipine) в доза 5/5 mg, 10/5 mg или 10/10 mg. Параметрите на проследяването включваха:

- АН, измерено в лекарския кабинет
- Показатели от 24-часово амбулаторно мониториране на АН (Холтер RR)
- Параметри на артериална ригидност

Артериалната ригидност оценихме с помощта на ултразвуково изследване на каротидните артерии и специално

създадена програма за изследване на еластичните качества на съдовата стена. Оценихме следните индекси на артериална ригидност:

- Бета индекс на артериална ригидност
- Еластичен индекс налягане-стрейн – Ер
- Артериален комплайънс – АС
- Индекс на усилване/аугментация – АІ
- Локално изчислена скорост на пулсовата вълна - PWV

Проследихме 48 участници – 39 с неусложнена (група 1) АХ и 9 с усложнена (група 2). Средната възраст на участниците беше 54+/-15 години, 18 (38%) бяха жени, средната давност на АХ преди включване беше 7.4+/-6 години, като нелекувани бяха 20 (42%) от болните. Изходното АН беше 161+/-20/105+/-10 mmHg, съответно за систолните и диастолните стойности.

Използвахме следните дози Egiramlon®

- 5/5 mg – 26 болни (54%)
- 10/5 mg – 14 болни (29%)
- 10/10 mg – 8 болни (17%)

Проследихме пациентите за среден период от 2.7 месеца (от 1 до 7 месеца). Пациентите с усложнена АХ бяха по-възрастни, с по-висок индекс на телесна маса и по-често жени.

Стойностите на систолното АН бяха по-високи в тази група в сравнение с болните с неусложнена АХ, но диастолното АН не се различаваше между групите, което обуслови по-високите стойности на пулсовото АН при участниците с усложнена АХ – белег на повишена артериална ригидност и висок сърдечносъдов риск. От изследваните показатели на съдова еластичност единствено PWV се различаваше между групите (Таблица 1).

Резултати по отношение на АН в цялата изследвана група

Оценихме първо ефективността на Egiramlon® по отношение на повлияването на стойностите на АН в цялата изследвана група (Таблица 2).

САН и ДАН, измерени в лекарския кабинет, намаляват съществено в резултат на лечение с Egiramlon® (първите два реда в таблицата). Този ефект е наличен още в края на първия месец от терапията, както доказахме при първо-

Таблица 1. Изходни параметри в двете изследвани групи. Данните са представени като средна стойност и стандартно отклонение или като брой и процент

Параметър	Група 1 Неусложнена АХ (n=39)	Група 2 Усложнена АХ (n=9)	Статистическа значимост
Възраст	52+/-14	67+/-11	p=0.005
Пол – мъже/жени	28/11 (72/28%)	2/7 (22/78%)	p=0.009
ИТМ (kg/m ²)	27.9+/-3.3	30.8+/-3.5	p=0.02
Давност на АХ (години)	7+/-6	9+/-5.8	ns
Нелекувана/лекувана	17/22 (44/56%)	3/6 (33/67%)	ns
САН изходно	157+/-18	179+/-19	0.001
ДАН изходно	105+/-10	108+/-11	ns
Бета индекс изходно	8.6+/-3.7	14.4+/-9.7	ns
Ер изходно	138+/-66	241+/-137	ns
АС изходно	0.87+/-0.39	0.62+/-0.27	ns
АІ изходно	18.2+/-12.9	15.3+/-10.2	ns
PWV изходно	7.1+/-1.7	9.1+/-2.2	0.006

ИТМ – индекс на телесна маса; САН – систолно АН; ДАН – диастолно АН; Ер – еластичен индекс налягане-стрейн; АС – артериален комплайънс; АІ – индекс на усилване/аугментация; PWV – скорост на пулсовата вълна; ns – липса на статистическа значимост

Таблица 2. Сравнение на стойностите на АН, измерено в лекарския кабинет, и показатели на Холтер RR изходно и в края на периода на проследяване

