

ЕФЕКТИВНОСТ НА КОМБИНАЦИЯТА LISINOPRIL/AMLODIPINE ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕКОНТРОЛИРАНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И УМЕРЕН ДО МНОГО ВИСОК СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

Н. НАЙДЕНОВА¹, Ст. НАЙДЕНОВ², Н. РУНЕВ² И Е. МАНОВ²

¹УМБАЛ „Св. Екатерина“, Медицински университет – София

²Катедра по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. Ст. Киркович“, Медицински университет – София

EFFICACY OF THE COMBINATION LISINOPRIL/AMLODIPINE IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION AND MODERATE TO VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

N. NAYDENOVA¹, St. NAYDENOV², N. RUNEV² AND E. MANOV²

¹UMHAT “St. Ekaterina”, Medical University – Sofia

²Department of Internal Diseases “Prof. St. Kirkovich”, Medical University – Sofia

Резюме. Цел. Да се анализират антихипертензивната ефективност и профилът на безопасност на комбинацията в една таблетка lisinopril/amlodipine при пациенти с неконтролирана артериална хипертония (АХ) и умерен до много висок сърдечно-съдов риск. **Материал и методи.** Проспективно проследяване сред доболнични кардиолози, включващо 469 пациенти с неконтролирана АХ, средна възраст на анализиранията популация 63,3 год. При пациентите е назначено лечение с комбинацията в една таблетка lisinopril/amlodipine в един от четирите дозови режима: 10/5, 20/5, 20/10 или 2 x 20/5 mg на ден. Периодът на проследяване е 90 дни и включва 4 клинични визити. **Резултати.** За периода на проследяването артериалното налягане (АН) е понижено средно от 153,1/94,7 до 130,1/79,5 mm Hg. На четвъртата визита прицелни стойности на АН < 140/90 mm Hg (< 140/85 mm Hg за диабетици) са измерени при 355 (75,7%), а нежелани лекарствени реакции са регистрирани при 27 (6,0%) пациенти. **Заключение.** Комбинацията в една таблетка lisinopril/amlodipine е високоэффективна и добре толерирана от пациенти с неконтролирана АХ и умерен до много висок сърдечно-съдов риск.

Ключови думи: неконтролирана хипертония, лизиноприл, амлодипин, ефективност, безопасност

Abstract. Aim: To analyze the antihypertensive efficacy and safety profile of the single-pill combination of lisinopril/amlodipine in patients with uncontrolled hypertension (HTN) and moderate to very high cardiovascular risk. **Material and methods:** A prospective observation among Bulgarian pre-hospital cardiologists, including 469 uncontrolled hypertensive patients, mean age 63.3 years. A single-pill combination of lisinopril/amlodipine was administered to all patients in one of the following doses: 10/5, 20/5, 20/10 or 2x20/5 mg per day. The follow-up period was 90 days and included 4 clinical visits. **Results:** For the study period the blood pressure was reduced from baseline mean values 153.1/94.7 to 130.1/79.5 mm Hg at visit 4. At the final visit target blood pressure values < 140/90 mm Hg (<140/85 mm Hg for diabetics) were achieved by 355 (75.7%) and adverse effects were registered in 27 patients (6.0%). **Conclusion:** The single-pill combination of lisinopril/amlodipine is highly effective and well-tolerated by patients with uncontrolled HTN and moderate to very high cardiovascular risk.

Key words: uncontrolled hypertension, lisinopril, amlodipine, efficacy, safety

ВЪВЕДЕНИЕ

Артериалната хипертония (АХ) е най-често срещаното сърдечно-съдово заболяване в световен мащаб и важен рисков

фактор (РФ) за други сърдечно-съдови и не-сърдечни заболявания и усложнения: миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, мозъчен инсулт, хро-

нично бъбречно увреждане и др. [1-9]. Около 22% от световната популация и 30-45% от населението на Европа е с данни за АХ [8]. Резултатите от големи международни епидемиологични проучвания показват, че всяка година около 8 млн. хипертоници умират, а други ~60 млн. се инвалидизират поради непровеждане или неефективно антихипертензивно лечение [8-11].

Независимо от широкия терапевтичен избор, включващ 5 основни класа медикаменти с голям брой представители, въведени в клиничната практика, контролът върху АХ продължава да бъде незадоволителен [1, 3, 8]. Дори и в държавите с развито здравеопазване, малко повече от половината хипертоници успяват да постигнат и поддържат артериалното налягане (АН) в границите на прицелните стойности [6, 8-12]. Голяма част от хипертониците се нуждаят от комбинирано лечение, включващо поне 2 медикамента от различни класове, за да постигнат прицелните стойности на АН. Данни от клинични проучвания показват, че монотерапията е ефективна при не повече от 1/3 от пациентите [1-8, 13].

