

КЛИНИЧНИ ПОЛЗИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА МЕДИКАМЕНТОЗНИТЕ КОМБИНАЦИИ **TELMISARTAN/AMLODIPINE (RAVENTON®)** И **AMLODIPINE/ATORVASTATIN (FLODIL®)** ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И ДИСЛИПИДЕМИЯ

Артериалната хипертония (АХ) и дислипидемиите са водещи рискови фактори за сърдечно-съдови усложнения в световен мащаб. Те често се установяват при едни и същи пациенти. Въпреки големия терапевтичен избор контролът върху АХ и дислипидемиите продължава да бъде незадоволителен и една от основните причини е непридържане на пациентите към терапията. Прилагането на медикаментозни комбинации в 1 таблетка значимо подобрява комплайнса на пациентите към лечението и съответно контрола върху артериалното налягане и липидните показатели. Едни от най-оптималните и ефективни медикаментозни комбинации са тези на telmisartan/amlodipine и amlodipine/atorvastatin.



Ст. **Найден**¹,
Н. **Рунев**¹,
С. **Озбянов**²,
П. **Макавеева**³

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. Ст. Киркович“, МУ-София

²Катедра по физиохимия, Софийски университет

³УНСС, гр. София

Артериалната хипертония (АХ) и дислипидемиите са водещи рискови фактори за сърдечно-съдови усложнения в световен мащаб: АХ засяга ~22%, а дислипидемиите ~39% от глобалната популация⁽¹⁻⁵⁾. Тези две заболявания често се установяват при едни и същи пациенти. Проучването i-SEARCH установи пригружаваща дислипидемия при всеки втори пациент с АХ, а проучването NHANES IV показва, че при двама от всеки трима пациенти с АХ и дислипидемия тези заболявания са неконтролирани^(4,6).

Терапевтичните стратегии при пациентите с АХ и дислипидемия целят не само понижаване на стойностите на АН и липидните показатели, но и намаляване на сърдечно-съдовия риск^(1,2,7). Според последните препоръки на Европейското кардиологично дружество за

лечение на АХ от 2018 г. при преобладаващата част от хипертониците следва да се започне терапия с комбинация в 1 таблетка, включваща инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-и) или ангиотезин II рецепторен блокер (АРБ) с калциев антагонист (КА) или тиазиден/тиазидоподобен диуретик⁽¹⁾. При пациентите с пригружаваща дислипидемия прилагането на комбинация в една таблетка, включваща антихипертензивен медикамент и статин е предпоставка за по-добро придръжане към терапията и по-добри клинични резултати⁽⁸⁻¹¹⁾. Сред най-ефективните комбинации за лечение на АХ и дислипидемия са тези, включващи telmisartan/amlodipine (например Raventon®) и amlodipine/atorvastatin (Flodil®)^(1,2,12).

Telmisartan е АРБ с най-силен афинитет към ангиотензин II му1 рецеп-

тора, най-дълъг плазмен полуживот, най-голяма продължителност на действие (24 ч.), най-висока липофилност и най-голямо тъканно разпределение^(1,3,13). Този АРБ има най-ниска степен на бъбречна екскреция (~1%) и не изисква редукция на дозата дори при по-напреднало бъбречно увреждане^(1,7). В допълнение, telmisartan стимулира PPARγ рецепторите, което води до положителни метаболитни ефекти: понижаване на кръвната глюкоза и триглицеридите, и подобряване на инсулиновата чувствителност^(1,7). Резултатите от най-голямото проучване с АРБ – ONTARGET, показаха, че telmisartan 80 mg е поне толкова ефикасен за контрол на АХ и сърдечно-съдовия риск, колкото и ramipril 10 mg (наложил се като „златен стандарт“ за АСЕ-инхибиция, след оповестяване на резултатите от проучването

Ключови думи:

артериална хипертония, дислипидемия, telmisartan, amlodipine, atorvastatin

НОРЕ) при пациенти с висок сърдечно-съдов риск^[1,7]. В същото проучване telmisartan е показал по-добра поносимост и по-ниска честота на нежелани лекарствени реакции от ramipril^[1,7]. В проучванията Prisma I и II се доказа, че с telmisartan се постига по-ефективен контрол върху АН в сравнение с ramipril при неконтролирани хипертоници, които са били на лечение с други медикаменти до този момент^[1,7,16].

