

Krzysztof J. Filipiak¹, Stefan Grajek², Artur Mamcarz³,
Krzysztof Narkiewicz⁴, Hanna Szwed⁵, Andrzej Tykarski⁶, Krystyna Widecka⁷

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY

¹ Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny² Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu³ III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II WL, Warszawski Uniwersytet Medyczny⁴ Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny⁵ II Klinika Choroby Wierćcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie⁶ Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu⁷ Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Ramipril z amlodipiną — nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej

Ramipril and amlodipine — new fixed-dose combination in antihypertensive treatment

Summary

Fixed-dose combinations of antihypertensive drugs in a single pill gain increasing popularity in treatment of arterial hypertension due to the benefits in terms of improvement in patient's persistence and compliance. In grade 2 hypertension they are a basic therapeutic option. Ramipril with amlodipine is a new fixed dose combination of antihypertensives available on Polish pharmaceutical market. In that case we have at our disposal combination of broadly investigated angiotensin converting enzyme inhibitor with the most popular dihydropyridine calcium channel antagonist. These two agents are marked with favorable results from large clinical trials, both in uncomplicated hypertension as well as in hypertension with cardiovascular complications.

A study assessing directly the fixed-dose combination of ramipril and amlodipine showed its high efficacy in lowering blood pressure in 24-hour ABPM as well as in office measurements, altogether with decrease in number of patients with ankle oedema, typical adverse effect for amlodipine. Treatment was well tolerated by 95% of patients.

Basic indication for combination of ramipril and amlodipine is uncomplicated arterial hypertension grade 2 particularly in patients with concomitant metabolic syndrome and/or diabetes. In hypertension complicated with

ischemic heart disease, after ischemic coronary event, combination of ramipril and amlodipine can be successfully used altogether with beta-blocker, especially if intensification of antihypertensive or antianginal therapy to three drugs treatment regimen is indicated. It appears that combination of ramipril and amlodipine can be an interesting option also in terms of chronotherapy in arterial hypertension with possibility of ordering it in the evening when used in case of patients with non-dipper profile of blood pressure.

key words: ramipril, amlodipine, fixed-dose combination, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 2, pages 105–119.

Znaczenie terapii skojarzonej i leków złożonych w terapii hipotensyjnej

Leczenie nadciśnienia tętniczego ma na celu maksymalne obniżenie długoterminowego łącznego ryzyka rozwoju powikłań i chorób układu sercowo-naczyniowego. Wymaga to skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych lub jak najbardziej zbliżonych do prawidłowych. Postępowanie powinno także obejmować korektę wszystkich współistniejących odwracalnych czynników ryzyka [1].

Z przeprowadzonych w Polsce badań epidemiologicznych (NATPOL III PLUS, WOBASZ) wyni-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (022) 599-18-18
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl



Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428-5851

ka, że docelowe ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg osiąga co 7. chory z nadciśnieniem tętniczym [2]. Jednym z powodów takiego stanu jest stosowanie nieodpowiednich schematów terapeutycznych u chorych, którzy już od początku leczenia mogliby odnieść korzyść z zastosowania leczenia skojarzonego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku podkreślają, że większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia wymaga średnio 2 leków hipotensyjnych [3]. Dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii w nadciśnieniu tętniczym II i III stopnia od zastosowania 2 leków z możliwością zwiększenia dawek jednego lub obu leków do dawki maksymalnej w celu osiągnięcia jak najszybciej zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego.

Na znaczenie uzyskania wartości docelowych w jak najkrótszym czasie od rozpoczęcia terapii zwrócono uwagę w badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE). W grupie chorych, którzy osiągnęli docelowe, zalecane wartości ciśnienia tętniczego w ciągu 6 pierwszych miesięcy od rozpoczęcia leczenia stwierdzono o 45% udarów mózgu i o 14% zawałów serca mniej, a śmiertelność całkowita była o 21% niższa niż w grupie, w której nadciśnienie tętnicze nie było dobrze kontrolowane [4]. Dodatkowo zasadność stosowania leczenia skojarzonego od początku terapii została potwierdzona w badaniach klinicznych, takich jak *Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension* (LIFE) czy *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) [5, 6].

Stosując leczenie skojarzone, należy pamiętać o mechanizmach działania i objawach ubocznych poszczególnych stosowanych leków. Zalecenia takie wynikają z obserwacji, że zastosowanie jednego leku w maksymalnej dawce obniża skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) o średnio 20 mm Hg, a rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) o średnio 10 mm Hg. Dodatkowo podwojenie dawki leku w monoterapii zwiększa efekt terapeutyczny zaledwie o 1/3, a 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy dodanie do terapii drugiego leku pozwala na uzyskanie 5-krotnie silniejszego działania hipotensyjnego [7].

Preferowane są preparaty łączące 2 leki w formie jednej tabletki, ponieważ udowodniono, że równoległe ze zwiększeniem liczby przyjmowanych codziennie tabletek i stosowaniem złożonych schematów leczenia pogarsza się współpraca chorego z lekarzem. Zastosowanie preparatu złożonego dzięki połączeniu 2 leków hipotensyjnych pozwala na uproszczenie schematu dawkowania do 1 tabletki raz na dobę. Dodatkowo z reguły w preparatach złożo-

nych dostępne są leki długodziałające zapewniające całodobową kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, również w godzinach nocnych, zapobiegając wzrostowi ciśnienia tętniczego nad ranem. Obniżenie ciśnienia tętniczego we wczesnych godzinach rannych, kiedy ma miejsce najwięcej epizodów sercowo-naczyniowych, może się przyczynić do lepszego zapobiegania powikłaniom nadciśnienia tętniczego, natomiast ryzyko hipotonii podczas stosowania leków długodziałających jest zmniejszone dzięki łagodnemu początkowi działania. Preparaty złożone o długim czasie półtrwania pozwalają również na skuteczniejsze zapobieganie wzrostowi ciśnienia tętniczego w przypadku pominięcia jednej z dawek leku, co często zdarza się chorym z nadciśnieniem tętniczym.

W badaniach *STRATegies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE) i *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH), w których stosowano preparaty łączone, uzyskano zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego u ponad 60% badanych [8, 9]. Jeszcze większy, sięgający blisko 80 odsetek chorych kontrolujących nadciśnienie tętnicze za pomocą preparatu skojarzonego udało się osiągnąć w badaniu *Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [10]. Mając na uwadze wyniki cytowanych badań, można śmiało stwierdzić, iż wskazane jest opieranie nowoczesnej skutecznej terapii nadciśnienia tętniczego na preparatach skojarzonych. Stosowanie preparatów łączonych w nadciśnieniu tętniczym umożliwia podawanie leków w mniejszych dawkach i ograniczenie częstości występowania zależnych od dawki efektów ubocznych, redukując jednocześnie liczbę koniecznych zmian rodzajów leków i dawek w początkowej fazie farmakoterapii. Szczególnie dużo korzyści leczenie preparatami złożonymi może przynieść wśród chorych wysokiego ryzyka, u których konieczne jest szybkie osiągnięcie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego. W badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) zastosowanie preparatu złożonego w terapii chorych z cukrzycą typu 2 zredukowało śmiertelność całkowitą o 14%, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%. Zmniejszone zostało również ryzyko wystąpienia powikłań mikro- i makroangiopatycznych oraz liczba powikłań nerkowych i wieńcowych. Wszystkie te zjawiska wystąpiły u badanych przyjmujących złożony lek hipotensyjny niezależnie od tego, czy w momencie rozpoczęcia terapii chorowali na nadciśnienie tętnicze [11].

Przyjmowanie leku raz na dobę wiąże się z lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, na-

tomiast przestrzeganie zaleceń gwałtownie się pogarsza, jeśli lek przyjmowany jest więcej niż 2 razy w ciągu doby. Wyniki badań przeprowadzonych wśród lekarzy wskazują, że właśnie w stosowaniu prostych schematów terapeutycznych widzą oni największą możliwość poprawy skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego [12]. Jest to istotne u chorych leczących się wyłącznie z powodu nadciśnienia tętniczego, ale jeszcze ważniejsze w przypadku osób już otrzymujących leki z powodu często współistniejących schorzeń, takich jak cukrzyca czy zaburzenia lipidowe. Dostępne są analizy, które pokazują, że im więcej leków przyjmuje chory, tym bardziej widoczna jest przewaga preparatu złożonego, który zapewnia lepszą wytrzymałość terapeutyczną niż 2 osobne leki hipertensyjne [13].

