

Избор на терапевтични комбинации с АСЕ-инхибитор при пациенти с хипертония и диабет тип 2

Резултати от нови клинични проучвания

Д-р Борислав Георгиев,¹ доц. Нина Гочева,¹ проф. Сабина Захариева,² доц. Цветалина Танкова²

¹ Университетска национална кардиологична болница

² Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

Диабетната епидемия продължава да нараства, повишавайки честотата на микро- и макросъдовите усложнения, инвалидността и смъртността. Диабетът повишава 3–4 пъти риска за развитие на сърдечно-съдова болест. Съпровождащата го хипертония удвоява смъртността и риска от инсулт, утроява риска от коронарна болест на сърцето и сигнификантно ускорява прогресията на макросъдовите усложнения, включително диабетната нефропатия. Следователно, понижението на артериалното налягане е от изключително значение в превенцията на сърдечно-съдовите и бъбречните заболявания. За успешната антихипертензивна терапия често е необходима комбинация от медикаменти – в отделни таблетки или в комбинирани таблетки с фиксирани дози. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в комбинация с диуретици подобряват контрола над артериалното налягане, противодействат на активацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, дължаща се на диуретика, и понижават риска от промени в електролитните нива, постигайки и едновременно антипротеинуричен ефект. АСЕ-инхибиторите в комбинация с калциеви антагонисти осигуряват сигнификантен адитивен ефект върху редуцията на артериалното налягане и могат да имат благоприятни метаболитни ефекти и синергично да редуцират протеинурията и степента на понижение на гломерулната филтрация, както показва проучването GUARD. Наскоро публикуваното проучване ACCOMPLISH показва, че комбинацията АСЕ-инхибитор/калциев антагонист може да бъде особено полезна в редуцията на сърдечно-съдовия изход при пациенти с висок риск. Възможни са различни комбинации с АСЕ-инхибитори в терапията на пациенти със захарен диабет тип 2 и хипертония в светлината на новите клинични проучвания, включително GUARD и ACCOMPLISH.

Диабетната епидемия продължава да нараства.¹ През 2000 г. диабет е диагностициран при 171 милиона пациенти в световен мащаб, а през 2030 г. се очаква броят им да нарасне до 366 милиона,² като 90% от тези случаи се падат на диабет тип 2. В момента на поставяне на диагнозата около 50% от болните с диабет тип 2 имат и хипертония. Този процент е дори още по-висок при наличието на микро- и макроалбуминурия.³ Микроалбуминурията (екскреция на албумин с урината 20–200 µg/min или 30–299 mg/24 часа) често алармира за приближаващата изява на диабетната нефропатия и е независим прогностичен фактор за сърдеч-

но-съдовата заболяемост и смъртност при пациенти с диабет.^{4–6}

Понижението на артериалното налягане е основен приоритет в превенцията на клиничните инциденти при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипертония, които са с много висок риск за сърдечно-съдов или бъбречен инцидент. Диабетът води до 2–4-кратно повишение на риска от сърдечно-съдова болест,⁷ включително инсулт,⁸ предсърдно мъждене, коронарна болест на сърцето и левокамерна хипертрофия.¹⁰ Диабетът е основна причина за заместителна бъбречна терапия в САЩ¹² и Великобритания,¹¹ където над 40% от пациентите на диализа са диабетици. Съпровождащата

диабета хипертония удвоява общата смъртност и риска от инсулт, утроява вече повишения риск за коронарна болест на сърцето и сигнификантно ускорява прогресията на диабетната нефропатия,¹³ ретинопатия¹⁴ и невропатия.¹⁵ При тези пациенти повишението на систолното или диастолното артериално налягане с 5 mmHg повишава риска за настъпване на сърдечно-съдов инцидент или смърт с 20–30%.¹⁶ Поради това Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure,¹⁷ European Society of Hypertension⁶ и American Diabetes Association¹⁸ пре-

поръчват постигането на прицелни стойности на артериалното налягане <130/80 mmHg при лица с диабет и хипертония.

За успешната терапия на тези пациенти често е необходима комбинирана терапия¹⁹ с медикаменти в отделни лекарствени форми или в комбинирана форма с фиксирана доза.