Amlodipine е дихидропиридинов КА от трето поколение, притежаващ 24 ч. антихипертензивен ефект^[1,5,7]. Той намалява значимо вариабилитета на АН, благоприятства регресиата на някои хипертония-медирувани органични увреждания (например левокамерна хипертрофия и микроалбуминурия), намалява честотата на инсултите и инфарктите по-ефективно от други антихипертензивни средства и е метаболитно неутрален^[1,5,7]. Тези качества на amlodipine го правят предпочитан пред други представители на КА при необходимост от комбинирано антихипертензивно лечение^[1,5,7].

Atorvastatin е сред най-често прилаганите в ежедневната клинична практика статини, с доказани ползи в големи многоцентрови, рандомизирани клинични проучвания^[2,15-18]. Atorvastatin в доза 10 mg/ден може да понижи LDL-холестерола с 39% и триглицеридите с 19%, а в дози 40 и 80 mg редуцира LDL-холестерола съответно с 50 и 60%, и триглицеридите – с 29 и 37%^[2,19-22]. Още повече, този статин има доказани ползи в целия континуум на сърдечно-съдовия риск^[4,14-16]. Приложен за първична или вторична профилактика, atorvastatin намалява общата смъртност, както и честотата на фатални и нефатални атеротромботични

съдови усложнения при пациенти с нисък, умерен, висок и много висок сърдечно-съдов риск^[2,12]. Анализът на данни от клинични и постмаркетингови проучвания показват, че при необходимост от лечение със статин във висока доза, atorvastatin има най-балансирано съотношение клинични ползи/риск от нежелани лекарствени реакции^[4,12-18]. Сходните фармакокинетични и фармакодинамични свойства на atorvastatin и amlodipine, както и доказаните ползи по отношение на редуциране на сърдечно-съдовия риск, правят комбинирането на тези два медикамента в една таблетка възможно и дори рационално^[13-15].

При пациенти с АХ и дислипидемия, при които е необходимо приложение на amlodipine 10 mg, разделянето на дозата на КА в две отделни комбинации, например telmisartan/amlodipine (Raventon®) и amlodipine/atorvastatin (Flodil®) допълнително намалява риска от нежелани лекарствени реакции от КА (претибиален оток, флъш и др.).

В заключение, комбинациите в една таблетка, включващи telmisartan/amlodipine и amlodipine/atorvastatin са високоефективни за постигане на прицелните стойности на АН и LDL-х, добре толерирани от пациентите и безопасни в комплексния терапевтичен подход, насочен преди всичко към понижаване на сърдечно-съдовия риск. ■

Книгопис:

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
- Mach F, Baigent B, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badieris L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020; 41:111–88.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696–05.

- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(8): 824–835.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
- Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the Poly-pill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2020: 190.
- Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010;24(5):336–44.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11: 221–30.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338: 2376.
- Chapman R, Benner J, Petrilla A, Tierce J, Collins S, Battlemann D, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–52. doi: 10.1001/archinte.165.10.1147.
- Devabhaktuni M, Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 377–87.
- Zeng R, Wang M, Zhang L. Is Time an Important Problem in Management of Hypertension and Hypercholesterolemia by Using an Amlodipine-Atorvastatin Single Pill Combination? *Med Sci Monit* 2016; 22: 2648–55. doi: 10.12659/MSM.896843.
- Flack J, Victor R, Watson K, Ferdinand K, Saunders E, Tarasenko L, et al. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 35–45.
- Blank R, La Salle J, Reeves R, Maroni J, Tarasenko L, Sun F. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 264–73.
- Koskinas KC, Siontis CM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:1172–80.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
- Mason R. A rationale for combined therapy with a calcium channel blocker and a statin: evaluation of basic and clinical evidence. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 489–501.
- Hobbs F, Gensini G, Mancini G, Manolis A, Bauer B, Böhrer S, 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; 16: 242–50.
- Deedwania P, Shepherd J, Breazna A, DeMicco D. Effect of high-dose atorvastatin on the cardiovascular risk associated with individual components of metabolic syndrome: a subanalysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; 18: 56–63. doi: 10.1111/dom.12581.
- Preston R, Sun F, Tarasenko L. Safety and tolerability of co-administered amlodipine and atorvastatin in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia in the Respond study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 92–3.
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, 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; 361(9364):1149–58.
- Naydenov S, Runev N, Manov E, Torbova-Gigova S. Efficacy and Safety of a Single-Pill Combination of Atorvastatin/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension and Dyslipidemia. *Acta Clin Croat* 2018; 57:464–472.