Kolejnym aspektem przy stosowaniu leków złożonych jest możliwe stosowanie preparatów o uzupełniających się mechanizmach obniżania ciśnienia przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. Nie należy łączyć preparatów z tej samej grupy (zasada ta nie dotyczy diuretyków) czy stosować połączeń leków bezpośrednio rozszerzających naczynia z antagonistami receptora alfa-1-adrenergicznego lub pochodnymi dihidropirydyny. Dobrymi połączeniami są połączenia inhibitorów ACE z diuretykami, których siła działania jest zwiększana przez lek moczopędny powodujący hipowolemię i silnie pobudzający aktywność reninową osocza. Zastosowanie inhibitora ACE pozwala z kolei zapobiec takim niekorzystnym efektom działania diuretyków, jak hipokaliemia, hiperurykemia i nasilanie insulinooporności. Skojarzenie antagonisty wapnia z sartanem lub inhibitorem ACE zmniejsza częstość występowania obrzęków, poprzez działanie naczyniorozszerzające w różnych miejscach układu naczyniowego.

Warto także wspomnieć, iż nie wszystkie połączenia lekowe, które teoretycznie powinny działać korzystnie, przynoszą w rzeczywistości taki efekt. W badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) [14] nie wykazano przewagi łącznego stosowania inhibitorów ACE z sartanami, a wskazano na częstsze występowanie powikłań nerkowych w grupie chorych stosujących oba badane leki równocześnie.

Obowiązujące wytyczne *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) oraz PTNT kładą szczególny nacisk na odpowiednią współpracę lekarza z pacjentem. W zaleceniach jasno wskazano na konieczność edukacji pacjentów na temat samej choroby, ryzyka z nią związanego i powikłań. Zadaniem lekarza jest odpowiednie motywowanie pacjentów do zamian stylu życia

i przestrzegania zaleceń, w tym regularnego przyjmowania leków zgodnie z ustalonym schematem. Pacjent powinien otrzymać informację na temat potencjalnych działań niepożądanych leków oraz mieć możliwość współuczestniczenia w planowaniu leczenia. W zapewnieniu dobrego przestrzegania zaleceń terapeutycznych kluczową rolę odgrywa wspólne uzgodnienie strategii terapii uwzględniające indywidualne potrzeby chorego oraz maksymalne uproszczenie sposobu przyjmowania leków. W osiągnięciu tych celów na pewno znaczną pomoc stanowić będą dobrze dobrane leki hipertensyjne, w tym preparaty złożone.

Miejsce skojarzenia inhibitor konwertazy angiotensyny–antagonista wapnia w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Połączenie inhibitora ACE i antagonisty wapnia pod wieloma względami wydaje się optymalne. Podczas gdy inhibitor ACE działając na układ renina–angiotensyna pośrednio hamuje układ współczulny oraz zwiększa wydalanie sodu, antagonisty wapnia działa głównie w mechanizmie bezpośredniej wazodylatacji. Zatem mechanizmy działania obu leków uzupełniają się, a potencjalne działania niepożądane ulegają zjawisku wzajemnego znoszenia się. Korzyści z połączenia inhibitor ACE–antagonista wapnia można zatem podsumować w następujący sposób:

- addycyjne zwiększenie skuteczności hipertensyjnej obu leków;
- zmniejszenie działań niepożądanych (np. obrzęków obwodowych po antagoniście wapnia);
- brak konieczności eskalacji dawek inhibitora ACE lub antagonisty wapnia do największej dawki;
- potencjalnie addycyjny wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości;
- szczególnie korzystny synergizm działań w chorobie wieńcowej (wzmocnienie efektu przeciwdławicowego);
- uproszczenie schematów dawkowania.

W metaanalizie Makani i wsp. [15] z 2011 roku, która objęła 25 badań i ponad 17 000 chorych, wykazano, że stosowanie skojarzone inhibitorów ACE i antagonistów wapnia związane jest ze zmniejszeniem częstości obrzęków obwodowych o 54% i ze zmniejszeniem częstości zaprzestania leczenia hipertensyjnego z powodu tego działania niepożądanego aż o 58% w stosunku do monoterapii antagonistami wapnia. Co interesujące, efekt zmniejszania obrzęków obwodowych w tej metaanalizie wydawał się większy dla skojarzonej terapii antagonisty wapnia — inhibitor ACE niż antagonisty wapnia — antagonisty receptorów angiotensynowych (sartan).

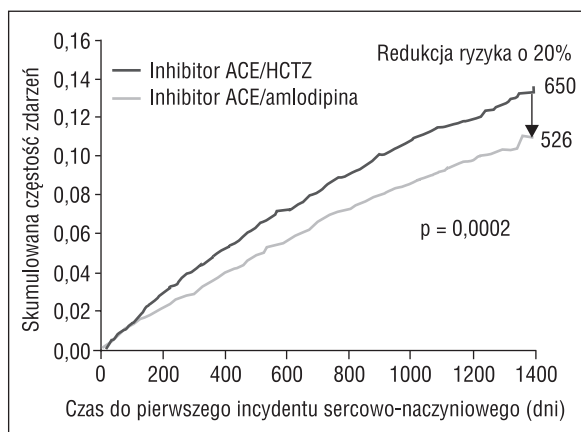
W ogłoszonych w 2011 roku zaleceniach *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) eksperci brytyjscy zaproponowali schemat leczenia hipotensyjnego rozpoczynający się od inhibitora ACE/sartanu (dla osób < 55. rz.) lub antagonisty wapnia (dla osób w wieku 55 lat i więcej), który w drugim rzucie terapii zakłada właśnie połączenie obu substancji, a więc stosowanie inhibitora ACE (lub sartanu) właśnie z antagonistą wapnia. Tym samym ten właśnie rodzaj terapii skojarzonej (a nie wciąż bardzo popularne preparaty złożone leków hamujących układ renina–angiotensyna z diuretykami) uznany został za terapię skojarzoną „pierwszego rzutu” [16]. Eksperci brytyjscy przyjęli, że wyniki badania ACCOMPLISH [10], w którym połączenie inhibitora ACE z amlodipiną spowodowało większą o 20% redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego niż połączenie inhibitora ACE z hydrochlorotiazylem, są dostatecznym argumentem by uznać połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia za preferowane w dwulekowej terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego (ryc. 1).

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego w zaleceniach z 2011 roku wymienia 4 zalecane formy terapii skojarzonej:

- inhibitor ACE + antagonist wapnia;
- inhibitor ACE + diuretyk;
- sartan + antagonist wapnia;
- sartan + diuretyk.

Jednocześnie spośród wskazań do stosowania terapii skojarzonej inhibitorem ACE/antagonistą wapnia wyróżnia się:

- chorobę niedokrwienną serca (z preferowaniem perindoprilu lub ramiprilu wśród inhibitorów ACE);
- zespół metaboliczny;
- cukrzycę;
- izolowane nadciśnienie skurczowe;
- albuminurię/białkomocz.



Rycina 1. Badanie ACCOMPLISH — pierwotny złożony punkt końcowy

Figure 1. The ACCOMPLISH study — primary composite end-point

Współistnienie choroby niedokrwiennej serca z nadciśnieniem tętniczym uzasadnia stosowanie preparatów złożonych perindoprilu z amlodipiną lub ramiprilu z amlodipiną. Preferencje dla właśnie tych dwóch inhibitorów ACE wynikają z brzmienia ich zarejestrowanych wskazań klinicznych (charakterystyka produktów leczniczych, ChPL). O ile za perindopriem przemawiają dowody z badania *EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA) (perindopril redukował ryzyko zawału serca w badanej grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, nie wpływał jednak na śmiertelność całkowitą), za ramipriem — dowody z badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation study* (HOPE) (ramipril zmniejszał ryzyko zgonu, zawału serca i udaru mózgu u osób z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym po 55. rz.).

W zakresie zespołu metabolicznego wiadomo od dawna, że połączenie leku hamującego układ renina–angiotensyna z antagonistą wapnia cechuje się mniejszym ryzykiem (opóźnieniem w czasie) wystąpienia cukrzycy typu 2 w porównaniu z terapią skojarzoną z lekiem moczopędnym. Warto pamiętać, że w analizie *post hoc* badania HOPE, u osób przyjmujących ramipril, a nie placebo, niemających dotąd cukrzycy typu 2 rzadziej rozwijały nowe przypadki cukrzycy niż u osób zrandomizowanych do grupy placebo. W przeprowadzonym randomizowanym badaniu *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM), 15 mg ramiprilu skutecznie zmniejszało ryzyko rozwoju cukrzycy w podgrupie chorych z nietolerancją węglowodanów i w wieku poniżej 50 lat.

Wydaje się, że również w cukrzycy stosowanie połączenia: lek hamujący układ renina–angiotensyna z antagonistą wapnia, a nie z diuretykiem wpływa na lepszą kontrolę gospodarki węglowodanowej. Stosowanie takiej terapii wydaje się również szczególnie skuteczne w przypadku występowania białkomoczu/albuminurii.

U chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym szczególne korzyści ze stosowania połączenia inhibitor ACE/antagonista wapnia przypisywane są z kolei najbardziej optymalnemu działaniu tych leków na centralne ciśnienie tętnicze.