И двете възможности за комбинирана терапия предлагат множество предимства. Първо, те предлагат по-стриктен контрол на артериалното налягане и следователно по-голяма редукция на клиничните инциденти, същевременно понижавайки риска от странични ефекти чрез приложението на медикаментите в относително ниски дози на медикаментите в комбинацията или чрез избор на медикаменти, всеки от които атенюира страничните ефекти на другия.²⁰ Анализ на данните от 354 рандомизирани проучвания с петте основни класа антихипертензивни медикаменти²¹ показва, че антихипертензивната ефективност на медикаментите в комбинацията е адитивна, а страничните ефекти са по-слабо изразени спрямо сумарния очакван ефект. В 66 рамена на проучванията медикаментозната монотерапия предизвиква нежелани симптоми при 5.2% от участниците (3.6–6.6%), а в 33 рамена на комбинирана терапия с два медикамента симптоми се установяват при 7.5% (5.8–9.3%) от пациентите, като тази стойност е по-ниска от очакваната стойност от 10.4% (2x 5.2%) при адитивен ефект на страничните явления ($p=0.03$).

Второ, в повечето случаи при комбинираната терапия е необходимо по-малко време за достигане на прицелните стойности на артериалното налягане при еквивалентна²² или по-добра²³ поносимост в сравнение с по-високо дозовата монотерапия. И накрая, пациентите със съпътстващи заболявания, като захарен диабет тип 2 и хипертония, могат да имат благоприятни ефекти от различните антихипертензивни комбинации, които могат да предложат сърдечни, съдови и ренопротективни предимства, надхвърлящи самия антихипертензивен ефект.

Комбинираната терапия с медикаменти във фиксирани дози улеснява терапевтичния режим, повишава съпричастността на пациента и предотвратява неуспеха от терапията поради пропускане на дози.²⁴ Обикновено комбинираната терапия е свързана с редукция на цената на терапията за здравната система.²³ От друга страна, комбинираната лекарствена форма с фиксирани дози не винаги позволява дозиране и ажустиране на необходимата доза,²⁵ което поставя пациентите на риск от ортостатична хипертония (напр. възрастните пациенти, пациентите с автономна невропатия); в някои случаи размерът на таблетката е твърде голям.²⁶

Комбинираната терапия с отделни медикаменти позволява по-лесно ажустиране до желаната доза. Потенциални недостатъци на този метод са усещането на пациента, че приема повече медикаменти, което се възприема като усещане за това, че е по-болен,²⁵ и обикновено по-високата цена на терапията.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 обикновено се използват комбинации на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или ангиотензин-рецепторен блокер + диуретик или калциев антагонист. Най-честите и най-изучени комбинации са:

- АСЕ-инхибитор + диуретик;
- АСЕ-инхибитор + калциев антагонист.

АСЕ-инхибитор + диуретик

Резултатите от много проучвания показват, че АСЕ-инхибиторите понижават сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при пациенти с диабет [Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial,²⁷ Captopril Prevention Project Trial (CAPPP),²⁸ Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACE-T),²⁹ Appropriate BP Control Diabetes (ABCD) Trial³⁰ и UK Prospective Diabetes Study¹⁹], въпреки че мета-анализ на проучването Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) показва важността на понижението на артериалното налягане за редукцията на сърдечно-съдовия

риск при пациенти с или без захарен диабет, независимо от медикаментозния клас.³¹ Във всеки случай, блокадата на ренин-ангиотензиновата система (РАС) може да отсрочи влошаването на степента на гломерулната филтрация и прогресията на албуминурията.^{32, 33} Ренопротективните ефекти на блокадата на РАС са потвърдени от много ключови проучвания при пациенти с диабет тип 2.³⁴⁻³⁶ Сравнителните резултати от проучването Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril Trial (DETAIL) установиха, че АСЕ-инхибиторът еналаприл и АРБ телмисартан имат сходни ренопротективни ефекти при пациенти с хипертония и нефропатия в ранен стадий при диабет тип 2.³⁷ Блокадата на РАС обаче може да инхибира калиевата екскреция с урината и хиперкалиемията остава основен проблем пред клинициста, особено при пациенти с хронично бъбречно заболяване.³⁸

Диуретиците (обикновено тиазиди и тиазидо-подобни индолинови диуретици, като индапамид) остават най-ефективните медикаменти за корекция на хипертонията.¹⁷ В споменатия анализ на проучването BPLTTC³¹ диуретиците регулират сърдечно-съдовите инциденти до степен, подобна на тази при приложение на АСЕ-инхибитори, бета-блокери и калциеви антагонисти. При 13 101 пациенти с хипертония и диабет тип 2, участващи в проучването Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), терапията с хлорталидон понижаваше сърдечно-съдовите усложнения до степен, сходна с тази при приложението на АСЕ-инхибитора лизиноприл и калциевия антагонист амлодипин.³⁹ В ниска доза тиазидните диуретици обикновено не повлияват бъбречната функция⁴⁰ и могат да бъдат използвани при гломерулна филтрация >30 mL/min. Диуретиците могат да предизвикат обаче загуба на електролити с урината и развитие на хипонатриемия, хипокалиемия и/или хипомагнезиемия. Освен това, индуцираната от диуретиците обемна редукция може да активира РАС, ограничавайки тяхното хипо-