Методичните ръководства на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония препоръчват при необходимост от комбинирано лечение да се прилагат медикаментозни комбинации в една таблетка [6, 8, 14]. Този подход намалява броя на приеманите таблетки и риска от нежелани лекарствени реакции поради обичайно по-ниските дози на активните субстанции, подобрява придържането към терапията и 24-часовия антихипертензивен контрол, а често е свързан и с по-ниски финансови разходи за пациентите [15-17]. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-и) и калциевите антагонисти (КА) са сред предпочитаните антихипертензивни комбинации в една таблетка, но данните за ефективността им в реалната клинична практика засега са сравнително ограничени [6-8, 18, 19]. Това ни даде основания да оценим в амбулаторни условия ефективността и профила на безопасност на lisinopril (АСЕ-и) + amlodipine (КА), приложени като комбинация в 1 таблетка при пациенти с неконтролирана АХ и умерен до много висок сърдечно-съдов риск.

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се анализират антихипертензивната ефективност и профилът на безопасност на комбинацията lisinopril/amlodipine в една таблетка в различни дозови режими при пациенти с неконтролирана АХ и умерен до много висок сърдечно-съдов риск.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проспективно проследяване, проведено за периода януари-май 2015 г. сред кардиолози от доболничната помощ. Включени са последователно 469 пациенти с АХ от 32 населени места в България, от тях – 226 (48,2%) мъже и 243 жени (51,8%). Средната възраст на анализиранията от нас група е $63,3 \pm 11,4$ (44-87) год. – $60,4 \pm 12,0$ год. за мъжете и $66,0 \pm 10,2$ год., за жените, $p < 0,0001$.

Включващи критерии: 1. Пациенти с неконтролирана есенциална хипертония, дефинирана като стойности на систолното налягане (САН) ≥ 140 и/или диастолното (ДАН) налягане ≥ 90 mm Hg (> 85 mm Hg за диабетици) на фона на комбинирана антихипертензивна терапия с поне 2 медикамента от различни класове; 2. Възраст на пациентите ≥ 18 год.; 3. Умерен до много висок сърдечно-съдов риск, оценен съгласно актуалните препоръки на Европейското кардиологично дружество [1, 8]; 4. Подписано информирано съгласие за участие в проучването; 5. Възможност за проследяване на пациентите за периода на проучването.

Изключващи критерии: 1. Симптоматична АХ; 2. Постигнати прицелни стойности на АН от провежданото медикаментозно лечение до момента; 3. Бременни жени или жени, планиращи бременност в периода на проучването; 4. Невъзможност за проследяване на пациента след включване в проучването, независимо от причините; 5. Нежелани лекарствени реакции при предходно лечение с lisinopril и/или amlodipine – самостоятелно или в комбинация. 6. Съпътстващи клинични състояния и заболявания, при които са налице противопоказания за лечение с АСЕ-и и/или КА.

Проучването включва 4 клинични визити:

- Визита 1 (за включване в проучването): Снемане на анамнеза (демографски и антропометрични показатели, придружа-

ващи рискови фактори и заболявания, провеждано до момента медикаментозно лечение по повод на наличните сърдечно-съдови заболявания); основен физикален преглед с акцент върху сърдечно-съдовата система и офисно измерване на АН; преглед на наличната медицинска документация; електрокардиограма; преценка на включващите и изключващите критерии; 24 ч холтер-АН мониториране за потвържаване на липсата на ефективен контрол върху АН. Данните от визита 1 и последващите визити са попълнени от лекуващия лекар в създаден за целите на проучването формуляр.

- Визита 2 (24 ч след включване в проучването): основен физикален преглед на сърдечно-съдовата система с офисно измерване на АН и отчитане на резултатите от 24 ч холтер-АН мониториране; оценка на сърдечно-съдовия риск. Индивидуална преценка на терапевтичния подход за всеки включен пациент с назначаване на комбинацията lisinopril/amlodipine в един от четирите дозови режима: 10/5, 20/5, 20/10 или 2 x 20/5 mg/ден.

- Визита 3 (на 30-40-и ден): Анамнеза за оплаквания и клинични състояния/заболявания, възникнали след включване в проучването; физикален преглед с акцент върху сърдечно-съдовата система, офисно измерване на АН; Преценка за възникнали нежелани лекарствени реакции в резултат на провежданото лечение с lisinopril/amlodipine; Отчитане на стойностите на АН, измервани в домашни условия в продължение на 3 дни преди клиничната визита.