Ramipril — pozycja w grupie inhibitorów konwertazy angiotensyny

Ramipril, cząsteczka opatentowana w 1991 roku, jest obecnie najczęściej stosowanym inhibitorem ACE. Substancje z tej grupy pierwotnie wprowadzono na rynek jako leki hipotensyjne — do dziś stanowią zresztą jedną z 5 głównych grup terapeutycznych

nych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Przeprowadzone w ciągu ostatnich 2 dekad badania klinicznie ugruntowały jednak pozycję inhibitorów ACE w kardiologii — obecnie stosowane są nie tylko w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego, ale także u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca oraz u osób z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza jeśli przyczyną tego schorzenia jest cukrzyca.

Mechanizm działania inhibitorów ACE polega na blokowaniu aktywności jednego z głównych enzymów kaskady neurohormonalnej renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Konwertaza angiotensyny katalizuje przemianę angiotensyny I w angiotensynę II. Zablokowanie tego enzymu zmniejsza ilość powstającej angiotensyny II, która za pośrednictwem receptorów AT₁ powoduje między innymi aktywację układu współczulnego, skurcz naczyń krwionośnych, przerost kardiomiocytów oraz komórek mięśniowych ściany naczyń krwionośnych, a także nasilenie procesów włóknienia i proliferacji, wreszcie wzrost stężenia aldosteronu. Wszystkie te czynniki wpływają na wzrost wartości ciśnienia tętniczego oraz sprzyjają występowaniu powikłań tego schorzenia. Zablokowanie aktywności ACE wiąże się również ze wzrostem stężenia bradykininy — substancja ta wykazuje bezpośrednie działanie wazodylatacyjne.

Omawiana cząsteczka — ramipril — stosowana jest najczęściej raz dziennie. W terapii nadciśnienia tętniczego standardowa dawka leku wynosi 10 mg. W przypadku przewlekłej niewydolności serca dawkowanie rozpoczyna się od 2,5 mg raz dziennie i stopniowo dąży do dawki maksymalnej — 10 mg na dobę. Ramipril w 60% wchłania się z przewodu pokarmowego. Cząsteczka leku ma charakter lipofilny, wykazuje duże powinowactwo do tkankowych układów RAA. Ramipril wydalany jest głównie z moczem, lek metabolizowany jest jednak w wątrobie do czynnej substancji określanej jako ramiprilat.

Ramipril, podobnie jak inne inhibitory ACE, jest lekiem dobrze tolerowanym. Do najczęstszych działań niepożądanych, charakterystycznych dla całej grupy inhibitorów ACE, należy suchy kaszel występujący u około 10% chorych. Stosowanie ramiprilu może również prowadzić do wzrostu stężenia potasu we krwi, w związku z czym zalecana jest ostrożność w kojarzeniu tego leku z antagonistami aldosteronu (spironolakton, eplerenon) oraz innymi substancjami zwiększającymi kaliemię. Wszystkie inhibitory ACE są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet ciężarnych, planujących ciążę oraz karmiących piersią. Leków tych nie należy także stosować u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych oraz zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Ostroż-

ność zaleca się również w przypadku stenozы aortalnej bądź przerostu lewej komory serca z towarzyszącym zawężaniem drogi odpływu.

Badania kliniczne przeprowadzone z użyciem inhibitorów ACE dowiodły, iż blokada układu RAA nie tylko skutecznie obniża wartości ciśnienia tętniczego, ale także redukuje ryzyko wystąpienia powikłań tej choroby oraz stwarza możliwość poprawy funkcjonowania uszkodzonych już wcześniej narządów (kardio- i nefroprotekcja). Wiele spośród tych badań dotyczyło właśnie ramiprilu.

W badaniu *Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE)* przeprowadzonym w grupie 11 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych ambulatoryjnie (obserwacja 8-tygodniowa) dowiedziono, iż omawiana substancja jest skutecznym lekiem hipotensyjnym [17].

W kolejnym badaniu — *Ramipril Cardioprotective Evaluation (RACE)* — skuteczność ramiprilu w terapii nadciśnienia tętniczego powikłanego przerostem mięśnia lewej komory serca porównywano z beta-adrenolitykiem — atenololem. Redukcję masy lewej komory obserwowano w obu badanych grupach — efekt istotny statystycznie wystąpił jednak tylko u pacjentów leczonych ramiprilem. Badanie RACE dowiodło więc kardioprotekcyjnego działania ramiprilu [18].

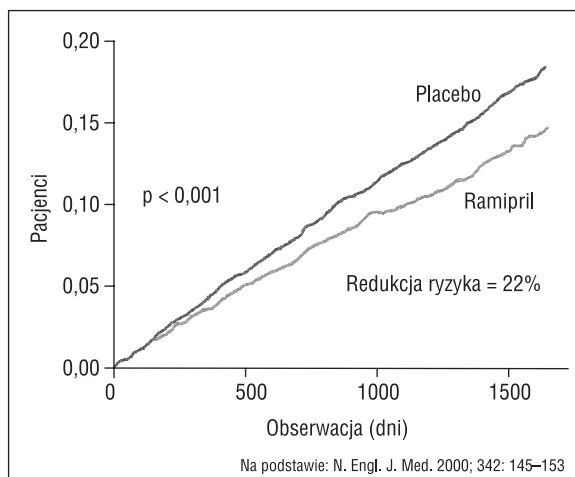
W badaniu *The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE)* zaobserwowano natomiast regresję zmian miażdżycowych (kompleks *intima-media* tętnicy szyjnej) u pacjentów otrzymujących ramipril [19].

Na szczególną uwagę zasługują również wyniki badania *Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)* [20]. Dotyczyło ono efektów stosowania ramiprilu w populacji pacjentów po nowo przeżytym ostrym zespole wieńcowym. Do badania zakwalifikowano 2000 pacjentów, u których w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego wystąpiły objawy niewydolności serca. Pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej placebo oraz aktywnie leczonych. Ramipril wdrażano 3–7 dni po zawale serca, obserwacja pacjentów trwała średnio pół roku. W grupie otrzymującej ramipril ryzyko zgonu było o 27% niższe niż w grupie placebo ($p = 0,002$). Osobnej analizie poddano subpopulację chorych z wyjściowo upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory ($EF < 40\%$). U tych chorych stosowanie ramiprilu wiązało się z redukcją ryzyka zgonu o 41% w porównaniu z grupą placebo. Kilka lat później w ramach badania *AIREX* przeprowadzono retrospektywną analizę 603 pacjentów z pierwotnego badania *AIRE*. Po średnio ponad rocznej terapii ryzyko zgonu w grupie aktywnie leczonej było o 32% niższe niż w grupie placebo [22].

Efekty zastosowania ramiprilu u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym oceniano także w toku badania *The Healing and Early Afterload Reducing Therapy (HEART)*. Celem tej obserwacji było ustalenie optymalnego momentu na wdrożenie inhibitora ACE u pacjentów po zawale. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej lek już w 1. dobie po zawale lub dopiero w 14. dobie. W cytowanym badaniu porównywano również skuteczność maksymalnej dawki ramiprilu (10 mg) z dawką 0,625 mg na dobę. Nie zaobserwowano różnic w występowaniu twardych punktów końcowych w żadnej z wymienionych grup, wczesne stosowanie pełnej dawki ramiprilu w istotny sposób zwiększało natomiast szansę na poprawę funkcji skurczowej lewej komory.

Najistotniejszym z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych z udziałem ramiprilu było jednak bez wątpienia badanie HOPE, w którym oceniano efekty stosowania omawianej cząsteczki u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [22]. Do badania zakwalifikowano 9279 pacjentów, u których stwierdzono chorobę niedokrwienną serca, miażdżycę tętnic obwodowych, udar mózgu lub cukrzycę przy współistnieniu przynajmniej jednego z wymienionych czynników ryzyka: dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, mikroalbuminurii lub nikotynizmu. Kryterium wykluczającym z badania była dysfunkcja lewej komory mięśnia sercowego, punkt końcowy badania zdefiniowano natomiast jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Obserwacja trwała 5 lat. Stosowanie ramiprilu pozwoliło na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 22%, a ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca zredukowano o 26%, obserwowano również istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub zawału serca. Najważniejsze wyniki badania HOPE przedstawiono na rycinie 2. Korzystne efekty stosowania ramiprilu dotyczyły również populacji pacjentów w podeszłym wieku.

Autorzy badania obserwowali także redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i jej powikłań. Zagadnienie to zostało rozwinięte w badaniu MICRO-HOPE, którego pierwotny punkt końcowych zdefiniowano jak w badaniu HOPE, dodatkowo analizowano jednak kwestię występowania cukrzycy typu 2 [23]. W grupie aktywnie leczonej w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zmniejszyło się o 25%, zawału serca o 22%, udaru o 33%, a zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 37%, zaś ryzyko wystąpienia nefropatii o 24% (ryc. 3).