Параметър	Изходно	Проследяване	Значимост (p)
САН	161+/-20	130+/-12	<0.001
ДАН	105+/-10	83+/-7	<0.001
Холтер RR САН	140+/-11	125+/-13	0.001
Холтер RR ДАН	83+/-10	75+/-10	0.005
Холтер RR САН ден	146+/-13	129+/-14	0.001
Холтер RR ДАН ден	86+/-9	77+/-10	0.003
Холтер RR САН нощ	125+/-14	115+/-13	0.019
Холтер RR ДАН нощ	74+/-10	68+/-7	0.039
Стойности над норма САН ден	59%	25%	0.01
Стойности над норма ДАН ден	49%	24%	0.025
Стойности над норма САН нощ	54%	28%	0.013
Стойности над норма ДАН нощ	60%	18%	0.001
Dipping % САН	18.9%	12.6%	ns
Dipping % ДАН	11.5%	13.7%	ns

началния анализ на резултатите ⁽⁷⁾ и се задържа стабилен до края на периода на проследяване.

Средните 24-часови, дневните и нощни стойности на САН и ДАН, отчетени от Холтер RR, също показват значително повлияване. Тук се отчита подобрене на резултатите (ефективността от лечението) в сравнение с данните от края на първия месец на лечението, когато средните нощни стойности на ДАН не са значително променени спрямо изходните.

Процентът от измерените стойности на САН и ДАН, които са над прицелните нива, намалява съществено както през ак-

тивния период, така и през нощта. Отново се наблюдава допълнително подобрене спрямо постигнатия ефект на края на първия месец от терапията. Dipping статусът (% спад на нощното АН спрямо дневното) остава непроменен.

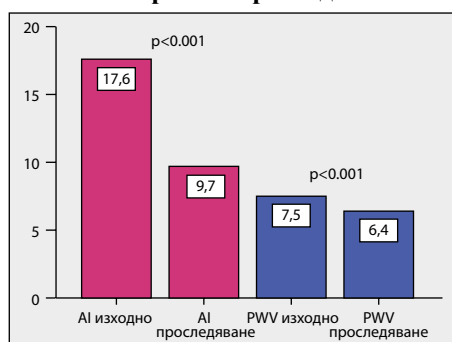
Резултати по отношение на артериална ригидност в цялата изследвана група

Всички индекси на артериална ригидност показват съществено повлияване в хода на лечението с Egiramlon®. Сравнението на стойностите на тези показатели в края на периода на проследяване спрямо изходните показва

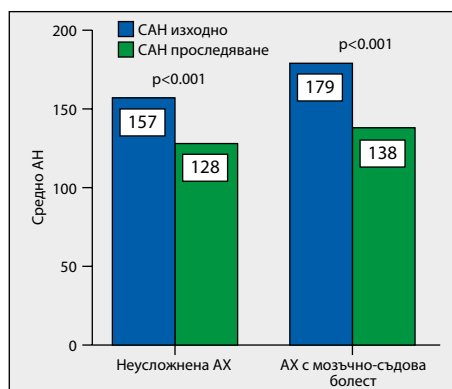
Таблица 3. Сравнение на изходните стойности на параметрите на артериална ригидност спрямо тези в края на периода на лечение с Egitamlon®

Параметър	Изходно	Проследяване	Значимост (p)
Beta index	9.7+/-5.6	7.7+/-4	0.003
Er modulus	157.3+/-87.2	115.6+/-60.7	<0.001
АС	0.82+/-0.38	1+/-0.4	<0.001
AI	17.6+/-12.6	9.7+/-11.1	<0.001
PWV	7.5+/-1.8	6.4+/-1.5	<0.001

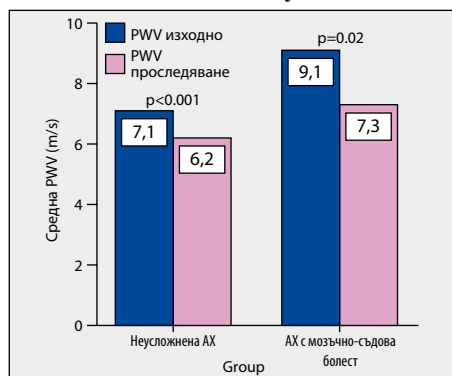
Фигура 1. Сравнение на изходните стойности на AI и PWV спрямо тези след приложение на Egitamlon® в края на проследяването



Фигура 2. Повлияване на стойностите на САН след лечение с Egitamlon® в групите с усложнена и неусложнена АХ



Фигура 3. Повлияване на стойностите на PWV след лечение с Egitamlon® в групите с усложнена и неусложнена АХ



значително подобрене на еластичните качества на стените на артериалните съдове (Таблица 3 и Фигура 2).