- Визита 4 (на 90-и ден): Анамнеза за оплаквания и клинични състояния/заболявания, възникнали след визита 3; физикален преглед с акцент върху сърдечно-съдовата система, офисно измерване на АН; преценка за възникнали нежелани лекарствени реакции вследствие на лечението с lisinopril/amlodipine; Отчитане на стойностите на АН, измервани в домашни условия в продължение на 3 дни преди клиничната визита; оценка на сърдечно-съдовия риск.

Измерването на АН по време на клиничните визити е осъществено чрез предварително калибриран анероиден сфигмоманометър. Спазени са актуалните препоръки на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония за измерване на АН [8]: след поне 5-минутен

покой в седнало положение на брахиалната артерия на недоминантната ръка. Взета е средната стойност от 2 последователни измервания, направени през интервал от 1 мин с пълно отпускане на маншета между тях.

Пациентите, включени в проучването, са предварително обучени да измерват правилно АН у дома съгласно препоръките на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония [8]. Налягането е измервано двукратно сутрин между 07.00 и 08.00 ч. Взета е средната стойност от двете измервания.

В зависимост от стойностите на АН от офисното измерване на клинични визити 3 и 4 е извършена преценка от лекуващия лекар за продължаване на дозовия режим или за коригиране на дозата на lisinopril/amlodipine при всеки пациент индивидуално. Останалите медикаменти при пациентите са продължени без промяна с изключение на лечение с други АСЕ-и и/или КА, които са преустановени при включване на пациентите в проучването (последен прием в деня на визита 1).

Статистически анализ

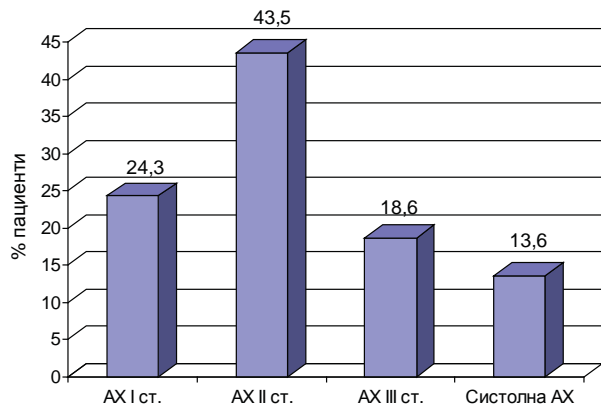
Статистическата обработка на данните е осъществена със статистическата програма SPSS, версия 19.0. Качествените променливи са представени като брой и процент, а количествените – като минимална, максимална и средна стойност \pm стандартно отклонение. Разпределението на количествените данни е оценено чрез Shapiro-Wilk тест и Z-стойност. За сравнение на качествени променливи са използвани независим χ^2 -тест и тест на Fisher. За сравнение на параметрични променливи са използвани T-тест за независими извадки и ANOVA, а на непараметрични променливи – Mann Whitney U тест и Kruskal-Wallis тест. Разликите между анализираните групи се приемат за статистически достоверни при $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Средната давност на АХ при пациентите, включени в проучването, е $11,3 \pm 8,7$ (от 1 до 32) год. – 9,5 год. за мъжете и 12,9 год. за жените, $p < 0,0001$.

Фиг. 1 представя степента на АХ при включване на пациентите в проучването, определена съгласно класификацията на

Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония [8].



Фиг. 1. Степен на АХ при пациентите, включени в проучването, $p = 0,001$ (p мъже/жени = N.S.)

Честотата на придружаващите сърдечно-съдови рискови фактори (РФ) и заболявания сред анализирания от нас група е, както следва:

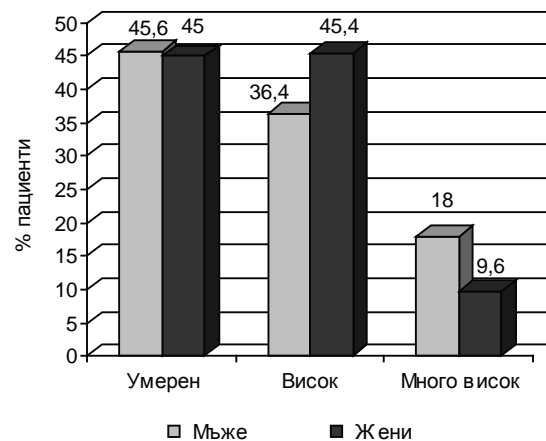
- Възраст – 323 (68,9%), мъже – 159 от 226 (70,4%), жени – 164 от 243 (67,5%), p мъже/жени = N.S.;
- Дислипидемия – 302 (64,4%), мъже – 149 от 226 (65,9%), жени – 153 от 243 (62,96%), p мъже/жени = N.S.;
- Фамилна предиспозиция – 290 (61,8%), мъже – 133 от 226 (58,8%), жени – 157 от 243 (64,6%), p мъже/жени = N.S.;
- Наднормено тегло – 286 (60,9%), мъже – 134 от 226 (59,3%), жени – 152 от 243 (62,6%), p мъже/жени = N.S. Средният индекс на телесна маса за цялата група е $28,7 \pm 4,4$ (16-42) kg/m^2 , p мъже/жени = N.S.;
- Тютюнопушене – 174 (37,1%), мъже – 121 от 226 (53,5%), жени – 53 от 243 (21,8%), p мъже/жени $< 0,0001$;
- Захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) – 149 (31,8%), мъже – 58 от 226 (25,7%), жени – 91 от 243 (37,5%), p мъже/жени = 0,02;
- Ишемична болест на сърцето – 64 (13,6%), мъже – 33 (14,6%), жени – 31 (12,4%), p мъже/жени = N.S. Данни за преживян инфаркт се установиха при 22 от 469 (4,7%), от тях 14 мъже (6,2%) и 8 жени (3,3%), $p = 0,03$;
- Мозъчносъдова болест – 58 (12,4%), мъже – 19 (8,4%), жени 39 (16,0%), $p < 0,0001$. Данни за преживян мозъчен инсулт се установиха при 26 от 469 пациенти (5,5%) – 7 мъже (3,1%) и 19 жени (7,8%), $p = 0,01$;

- Хронично бъбречно увреждане, дефинирано като скорост на гломерулна филтрация, изчислена по MDRD формулата $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ и/или микроалбуминурия/макроалбуминурия – 74 (15,8%), мъже – 32 (14,2%), жени – 42 (17,3%), $p = \text{N.S.}$

Средният брой на придружаващите РФ при анализирания група пациенти е $2,8 \pm 1,3$ (0-6), p мъже/жени = N.S.

Средният сърдечно-съдов риск, оценен по SCORE скалата при асимптомни пациенти с АХ и други придружаващи РФ, но без преживени сърдечно-съдови инциденти, е $11,9 \pm 4,7$ (2-43)%: $14,6 \pm 5,3\%$ за мъжете и $8,2 \pm 3,8\%$ за жените, $p < 0,0001$.

На фиг. 2 са представени разпространението и тежестта на сърдечно-съдовия риск при мъжете и жените, оценен според препоръките на Европейското кардиологично дружество при включването им в проучването [8].



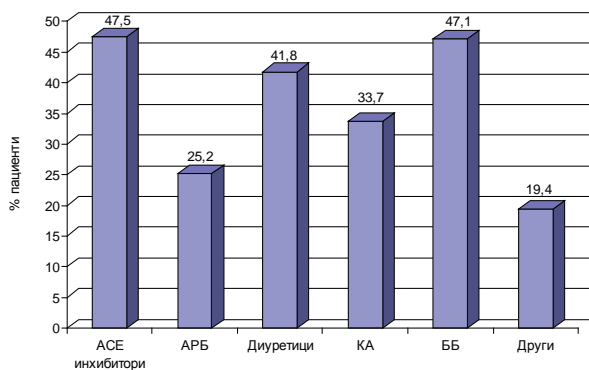
p мъже/жени = 0,04 за групата с висок риск; p мъже/жени $< 0,0001$ за групата с много висок риск

Фиг. 2. Сърдечно-съдов риск при мъжете и жените, оценен при включването им в проучването

Средният брой таблетки, приемани от пациентите за лечение на АХ преди включване в проучването, е $3,6 \pm 1,2$ (2-9) – $3,2 \pm 1,4$ за мъжете и $3,8 \pm 1,6$ за жените, $p = 0,002$.

Фиг. 3 представя провежданото лечение с различни класове антихипертензивни медикаменти (свободни комбинации или комбинации в една таблетка) до включване на пациентите в проучването.

На фиг. 4 са представени данните за назначения дозов режим на lisinopril/amlodipine на пациентите, включени в проучването, при всяка от клиничните визити.