Rycina 2. Badanie HOPE — krzywe Kaplana-Meiera dla złożonego punktu końcowego: zawał serca, udar mózgu, zgon sercowo-naczyniowy

Figure 2. The HOPE study — Kaplan-Meier curves for composite end-point comprising myocardial infarction, stroke and cardiovascular death

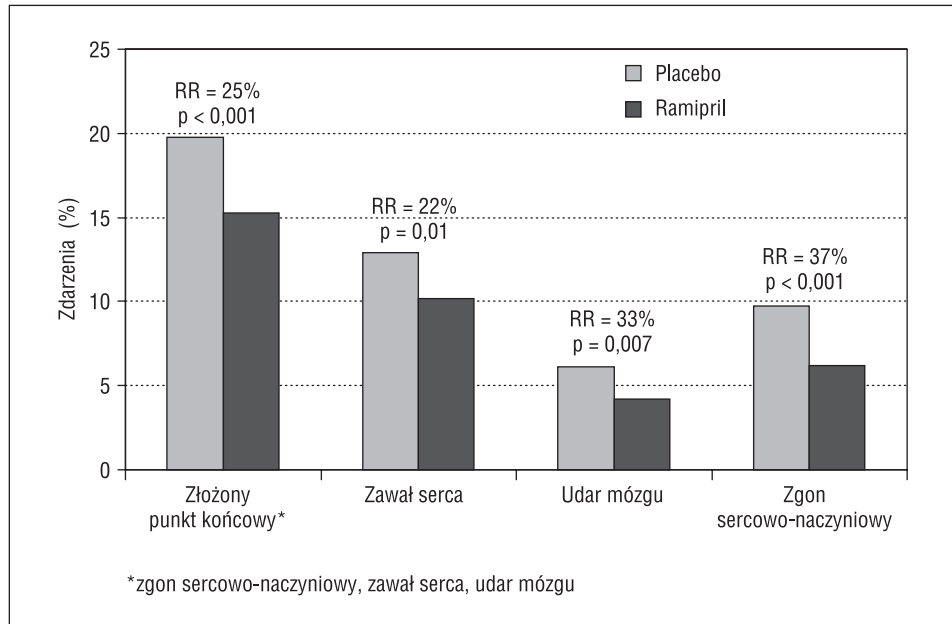
Miejsce ramiprilu w aktualnych standardach kardiologicznych

Inhibitory ACE są jedną z 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych. Wytyczne PTNT z 2011 roku wracają do nomenklatury określającej konkretne grupy leków jako pierwszego lub kolejnego rzutu. Wskazaniem do stosowania przede wszystkim inhibitorów ACE jest współistnienie nadciśnienia tętniczego oraz:

- przerostu lewej komory serca;
- niewydolności serca;
- zespołu metabolicznego lub cukrzycy;
- przewlekłej choroby nerek (a także mikroalbuminurii lub białkomoczu u pacjentów z prawidłową lub nieznacznie obniżoną filtracją kłębuszkową);
- zaburzeń potencji;
- choroby niedokrwiennej serca.

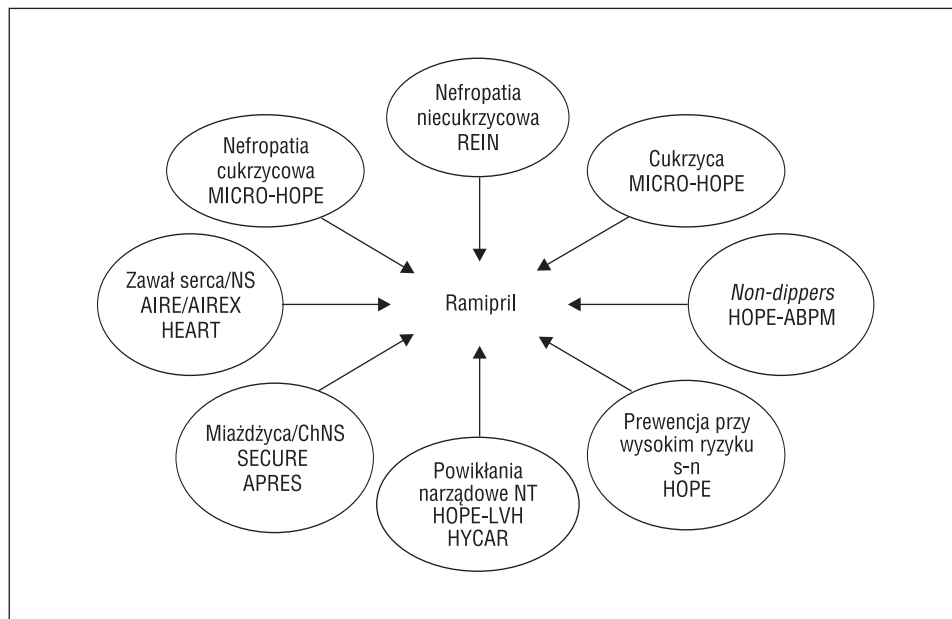
W tym ostatnim przypadku wytyczne sugerują nie tylko wybór konkretnej grupy, ale także konkretnych preparatów: ramiprilu (na podstawie wyników badania HOPE) lub perindoprilu (na podstawie wyników badania EUROPA).

Ramipril jest także stosowany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, jak również u osób po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory lub współistnieniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek. Ramipril jest jednym z najlepiej przebadanych inhibitorów ACE (ryc. 4), lekiem o ugruntowanej pozycji w terapii nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca, skutecznie redukującym całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów.



Rycina 3. Badanie MICRO-HOPE — pierwotny punkt końcowy i jego składowe. RR, redukcja ryzyka

Rycina 3. The MICRO-HOPE study — primary end-point and its components. RR, relative risk



Rycina 4. Duże badania kliniczne z udziałem ramiprilu. NS, niewydolność serca; ChNS, choroba niedokrwienna serca; NT, nadciśnienie tętnicze; s-n, sercowo-naczyniowe

Figure 4. Large clinical trials assessing ramipril

Amlodipina — pozycja w grupie antagonistów wapnia

Wyniki dużych badań klinicznych VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH wskazują na znaczące korzyści wynikające z połączenia leku hamującego układ renina–angiotensyna z antagonistą wapnia. We

wszystkich wymienionych badaniach przedstawicielem antagonisty wapnia była amlodipina [4, 6, 10].

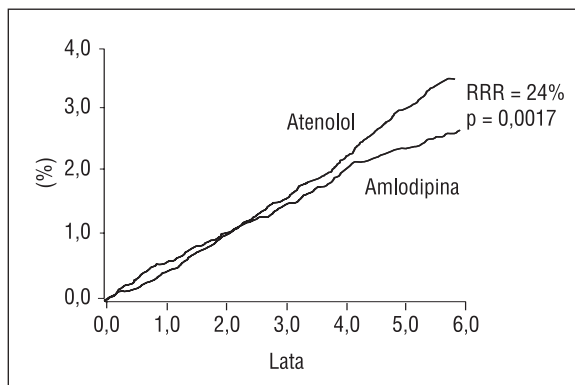
Amlodipina, należąca do grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia, jest jednym z najchętniej przepisywanych preparatów, wykazującym się jednocześnie bardzo dobrymi właściwościami farmakokinetycznymi oraz posiadającym udowodnioną

skuteczność terapeutyczną popartą wynikami licznych badań klinicznych [23].

Amlodipina znajdowała się w jednym z wyborów terapeutycznych w badaniach VALUE i *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Do badania VALUE włączono 15 245 pacjentów powyżej 50. roku życia z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymali terapię opartą na walsartanie lub amlodipinie. Po 4,2 roku obserwacji częstość wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych była zbliżona w obu grupach, jednak chorzy włączeni do ramienia amlodipiny szybciej osiągnęli docelowe wartości ciśnienia tętniczego, co wiązało się z mniejszym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w początkowym okresie badania [4].

W badaniu ALLHAT, największej zakończonej dotychczas próbie klinicznej dotyczącej nadciśnienia tętniczego, uczestniczyło prawie 45 000 chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy byli losowo przydzieleni do terapii chlortalidonem, lisinoprilem, amlodipiną lub doksazosyną. W porównaniu z diuretykiem pacjenci przyjmujący amlodipinę mieli częściej rozpoznawaną niewydolność serca, co nie pociągało za sobą zwiększonego ryzyka zgonu. Jednocześnie leczenie antagonistą wapnia wiązało się z mniejszą częstością nowych przypadków cukrzycy w porównaniu ze stosowaniem chlortalidonu [24].