Посоченото подобрене в показателите на артериална ригидност (показател за сърдечносъдовия риск) настъпва рано – още на първия месец от лечението – и се задържа като ефект до края на периода на проследяване.

Анализ на резултатите по подгрупи

В края на периода на проследяване стойностите на АН се понижават съществено и в двете изследвани групи: усложнена АХ – САН от 179+/-19 до 138+/-12, ДАН от 108+/-11 до 85+/-8 mmHg (p<0.001 за двете сравнения); неусложнена АХ – САН от 157+/-18 до 128+/-12, ДАН от 105+/-10 до 83+/-7 mmHg (p<0.001 за двете сравнения) (Фигура 2).

След лечение, изходната съществена разлика между стойностите на САН в двете групи се редуцира и достига гранична статистическа значимост: усложнена АХ – 138+/-12 mmHg, неусложнена АХ – 128+/-12 mmHg. (p=0.05).

Всички параметри на артериална ригидност се повлияват положително

но в резултат на лечение с Egitamlon®, както при хипертониците с неусложнена, така и при тези с усложнена АХ.

Стойностите на PWV се понижават от 9.1+/-2.2 до 7.3+/-2.1 m/s (p=0.02) при пациентите с мозъчносъдова болест и от 7.1+/-1.6 до 6.2+/-1.3 m/s (p<0.001) в групата с неусложнена АХ (Фигура 3).

Изходните различия в стойностите на PWV, с по-високи стойности, съответно по-ригидни артерии и по-висок сърдечносъдов риск, в групата с усложнена АХ, изчезват след приложение на Egitamlon® за среден период от около три месеца – стойностите на PWV в края на периода на проследяване не се различават при лицата с усложнена и неусложнена АХ.

Проф. д-р Цветана Кътова,
д-р Яна Симова,

доц. д-р Велислава Костова

Национална кардиологична болница

Използван източник:

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehf151 www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines_arterial_hypertension-2013.pdf
- Koumaras C, Tzimou M, Stavrinou E, et al. Role of antihypertensive drugs in arterial 'de-stiffening' and central pulsatile hemodynamics. Am J Cardiovasc Drugs. 2012;12(3):143-156 <http://link.springer.com/article/10.2165/11599040-000000000-00000>
- Jankowski P, Safar M, Benetos A. Pleiotropic effects of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. Curr Pharm Des 2009; 15 (5):571-84 www.benthamscience.com/contents.php?in=5943&m=February&y=2009
- Ahimastos A., Natoli A., Lawler A. et al. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. Hypertension 2005; 45 (6):1194-9 <http://hyper.ahajournals.org/content/45/6/1194.full>
- Safar M., Jankowski P. Antihypertensive therapy and de-stiffening of the arteries. Expert Opin Pharmacother 2010; 11 (16):2625-34 <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.2010.496452>
- Law M., Morris J., Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338:b1665 www.medscape.com/viewarticle/703846
- Simova I, Katova T, Kostova V. Effects of combined antihypertensive treatment with ramipril and amlodipine on blood pressure and arterial stiffness parameters. Experimental and Clinical Cardiology 2014; 20 (1):3495-3502 www.cardiologyacademyicpress.com/?p=20475

Изводите за клиничната практика:

- Приложението на Egitamlon® понижава значително стойностите на АН, измерено в лекарския кабинет, както и на амбулаторното АН, определено чрез 24-часово мониториране с Холтер RR
- Ефектът върху стойностите на АН е бърз – съществена редуция се наблюдава още на първия месец от лечението, като в края на периода на проследяване резултатите се задържат, с данни за допълнително положително повлияване на част от параметрите, свързани основно с нощния контрол на АН
- Еластичните качества на съдовата стена (белег за субклинична органична увреда и маркер за сърдечносъ-

довия риск) показват подобрене след приложение на Egitamlon®

• Положителните резултати по отношение на АН и артериалната ригидност са изявени както при пациенти с неусложнена АХ, така и при тези с доказана клинично изявена увреда на таргетен орган, въпреки значително по-високите изходни стойности на САН и индексите на съдова ригидност във втората група

• В края на периода на проследяване, посочените изходни различия между групите (белег на повишен сърдечносъдов риск) намаляват (САН) и дори изчезват (PWV)