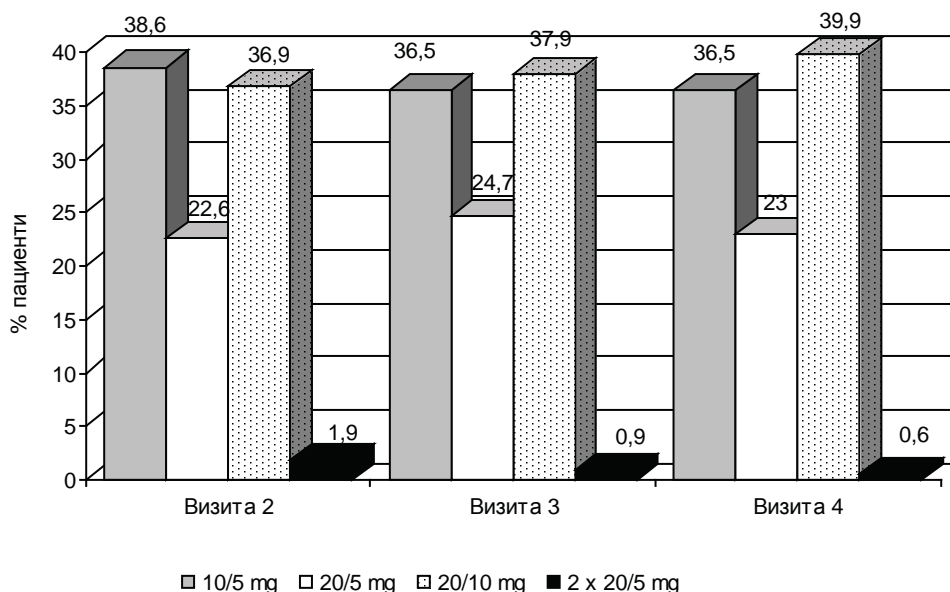
$p < 0,05$ за АРБ, КА и други антихипертензивни медикаменти спрямо АСЕ-и, ББ и диуретици; $p < 0,05$ за диуретици спрямо АСЕ-и и ББ; $p = N.S.$ за АСЕ-и спрямо ББ; p мъже/жени = $N.S.$; АРБ – ангиотензин II-рецепторни блокери, ББ – бета-блокери

Фиг. 3. Провеждано лечение с различни антихипертензивни класове до включване на пациентите в проучването

В табл. 1 са представени средните стойности на АН при офисното измерване на визити 2, 3 и 4, измерването на АН у дома и данните за средно систолно и диастолно АН от 24-часово холтер-мониторирание на АН между визита 1 и 2.

Средната стойност на офисното АН на визита 2 при пациентите, при които е назначена комбинацията lisinopril/amlodipine 10/5 mg е $148,6 \pm 13,8/95,8 \pm 10,8$ mm Hg, 20/5 mg – $153,6 \pm 12,5/91,7 \pm 11,4$ mm Hg, 20/10 mg – $157,7 \pm 16,8/95,9 \pm 12,2$ mm Hg, 2 x 20/5 mg – $170,4 \pm 15,2/95,0 \pm 6,5$ mm Hg.

Средната стойност на офисното АН на визита 4 при пациентите, при които е назначена комбинацията lisinopril/amlodipine 10/5 mg е $128,2 \pm 18,7/78,4 \pm 5,6$ mm Hg, за група-



$p = N.S.$ за дозовите режими между отделните визити; p мъже/жени = $N.S.$

Фиг. 4. Дозов режим на lisinopril/amlodipine на пациентите, включени в проучването, при всяка от клиничните визити

Таблица 1. Стойности на артериалното налягане (в mm Hg) при анализиранията група пациенти

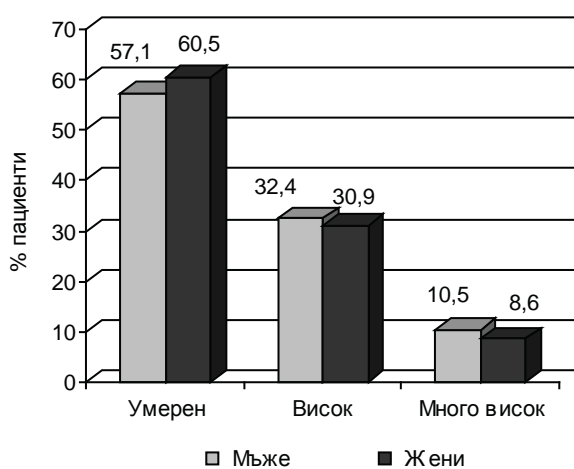
Офисно измерване	Визита 2	Визита 3	Визита 4	p
САН	$153,1 \pm 16,9$	$132,5 \pm 13,2$	$130,1 \pm 27,3$	$< 0,0001$
ДАН	$94,7 \pm 26,9$	$82,2 \pm 8,1$	$79,5 \pm 6,6$	0.02
24 ч. холтер-мониторирание на АН				
САН	$148,3 \pm 15,7$			
ДАН	$96,2 \pm 11,4$			
Измерване на АН у дома				
САН		$131,3 \pm 11,8$	$130,4 \pm 32,9$	$N.S.$
ДАН		$81,6 \pm 8,7$	$78,9 \pm 6,7$	$N.S.$