Kolejnym badaniem o niebagatelnym wpływie na farmakoterapię nadciśnienia tętniczego, w którym amlodipina wzięła udział, było opublikowane w 2006 roku badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) [6]. Głównym celem badania była ocena skutku obniżenia ciśnienia tętniczego na złożony punkt końcowy, to znaczy zawały serca niezakończone śmiercią i zgony z powodów sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: śmiertelność całkowita, udary mózgu, pierwotne punkty końcowe bez niemych zawałów serca, wszystkie incydenty wieńcowe, wszystkie incydenty i interwencje sercowo-naczyniowe, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, epizody sercowe niezakończone zgonem i śmiertelne epizody sercowe. Chorzy byli randomizowani do jednej z dwóch grup. W pierwszej z nich rozpoczęli terapię hipotensyjną amlodipiną, drugim lekiem włączanym w przypadku niezadowalających wartości ciśnienia tętniczego był perindopril. Pacjenci z drugiej grupy rozpoczęli leczenie atenololem, a drugi lek stanowił bendroflumetiazyd z dodatkową dawką potasu. Na wniosek komisji etycznej badanie zakończono przed czasem, po 5,5 roku obserwacji, z powodu istotnie



Rycina 5. Śmiertelność sercowo-naczyniowa w badaniu ASCOT. RRR, redukcja ryzyka względnego

Figure 5. Cardiovascular mortality in the ASCOT study. RRR, relative risk reduction

większych korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych stosujących schemat leczenia amlodipiną. Wykazano również istotną przewagę terapii opartej na amlodipinie w większości drugorzędowych punktów końcowych (ryc. 5).

W badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), przeprowadzonym w irlandzkiej subpopulacji badania ASCOT, oprócz poddania pacjentów wszystkim procedurom zastosowanym w badaniu ASCOT oceniano u nich również kilkakrotnie falę tętna na tętnicy promieniowej metodą tonometrii aplanacyjnej. Analiza ta pozwalała za pomocą aparatu Sphygmocor zmierzyć ciśnienie centralne w aortalii oraz jego składowe — falę napływu, wynikającą z rzutu serca i właściwości elastycznych aorty, oraz wskaźnik wzmocnienia, wynikający z obecności fali odbitej od układu naczyń oporowych, którego wielkość jest zależna od czasu jej powrotu, a więc szybkości fali tętna w dużych naczyniach tętniczych. Okazało się, że mimo porównywalnych wartości SBP i ciśnienia tętna na tętnicy ramieniowej, odpowiednie parametry ciśnienia centralnego w aortalii były istotnie niższe w grupie leczonej amlodipiną i perindoprilem.

Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań leki te zwalniały szybkość fali tętna w aortalii i w konsekwencji fala odbita ulegała opóźnieniu, przyczyniając się do dalszego obniżenia centralnego SBP i ciśnienia tętna. Co więcej, wykazano, że w badaniu CAFE wysokość centralnego ciśnienia tętna najsilniej korelowała z uzyskanymi wynikami w zakresie twardych punktów końcowych. Na podstawie tego badania amlodipinę zaliczono do grupy leków hipotensyjnych obniżających ciśnienie centralne [25].

Ponadto, według niektórych doniesień, amlodipina wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe oraz antyagregacyjne w stosunku do krwinek płytkowych.

Ponieważ w wielu tych procesach wapń odgrywa kluczową rolę, wdrożenie antagonistów wapnia po to, by spowolnić procesy prowadzące ostatecznie do rozwoju zmian miażdżycowych wydaje się słuszne. Dostępne wyniki badań klinicznych z udziałem amlodipiny potwierdzają, że rozwój zmian miażdżycowych można ograniczyć. Wykazano, że lek ten obniża stężenie oksydowanych cząsteczek LDL w osoczu, choć nie zmienia całkowitego stężenia cholesterolu frakcji LDL. Jednak takie działanie wiązało się ze znacznym spowolnieniem rozwoju zmian miażdżycowych. Wyciągnięto hipotezę, że podawanie amlodipiny łącznie z lekami hipolipemizującymi może być odpowiednią metodą zapobiegania lub opóźniania miażdżycy [26]. Liczne prace wskazują na bezpośrednie przeciwmiażdżycowe działanie amlodipiny.

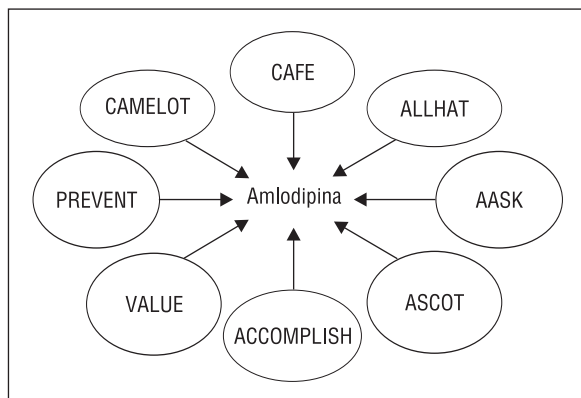
W badaniu *Coronary AngioPlasty Amlodipine REstenosis Study* (CAPARES) [27] oceniano wpływ leczenia amlodipiną na restenozę i kliniczne punkty końcowe u chorych po przeszłoręnej wewnątrznaczyniowej plastyce naczyń wieńcowych. Podawanie tego leku istotnie zmniejszało potrzebę powtórnej plastyki, jak również zmniejszało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne incydenty sercowo-naczyniowe w ciągu następnych 4 miesięcy obserwacji. Wpływ na rozwój miażdżycy w naczyniach tętniczych był również przedmiotem badań w dużej, obejmującej 825 pacjentów próbie *Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (PREVENT) [28]. W badaniu tym oceniano, czy w populacji chorych z udokumentowaną koronarograficznie chorobą niedokrwienną serca stosowanie 5–10 mg amlodipiny prowadzi do regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i szyjnych. Po średnio 36-miesięcznej obserwacji w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych wykazano w grupie amlodipiny istotne zmniejszenie grubości warstwy *intima-media*. Dodatkowo stwierdzono również w grupie amlodipiny mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej oraz mniej zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych. Metaanaliza 5 prac dotycząca pacjentów po przebytej angioplastyce tętnic wieńcowych wykazała, że stosowanie antagonisty wapnia zmniejsza ryzyko wystąpienia restenozy aż o 30% [29]. W badaniu Yamazaki i wsp. porównano wpływ rocznego leczenia amlodipiną i chinaprilem na restenozę w stentach wieńcowych. W czasie obserwacji oceniano naczynia wieńcowe za pomocą wewnątrznaczyniowej ultrasonografii (IVUS). Wielkość tzw. neointimy mierzonej w środkowej części stentu (zdefiniowa-

nej jako różnica między stentem a światłem naczynia) była statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych amlodipiną niż chinaprilem. Badanie to pokazało, że amlodipina lepiej niż chinapril zapobiega hiperplazji neointimy wewnątrz zakładanych stentów naczyniowych [30].

W kolejnym badaniu *Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT) pacjenci z chorobą wieńcową, lecz bez nadciśnienia tętniczego, otrzymywali amlodipinę, enalapril lub placebo, a postęp miażdżycy monitorowano przy użyciu echokardiografii wewnątrznaczyniowej. W trakcie 24-miesięcznej obserwacji incydenty sercowo-naczyniowe występowały najrzadziej wśród pacjentów przyjmujących amlodipinę, w tej grupie obserwowano także brak progresji miażdżycy w naczyniach wieńcowych [31]. Podobnie terapia amlodipiną powodowała regresję grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej w tętnicach szyjnych w badaniu *Effects of amlodipine and lisinopril on leftventricular mass and diastoli function* (ELVERA) [32].

Istnieje kilka hipotez, które tłumaczą potencjalne przeciwmiażdżycowe działanie amlodipiny. Lipofilna struktura cząsteczki pozwala na penetrację do ściany naczynia, gdzie lek może wiązać wolne rodniki tlenowe. Amlodipina wbudowuje się w warstwę lipidową błon komórkowych i w ten sposób utrudnia przechodzenie do cytoplazmy cząsteczek cholesterolu. Tym samym wykazuje ona właściwości podobne do statyny i może blokować istotny mechanizm powstania blaszki miażdżycowej [33]. W hodowlach komórkowych amlodipina, podobnie jak atorwastatyna, odwraca dysfunkcję endotelium wywołaną obecnością cząsteczek cholesterolu frakcji LDL [34]. Działanie ochronne wobec śródbłonna może wynikać z wykazanej *in vitro* aktywacji syntazy tlenu azotu (eNOS) i stymulacji transportu cząsteczki enzymu na powierzchnię komórek endotelium [35]. W hodowli miocytów obecność amlodipiny zmniejsza odpowiedź na stymulację miogenami, czego nie wykazują pozostałe leki z grupy antagonistów wapnia. Inne doświadczenia wskazują, że amlodipina może hamować podstawowy proces na drodze do powstania blaszki miażdżycowej polegający na zmianie fenotypu komórek mięśni gładkich naczynia, który powoduje nabycie zdolności migracji, wydzielania substancji aktywnych i gromadzenia cząsteczek cholesterolu.