p мъже/жени = $N.S.$

та, лекувана с 20/5 mg – $133,6 \pm 11,0/81,3 \pm 6,3$ mm Hg, при лекуваните с 20/10 mg – $129,9 \pm 10,9/79,2 \pm 8,1$ mm Hg, а за приемалите 2 x 20/5 mg – съответно $138,6 \pm 14,6/83,8 \pm 9,2$ mm Hg, $p < 0,0001$.

В края на периода на проследяването 355 пациенти (75,7%), включени в проучването, са постигнали прицелни стойности на АН < 140/90 mm Hg (< 140/85 mm Hg за пациентите със ЗД): 116 (67,8%) от лекуваните с lisinopril/amlodipine 10/5 mg ($n = 171$), 83 (76,9%) от лекуваните с 20/5 mg ($n = 108$) и 156 (83,4%) от лекуваните с 20/10 mm Hg ($n = 187$), $p < 0,0001$ (не са представени данни за дозовия режим 2 x 20/5 mg поради малкия брой на пациентите).

Средният сърдечно-съдов риск по SCORE скалата, оценен на визита 4, е $6,5 \pm 3,3$ (1-27)%: $9,2 \pm 3,7\%$ за мъжете и $4,6 \pm 3,8\%$ за жените, $p < 0,0001$. Фиг. 5 представя съотношението на сърдечно-съдовия риск при мъжете и жените (без и със преживян сърдечно-съдов инцидент), оценен на визита 4.



Фиг. 5. Сравнение на сърдечно-съдовия риск при мъжете и жените, оценен на визита 4; p мъже/жени = N.S.

Нежелани лекарствени реакции от провежданото лечение са регистрирани при 39 (8,3%) пациенти на визита 3: 9 мъже (4,5%) и 30 жени (13,0%), $p = 0,02$. На визита 4 нежелани лекарствени реакции са регистрирани при 27 пациенти (6,0%) – 10 мъже (4,5%) и 17 жени (8,0%), $p = N.S.$ Нежеланите лекарствени реакции са били леко проявени и не са довели до преустановяване на лечението с комбинацията lisinopril/amlodipine. Те включват леко изразени претибиални отоци,

преходен лицев флъш, суха кашлица, както и преходно главоболие.

ОБСЪЖДАНЕ

Чрез проведеното проспективно проследяване анализирахме антихипертензивната ефективност и профила на безопасност на комбинацията в една таблетка lisinopril и amlodipine, приложена в 4 дозови режима при пациенти с неконтролирана АХ и умерен до много висок сърдечно-съдов риск. Пациентите, включени в проучването, са от реалната амбулаторна клинична практика, с които се срещат голяма част от общопрактикуващите лекари и кардиолози от доболничната помощ в световен мащаб. Главните причини да анализираме посочената комбинация са следните: 1. Lisinopril и Amlodipine са сред най-изписваните АСЕ-и и КА [14, 18-21]. 2. И двата медикамента, приложени като монотерапия, са доказали антихипертензивните си и кардиопротективни качества в големи рандомизирани проучвания: GISSI-3, ELUCID, LAURA с lisinopril; CAMELOT, PRAISE, PREVENT, ASCOT и др. с amlodipine [6, 8, 20-27]. 3. Публикуваните данни за ефекта от комбинирането на двата медикамента в една таблетка са оскъдни: литературната справка установи 1 проспективно проучване (HAMLET) с тази комбинация [1, 8, 14]. Броят на пациентите в това проучване е значително по-малък ($n = 195$) от нашия ($n = 469$). В него е анализиран само един дозов режим – 10/5 mg, а средната възраст на изследваната популация е $48,6 \pm 10,0$ год. спрямо $63,3 \pm 11,4$ за пациентите в нашето проучване [14]. По-мощабен е ретроспективният анализ, проведен от унгарски лекари при 1188 пациенти, лекувани с комбинацията lisinopril/amlodipine [18]. Средната възраст е сравнима с тази при нашите пациенти – 61,4 год. Поради липсата на предварителен протокол, който да бъде съблюдаван от лекарите, проследявали пациентите, резултатите от този анализ трябва да се интерпретират внимателно.

Важно предимство на нашето проучване пред HAMLET и ретроспективния анализ с комбинацията lisinopril/amlodipine е оценката на ефекта от проведеното лечение върху сърдечно-съдовия риск. Методичните ръ-

ководства на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония подчертават, че основна цел на лечението на пациентите с АХ трябва да бъде намаляване на сърдечно-съдовия риск [8]. Той се определя не само от повишеното АН, но също и от придружаващите РФ, субклиничното или клинично изявено увреждане на прицелните органи. При повече от половината пациенти в анализирания от нас популация рискът е висок или много висок. Най-чести съпътстващи коригиреми РФ са дислипидемията и наднорменото тегло/затлъстяване (съответно при 64,4 и 60,5% от болните). Тяхното разпространение е сравнимо с установеното в многоцентрови международни епидемиологични проучвания [4, 8, 9]. Трети по честота коригиреми РФ в нашето проучване е тютюнопушенето (37,1%) – той се установява в много по-висок процент спрямо публикуваните от други автори данни [1-4, 8]. Честотата на ЗД тип 2 сред нашите пациенти (31,8%) е сравнима с тази в ретроспективния анализ, проведен от унгарски автори при пациенти, лекувани с комбинацията lisinopril/amlodipine (38%), но статистически значимо по-висока от установената в много други епидемиологични проучвания при хипертоници (10-25%) [3, 8, 18]. По-високата честота на РФ тютюнопушене и ЗД тип 2 сред нашите пациенти биха могли да се обяснят с включващите критерии за проучването – умерен до много висок сърдечно-съдов риск. Голяма част от проучванията, анализиращи честотата на РФ, не определят степен на риска като включващ критерий [13-25].

Лечението с комбинацията lisinopril/amlodipine доведе до понижаване на САН средно с 23 mm Hg и на ДАН с 15,2 mm Hg. В проучването HAMLET понижаването е с 20,1 и 13,6 mm Hg, а в ретроспективния анализ – с 30 и 14,5 mm Hg за САН и ДАН съответно [18]. Дори и най-ниската анализирана от нас доза 10/5 mg, постигна прицелни стойности на АН при > 65% от пациентите в края на периода на проследяването, като този процент достига до 84,4% при лекуваните с доза 20/10 mg. В ретроспективния анализ, обсъден по-горе, авторите приемат като критерий за ефективност понижаване на

САН < 140 mm Hg: 86% от лекуваните и 91% от нелекуваните хипертоници са постигнали прицелните стойности на САН [18]. Нашите резултати и резултатите на другите авторски колективи са важни предвид средното ниво на контрол върху АХ при лекуваните хипертоници в световен мащаб [1-3, 8]. Антихипертензивната ефективност на комбинацията lisinopril/amlodipine е сравнима с други комбинации на ACE-и и amlodipine, доказани в големи рандомизирани проучвания [22-25]. През 2016 г. Simonyi и сътр. провеждат клинично проучване при 5707 пациенти на средна възраст 63,1 год. с лека до умерена неусложнена АХ, лекувани с комбинацията в една таблетка ramipril+amlodipine в различни дозови режими. След 6-месечно проследяване САН е понижено средно с 27,1, а ДАН с 12,1 mm Hg: прицелно налягане < 140/90 mm Hg са постигнали 74% от пациентите [23]. В проучването ASCOT-BPLA при лекуваните с комбинацията perindopril 4-8 mg + amlodipine 5-10 mg (n = 9639) САН и ДАН са понижени средно с 28,6 и 23,7 mm Hg съответно [24].

Лечението с комбинацията lisinopril/amlodipine в нашето проследяване доведе до съществено понижаване на сърдечно-съдовия риск, оценен на SCORE скалата с 45.4%, реализирано основно сред асимптомните хипертоници с придружаващи РФ, но без сърдечно-съдови и несърдечни усложнения. То е резултат преди всичко от понижаване на САН – важен критерий за определяне на риска по SCORE скалата.

Наблюдаваните от нас странични ефекти са сравними като честота на възникване с описаните в други клинични проучвания с комбинация от ACE-и (различни представители) и КА (най-често amlodipine) [18-25]. Страничните ефекти бяха преходни (с изключение на претибиалния оток), леко проявени и добре толерирани.