W zaleceniach PTNT z 2011 roku, po uwzględnieniu wyników dużych badań klinicznych, podkreślono skuteczność i bezpieczeństwo amlodipiny zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym (ryc. 6) [37].



Rycina 6. Duże badania kliniczne z udziałem amlodipiny
Figure 6. Large clinical trials assessing amlodipine

Badania dotyczące połączenia ramiprilu z amlodipiną

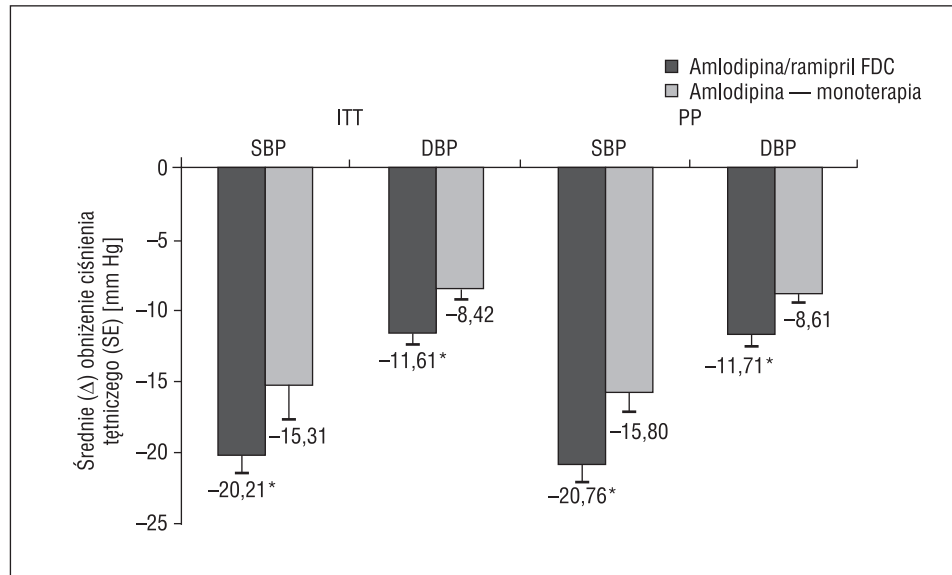
Dotychczas ukazały się dwa badania kliniczne analizujące wpływ leczenia preparatem złożonym z amlodipiny i ramiprilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Pierwszym takim projektem było badanie *The Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril Study* (ATAR) [38]. Jego celem było porównanie skuteczności hipotensyjnej i tolerancji leczenia preparatem złożonym z amlodipiny i ramiprilu *v.* monoterapią amlodipiną u pacjentów z I i II stopniem nadciśnienia tętniczego leczonych ambulatoryjnie. To wieloośrodkowe (8 ośrodków związanych z uniwersytetami medycznymi w Brazylii), randomizowane, oparte na podwójnie ślepej próbie badanie trwało 18 tygodni. Wszystkie ośrodki uzyskały zgodę lokalnych komisji bioetycznych na przeprowadzenie badania. Kryterium włączenia był wiek od 40 do 79 lat. Dodatkowo dla kobiet ustalono dolny limit wieku na więcej niż rok po menopauzie, tak aby uniknąć wpływu żeńskich hormonów płciowych na ewentualne obrzęki kończyn dolnych. Do badania włączano chorych, u których po 2 tygodniach okresu *wash-out* SBP było powyżej 160 mm Hg i poniżej 199 mm Hg, a DBP powyżej 95 mm Hg i poniżej 114 mm Hg. Kryterium wykluczającym było stwierdzenie nadciśnienia wtórnego, dodatni wywiad w kierunku: przebytego zawału serca, przebytego w ciągu ostatnich 12 miesięcy incydentu naczyniowo-mózgowego, występowanie w przeszłości klinicznie istotnych obrzęków obwodowych. Wykluczono także chorych z zastawkowymi wadami serca, skurczową niewydolnością serca, niewydolnością nerek i wątroby, pacjentów z otyłością olbrzymią ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) oraz z reakcją alergiczną lub innym działaniem niepożądanym po zastosowaniu inhibitorów ACE lub antagonistów wapnia. W sposób losowy

przydzielano chorych do 2 grup — w pierwszej u 131 pacjentów podawano preparat złożony z 2,5 mg amlodipiny i 2,5 mg ramiprilu, w drugiej u 134 chorych amlodipinę w dawce 2,5 mg. Leki pacjenci przyjmowali doustnie raz dziennie między 8:00 a 11:00. Przyjmowanie dodatkowych leków hipotensyjnych było niedozwolone. U chorych, u których nie osiągnięto celu leczenia (ciśnienie $< 140/90$ mm Hg w populacji ogólnej i $< 130/85$ mm Hg u pacjentów z cukrzycą) podwajano dawki leków po 4, 8 lub 12 tygodniach leczenia do dawki maksymalnej 10/10 mg dla preparatu złożonego z amlodipiny i ramiprilu oraz 10 mg dla monoterapii amlodipiną. Na zakończenie badania średnia dawka amlodipiny i ramiprilu wynosiła 7,6/7,6 mg, a amlodipiny 7,97 mg.

W przypadku gdy w dowolnym momencie badania stwierdzano SBP powyżej 200 mm Hg lub DBP powyżej 115 mm Hg chorych wykluczano z badania. Skuteczność leczenia oceniano zarówno pomiarami tradycyjnymi, jak i w 24-godzinym ABPM metodą oscylometryczną co 15 minut przez całą dobę aparatem SpaceLabs, Redmond, Washington (model 90207). Na pierwszej i ostatniej wizycie oceniano morfologię krwi obwodowej, profil lipidowy, stężenie w surowicy Na, K, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, bilirubiny oraz AlAt i AspAt. Podczas każdej wizyty zbierano wywiad pod kątem występowania działań niepożądanych oraz mierzono obwód podudzia 2 cm powyżej kostki przyśrodkowej. *Compliance* mierzono za pomocą licznika tabletek.

Badanie ukończyło 222 chorych. Na końcu badania uzyskano istotnie większą redukcję ciśnienia mierzonego w sposób tradycyjny u chorych leczonych preparatem złożonym z amlodipiny i ramiprilu *v.* monoterapią amlodipiną: SBP o zmniejszyło się o $27,51 \pm 1,40$ *v.* $22,84 \pm 1,33$ mm Hg ($p = 0,012$); DBP zmniejszyło się odpowiednio o $16,41 \pm 0,79$ *v.* $14,64 \pm 0,75$ mm Hg (NS). W 24-godzinym ABPM także stwierdzono istotny spadek ciśnienia u chorych leczonych preparatem złożonym *v.* monoterapią: SBP zmniejszyło się o $20,76 \pm 1,25$ *v.* $15,80 \pm 1,18$ mm Hg ($p = 0,004$); DBP zmniejszyło się o $11,71 \pm 0,78$ *v.* $8,61 \pm 0,74$ mm Hg ($p = 0,004$) (ryc. 7).

Podobnie istotnie większą redukcję ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*) uzyskano na zakończenie badania w grupie terapii złożonej *v.* monoterapii. Ciśnienie tętna zmniejszyło się o $8,20 \pm 1,13$ mm Hg ($p = 0,002$). W grupie terapii złożonej 58 pacjentów (44,3%) zgłosiło 94 działania niepożądane, a w grupie monoterapii 74 chorych 134 działania niepożądane mogące mieć związek z zastosowanym leczeniem. W grupie terapii złożonej 29 chorych (22,1%) i 41 pacjentów w grupie monoterapii (30,6%) zgłosi-



Rycina 7. Efekt hipotensyjny w analizie *intention-to-treat* (ITT) i *per protocol* (PP) w przebiegu terapii amlodipiną z ramiprilem i monoterapii amlodipiną w badaniu ATAR

Figure 7. Hypotensive effect shown in *intention-to-treat* (ITT) and *per protocol* (PP) analyses during treatment with amlodipine–ramipril combination or amlodipine alone in the ATAR study

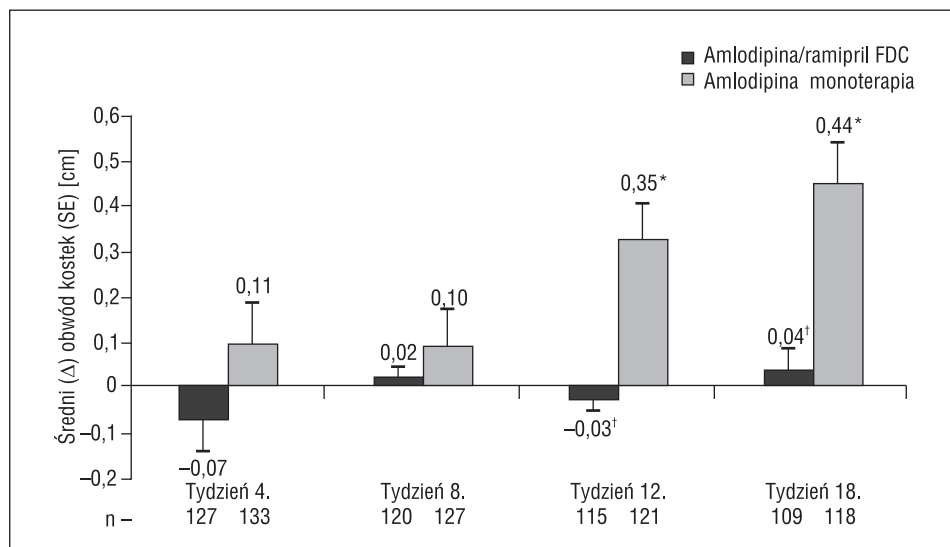
ło więcej niż jedno działanie niepożądane. Większość zgłoszonych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana — w grupie amlodipiny i ramiprilu 86/94 (91,5%), a w grupie amlodipiny 129/134 (96,3%). Kaszel odnotowano u 5 chorych (3,8%) z grupy leczonej terapią złożoną i u 1 chorego (0,8%) w grupie monoterapii. Obrzęki obwodowe raportowano istotnie rzadziej w grupie terapii złożonej (10 ze 131 chorych — 7,65%) niż w grupie monoterapii (25/134 — 18,7%) ($p = 0,011$). Średnia średnica wokół kostek nie zmieniała się istotnie podczas leczenia preparatem złożonym z amlodipiny i ramiprilu — obserwowano wzrost o $0,04 \pm 0,1$ cm (NS) w porównaniu z monoterapią amlodipiną, w której wzrosła o $0,44 \pm 0,1$ cm ($p < 0,001$) (ryc. 8).

Do kolejnego badania trwającego 6 miesięcy włączono 22 chorych (9 mężczyzn — 40,9% i 13 kobiet — 59,1%) z nadciśnieniem tętniczym oraz 15 chorych (6 mężczyzn — 40% i 9 kobiet — 60%) z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą typu 2 [39]. W pierwszej grupie było 50% chorych z nadciśnieniem I stopnia, 31,8% II stopnia i 18,2% III stopnia. W drugiej grupie włączono 46,6% pacjentów z nadciśnieniem I stopnia, 33,4% z nadciśnieniem II stopnia i 20% z nadciśnieniem III stopnia. Docelowe ciśnienie w pierwszej grupie zostało ustalone poniżej 140/90 mm Hg i poniżej 130/80 mm Hg u chorych z cukrzycą. Chorym podawano ramipril w dawce maksymalnej 10 mg w połączeniu z amlodipiną w dawce maksymalnej 10 mg.

Kryterium włączenia do tego badania było nadciśnienie tętnicze u pacjentów w wieku 40–70 lat oraz współistniejąca cukrzyca typu 2. Na wizycie przesiewowej podzielono chorych na 2 podgrupy — pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2.

Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu wykonywano tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego, oznaczano morfologię, gospodarkę lipidową, stężenie kreatyniny, potasu, hemoglobinę glikowaną lub mikroalbuminurię, u kobiet w wieku rozrodczym wykonywano test ciąży. Oceniano także 24-godzinny ABPM, elektrokardiogram, grubość kompleksu *intima-media*, badano funkcję śródbłonna w tęście reaktywnego przekrwienia, mierząc zmianę średnicy tętnicy ramiennej oraz wykonywano USG dopplerowskie tętnic nerkowych, w którym oznaczano indeks oporu i wskaźnik pulsacji. Poddano także analizie częstotliwościowej zmienność rytmu serca.

W trakcie leczenia uzyskano istotne zmniejszenie SBP i DBP, zarówno w grupie chorych z nadciśnieniem, jak i w grupie z nadciśnieniem i cukrzycą. Wszyscy chorzy osiągnęli założony cel hipotensyjny. Zaobserwowano także tendencję do zmniejszenia grubości kompleksu *intima-media*, ale bez istotności statystycznej. Już po 3 miesiącach leczenia amlodipiną w połączeniu z ramiprilem uzyskali istotną poprawę funkcji śródbłonna. Po 3 miesiącach w obu badanych grupach uzyskali oni normalizację jego funkcji, a po 6 miesiącach u pacjentów z nadciśnie-



Rycina 8. Średni obwód kostek w przebiegu terapii amlodipiną z ramipilem i monoterapii amlodipiną w badaniu ATAR

Figure 8. Mean ankle circumference during treatment with amlodipine–ramipril combination or amlodipine alone in the ATAR study

niem tętnicznym przepływ w badanym naczyniu wzrósł 2-krotnie, a u chorych z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą przepływ w tętnicy ramiennej wzrósł 3,5-krotnie w stosunku do wartości wyjściowych ($p < 0,001$). W badaniu tym zaobserwowano także istotną poprawę parametrów hemodynamicznych nerek — uzyskano już po 3 miesiącach leczenia istotne zmniejszenie współczynnika pulsacji ($1,30 \pm 0,12$ v. $1,12 \pm 0,10$; $p < 0,001$ w pierwszej grupie oraz $1,58 \pm 0,11$ v. $1,28 \pm 0,10$; $p < 0,001$ w drugiej grupie) i indeksu oporu ($0,68 \pm 0,04$ v. $0,62 \pm 0,04$; $p < 0,05$ w pierwszej grupie oraz $0,75 \pm 0,05$ v. $0,67 \pm 0,04$; $p < 0,05$ w drugiej grupie). Te korzystne zmiany w obu badanych grupach utrzymywały się także po 6 miesiącach leczenia skojarzonego amlodipiną z ramipilem. Zaobserwowano także poprawę niektórych parametrów w analizie częstotliwościowej zmienności rytmu serca u chorych leczonych amlodipiną i ramipilem.

Wskazania do zastosowania terapii skojarzonej ramipril–amlodipina

Nowe połączenie leków hipotensyjnych ramipril–amlodipina poszerza dostępną na rynku farmaceutycznym ofertę leków złożonych z inhibitora ACE i dihydropirydynowego antagonisty wapnia.

Niewątpliwie ramipril z amlodipiną stanowi bardzo dobre połączenie do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym II stopnia, niezależnie od wieku i ryzyka sercowo-naczyniowego, a także, jako kontynuacja terapii, u pacjentów z nadciśnieniem I stop-

nia, u których monoterapia ramipilem lub amlodipiną nie doprowadziła do kontroli ciśnienia tętniczego. W nadciśnieniu tętniczym powikłanym chorobą niedokrwienną serca czy po przebytych incydencie wieńcowym połączenie to może być z powodzeniem stosowane łącznie z beta-adrenolitykiem, szczególnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego lub przeciwdławicowego za pomocą 3 leków.

Kolejną grupą pacjentów, u których skojarzenie ramiprilu z amlodipiną we wzrastających dawkach może być zastosowane są pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym lub z towarzyszącą cukrzycą.

Inne sytuacje kliniczne, w których to połączenie może być przydatne, to przypadki, gdy względnie lub bezwzględnie przeciwwskazany jest diuretyk tiazydowy, na przykład pacjenci z towarzyszącą dną moczanową lub hiperurykemią.

Wydaje się, że z uwagi na dysproporcję długości działania hipotensyjnego połączenie ramiprilu z amlodipiną może być ciekawe z punktu widzenia chronoterapii w nadciśnieniu tętniczym z możliwością zastosowania w porze wieczornej u pacjentów typu *non-dipper*. W tej sytuacji amlodipina zapewniałaby całodobową kontrolę ciśnienia, również w ciągu dnia, a ramipril poprawiałby stosunek wysokości ciśnienia dzień–noc z normalizacją profilu dobowego ciśnienia, co wykazano w wielu pracach w stosunku do tego leku. Sytuacje te podsumowano w tabeli I.

Obecnie dostępne są na rynku farmaceutycznym w Polsce dwa połączenia ramiprilu z antagonistą wapnia: ramipril z amlodipiną i ramipril z felodipiną. Przy porównywaniu tych alternatywnych połączeń warto

pamiętać, że amlodipinę charakteryzuje znacznie większa biodostępność niż felodipinę (64–90% v. 20% dla felodipiny) oraz zdecydowanie dłuższy okres półtrwania (30–50 h v. 15–25 h dla felodipiny).

Ponieważ połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia może być zastosowane zarówno jako lek II rzutu (np. u chorych dotąd stosujących amlodipinę, ramipril lub obydwie leki w osobnych preparatach), jak i od początku terapii (nadciśnienie tętnicze umiarkowane), w praktyce klinicznej potrzebować będziemy różnych dawek obu leków w takim połączeniu, na przykład w przypadku połączeń ramiprilu z amlodipiną byłyby to skojarzenia:

1. ramipril/amlodipina 5 mg/5 mg;
2. ramipril/amlodipina 5 mg/10 mg;
3. ramipril/amlodipina 10 mg/5 mg;
4. ramipril/amlodipina 10 mg/10 mg.