Като основно ограничение на проведеното от нас проучване бихме посочили липсата на контролни групи пациенти, лекувани с монотерапия и/или свободна комбинация на lisinopril и amlodipine, и/или друга комбинация на ACE-и и КА в една таблетка. Поради тази причина сравняваме нашите резултати с публикувани данни от други проучвания, анализиращи комбинация от

АСЕ-и с КА. В допълнение, необходимо е дългосрочно проследяване на нашите пациенти, за да бъде оценен ефектът на комбинацията lisinopril/amlodipine върху общата и сърдечно-съдовата смъртност, както и върху честотата на възникване на различни сърдечно-съдови инциденти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинацията lisinopril/amlodipine в наличното си дозово разнообразие е високоефективна за постигане на прицелните стойности на АН и намаляване на сърдечно-съдовия риск, добре толерирана и безопасна при пациенти с АХ и умерен до много висок сърдечно-съдов риск.

Библиография

1. Кръстев Б. Артериална хипертония в контекста на сърдечно-съдовия риск. Medinfo, 2015, 1, 2-8.
2. Найденов Ст. Есенциална хипертония. Medinfo, 2009, 11, 77-82.
3. Найденов Ст, Торбова Св, Николов Ф и др. Характеристика и контрол на артериалната хипертония и някои придружаващи рискови фактори в българска градска популация. ССЗ, 2012, 43(2), 16-23.
4. Найденов Ст. Тенденции във вторичната профилактика на сърдечно-съдовия риск. Health.bg, 2012, 8, 10-16.
5. Найденов Ст, Донова Т. Таргетни органи увреждания при артериална хипертония и избор на лечение, Наука Кардиология, 2010, 1, 35-40.
6. Найденов Ст. Комбинирана антихипертензивна терапия, Medinfo, 2015, 5, 60-8.
7. Найденов С, Рунев Н, Манов Е и др. Ефективност и поносимост на Triplixam® при пациенти с трудно контролирана артериална хипертония в България. Българска кардиология, 2015, 21(3), 45-51.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 201, 34, 2159-2219.
9. Milanova M, Naydenov S, Runev N et al. Impact of some modifiable cardiovascular risk factors on the early prognosis after acute myocardial infarction. Acta Medica Mediterranea, 2017, 33, 821-25.
10. Naydenov S, Torbova Sv, Nikolov F et al. Abdominal obesity, arterial hypertension and diabetes mellitus in Bulgarian urban population. Bulgarian Journal of Cardiology, 2013, 2(1), 15-24.
11. Manov E, Shabani R, Naydenov S et al. Effects of Aliskiren on blood pressure and myocardial function, assessed by global longitudinal strain in patients with arterial hypertension and diastolic dysfunction. Folia medica, 2012, 54(3), 30-5.
12. Vitlyanova K, Naidenov St, Runev N et al. Effects of the angiotensin receptor blocker Valsartan (Valsacor®) on arterial pressure, indices of myocardial diastolic function and global longitudinal strain in patients with uncontrolled arterial hypertension. Vnitr Lek, 2013, 59(12), 1124-8.
13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med, 2007, 120, 713-9.
14. Páll D, Katona E, Juhász M et al. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents. Orv Hetil, 2006, 147(32), 1505-11.
15. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Arch Intern Med, 2004, 164, 722-32.
16. Mollaoglu M, Solmaz G, Mollaoglu M. Adherence to therapy and quality of life in hypertensive patients. Acta Clin Croat, 2015, 54, 438-44.
17. Gupta A, Arshad S, Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension, 2010, 55, 399-407.
18. Farsang C. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertenziv terapiaban. Hypertonia es Nephrologia, 2004, 8, 72-8.
19. Naidu M, Usha P, Rao T et al. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. Postgrad Med J, 2000, 76, 350-3.
20. Pedrazzini G, Santoro E, Latini R et al. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial. Am Heart J, 2008, 155, 388-94.
21. Csaba F, Gyorgy A, Kovács P et al. The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSential hypertension (ALFESS study). Hypertension and Nephrology, 2009, 13, 81-8.
22. Chabra M, Gupta R, Avasthi R et al. Amlodipine and ramipril attenuate exercise-induced rise of systolic blood pressure in hypertensive patients. J Exp Integr Med, 2013, 3, 133-6.
23. Simonyi G. Monitoring of effectiveness of ramipril-amlodipine fixed combination in metabolic syndrome, a non-interventional trial (the Ramses study). Journal of Hypertension, 2016, 34(2), 278.
24. Dahlöf B, Sever P, Poulter N et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2005, 366, 895-906.
25. Tomcsanyi J. Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril-amlodipine fix combination – A non-interventional trial (RAMONA study) (Hungarian). Hypertonia es Nephrologia, 2013, 17, 34-8.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Стефан Найденов, дм
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет
ул. "Св. Г. Софийски" № 1
1431 София