Tabela I. Wskazania do zastosowania ramiprilu z amlodipiną w terapii hipertensyjnej

Table I. Indications for ramipril-amlodipine combination hypotensive therapy

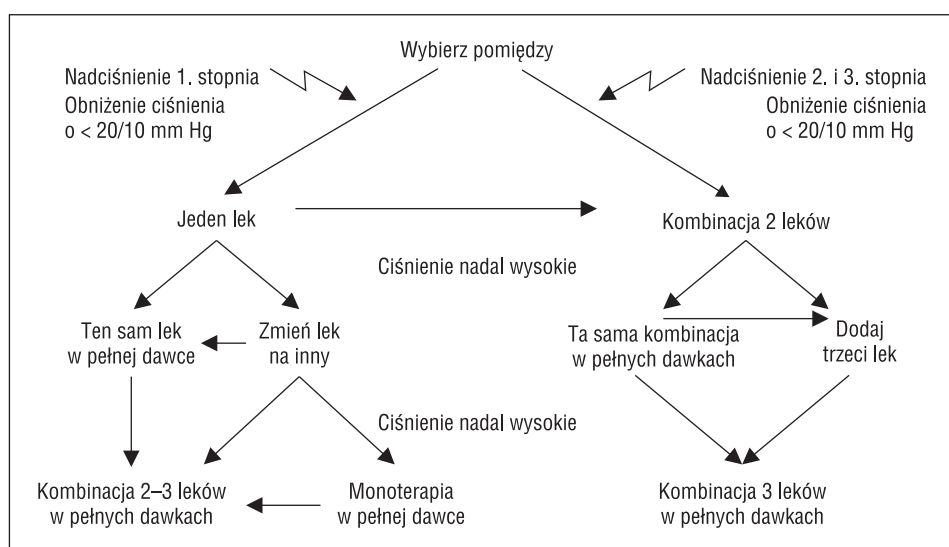
Nadciśnienie tętnicze niepowikłane niezależnie od stopnia i ryzyka sercowo-naczyniowego, ale szczególnie przy wysokim ryzyku i w nadciśnieniu tętniczym II ^o
Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca (z beta-adrenolitykiem)
Nadciśnienie tętnicze z zespołem metabolicznym
Nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą cukrzycą
Lek złożony przydatny u pacjentów typu <i>non-dipper</i> ?

O ile pierwszy typ preparatu złożonego mógłby być stosowany jako leki inicjujące leczenie hipertensyjne w terapii nadciśnienia tętniczego II i III stopnia, to trzy kolejne typy preparatów zarezerwowane powinny być raczej do drugiego etapu takiego postępowania, jak określa to algorytm w wytycznych PTNT z 2011 roku (ryc. 9).

Streszczenie

Złożone leki hipertensyjne zdobywają coraz większą popularność w terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na dodatkowe korzyści, jakie przynoszą w zakresie wytrwałości terapeutycznej i poprawy współpracy pacjenta z lekarzem. W nadciśnieniu tętniczym II stopnia są podstawową opcją terapeutyczną. Ramipril z amlodipiną to nowe połączenia leków hipertensyjnych w preparacie złożonym dostępne na rynku farmaceutycznym w Polsce. W tym wypadku mamy do dyspozycji skojarzenie w jednej kapsułce wszechstronnie przebadanego inhibitora konwertazy angiotensyny z najpopularniejszym dihydropirydynowym antagonistą wapnia. Oba leki cechują korzystne wyniki dużych prób klinicznych z ich udziałem, zarówno w nadciśnieniu niepowikłanym, jak i w przypadku powikłań sercowo-naczyniowych.

W badaniu oceniającym bezpośrednio preparat złożony ramipril–amlodipina wykazano jego wysoką skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego ocenianego metodą 24-godzinnego ABPM oraz w po-



Rycina 9. Strategia terapii hipertensyjnej wg zaleceń PTNT 2011 z uwzględnieniem możliwości zastosowania połączenia ramipril–amlodipina w różnych dawkach

Figure 9. Hypotensive treatment strategy according to 2011 Recommendations of the Polish Society of Hypertension, including ramipril–amlodipine combination at different doses

miarach gabinetowych, a także ograniczenie występowania obrzęków kostek typowych dla amlodipiny. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane przez 95% pacjentów.

Naturalne wskazanie dla połączenia ramiprilu z amlodipiną to naciśnienie tętnicze niepowikłane II stopnia niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie pacjenci z towarzyszącym zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą. W naciśnieniu tętniczym powikłanym chorobą niedokrwienną serca, po przebytych incydencie wieńcowym połączenie ramiprilu z amlodipiną może być z powodzeniem stosowane łącznie z beta-adrenolitykiem, szczególnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego lub przeciwdławicowego za pomocą 3 leków. Wydaje się, że połączenie ramiprilu z amlodipiną może być ciekawe z punktu widzenia chronoterapii w naciśnieniu tętniczym z możliwością jego zastosowania w porze wieczornej u pacjentów typu *non-dipper*.

słowa kluczowe: ramipril, amlodipina, lek złożony, terapia hipotensyjna

Naciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 2, strony 105–119.

Piśmiennictwo

- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60 (9): 968, e1-94.
- Tykarski A., Posadzy-Malaczynska A., Wyrzykowski B. i wsp. Prevalence of hypertension and effectiveness of its treatment in adult residents of our country. Results of the WO-BASZ program. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (6 supl. 4): S614–619.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym — 2011. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego. *Naciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (2): 55–82.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. i wsp. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (7): 544–548.
- Devereux R.B., de Faire U., Fyhrquist F. i wsp. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (2): 259–270.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
- Sica D.A. *Clinical Management/Principles of Management* 1998; 119: 342–344.
- Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22 (12): 2379–2386.
- Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. i wsp. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 (4): 646–653.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (23): 2417–2428.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–840.
- Campbell N.R., McAlister F.A., Duong-Hua M. i wsp. Polytherapy with two or more antihypertensive drugs to lower blood pressure in elderly Ontarians. Room for improvement. *Can. J. Cardiol.* 2007; 23 (10): 783–787.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122 (3): 290–300.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (15): 1547–1559.
- Makani H., Bangalore S., Romero J. i wsp. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am. J. Med.* 2011; 124: 128–135.
- Krause T., Lovibond K., Caulfield M. i wsp. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: d4891.
- Kaplan N.M. on Behalf of the Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. The CARE Study: a Postmarketing Evaluation of Ramipril in 11,100 Patients. *Clin. Ther.* 1996; 18: 658–670.
- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. i wsp. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J. Hypertens.* 1995; 13 (11): 1325–1334.
- Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. i wsp. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821.
- Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349: 1493–1497.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
- Toyo-Oka T., Naylor W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 1996; 5 (4): 206–208.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Ma-

- for outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–2997.
25. Williams B., O'Rourke M. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15 (supl. 1): S69–73.
26. Krams D.M., Sharma R.C. Limits of lipid-lowering therapy: the benefits of amlodipine as an anti-atherosclerotic agent. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9 (supl. 1): 3–9.
27. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. i wsp. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 592–599.
28. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.
29. Hillegass W.B., Ohman E.M., Leimberg J.D. i wsp. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73 (12): 835–839.
30. Yamazaki T., Taniguchi I., Kurusu T. i wsp. Effect of amlodipine on vascular responses after coronary stenting compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circ. J.* 2004; 68 (4): 328–333.
31. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. i wsp. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–2225.
32. Terpsta W.F., May J.F., Smit A.J. i wsp. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J. Hypertens.* 2004; 22: 1309–1316.
33. Mason R.P. Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cardiovasc. Dis.* 2003; 16 (supl. 3): 11–17.
34. Mason R.P., Kubant R., Heeba G. i wsp. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL — induced endothelial dysfunction. *Pharm. Res.* 2008; 25: 1798–1806.
35. Mayer B. Translocation of endothelial nitric oxide synthase: another feat of amlodipine, a cardiovascular Jack-of-all-trades. *Cardiovasc. Res.* 2006; 71: 411–413.
36. Tykarski A., Widecka K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2011 rok. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (4): 211–235.
37. Miranda R.D., Mion D. Jr, Rocha J.C. i wsp. An 18-Week, Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Amlodipine/Ramipril Combination Versus Amlodipine Monotherapy in the Treatment of Hypertension: The Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril (ATAR) Study. *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 1618–1628.
38. Tkaczewa O.N., Barabaszka A.V., Nowikowa I.M. i wsp. The Study of Effects of Combination of Amprilan and Tenox in Patients With Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologia* 2009; 5: 40–47.