тензивно действие^{41, 42} и предизвикват пре-ренална азотемия. Накрая, тиазидните диуретици могат да предизвикат нежелани метаболитни ефекти, включително хиперурикемия, хиперхолестеролемия и да нарушат глюкозния толеранс, повишавайки вероятността за развитие на диабет и влошаване на гликемичния контрол при пациентите с диабет.^{43, 44} Около 50% от хипергликемичните ефекти на тиазидите са резултат от понижаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки, медирано от редуцията на серумното калиево ниво <math><3.5 \text{ mmol/L}</math>.⁴⁵ Общото калиево съдържание в тялото играе централна роля в инсулиновата секреция,⁴⁶ вероятно защото АТФ-чувствителните K^+ -каналчета култират бета-клетъчния механизъм с електричната активност. Нов анализ на Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP)⁴⁷ показва, че честотата на новопоява на диабета е свързана с тежестта на хипокалиемията, дори след ажустиране за изходното ниво на глюкозата и дозата на диуретика. Абсолютното повишение на честотата на захарния диабет се понижава значително при понижаване на серумното калиево ниво от 5.0 до 4.5 mmol/L, но се повишава силно при понижаване на калиевото ниво от 4.0 до 3.5 mmol/L. Установено е, че дори при липса на промяна в калиевото ниво, честотата на диабета е двойно по-висока при плацебо в сравнение с тиазидите и че добавката на K^+ не предотвратява новопоявата на диабет. В наскоро публикуваното проучване Mechanisms for the Diabetes Preventing Effect of Candesartan (MEDICA),⁴⁸ мултицентрово тройно-кръстосано проучване, 26 пациенти без диабет, със затлъстяване и хипертония са преминали 12-седмична терапия с кандесартан, хидрохлоротиазид (НСТЗ) и плацебо. След 12-седмична терапия с тиазид (в сравнение с кандесартан) е наблюдавано натрупване на висцерална и чернодробна мастната тъкан, повишени нива на маркерите на възпалението (С-реактивен протеин, серумен амилоид), на гликирания

хемоглобин и на трансминазите. Инсулиновата чувствителност е понижена при терапията с НСТЗ спрямо терапията с кандесартан или плацебо, независимо от промените в серумното ниво на калия. В резултат на това диабетогенните ефекти на тиазидите се приемат за мултифакторни, с изразен K^+ -независим компонент.⁴⁹

Следователно, комбинацията от АСЕ-инхибитор и диуретик има силна патофизиологична основа (табл. 1). Тя позволява подобрение на контрола на артериалното налягане,⁵⁰⁻⁵³ противодейства на активацията на РАС в резултат от действието на диуретичната терапия и редуцира риска от хипер- или хипокалиемия, осигурявайки същевременно синергичен антипротеинуричен ефект.⁵⁴ Високият прием на натрий обикновено атенюира антипротеинуричните ефекти на РАС-блокери; с приложението на диуретик се преодолява този ефект.⁵⁵⁻⁵⁷ Комбинацията на АСЕ-инхибитор с диуретик е особено полезна при онези пациенти, при които монотерапията с РАС-блокери в конвенционални дози често е неуспешна или недостатъчна.⁵⁸ АСЕ-инхибиторите, поне теоретично, могат да онеможат промените в глюкозния метаболизъм, индуцирани от диуретиците.⁵⁹ Много клинични проучвания показваха, че АСЕ-инхибиторите могат да подобрят инсулиновото действие в цялото тяло и усвояването на глюкозата от скелетните мускули при пациенти с инсулинова резистентност и хипертония по множество механизми. Така например остро приложението на каптоприл по време на тест с клампиране предизвиква повишение с 25% на инсулиновата чувствителност в цялото тяло.⁶⁰ След остро приложението на каптоприл при пациенти с диабет тип 2 се наблюдава понижаване на стойностите на кръвноразхарния профил и повишение на постпрандиалното ниво на глюкозата.⁶¹ Дори остро перорално приложението на АСЕ-инхибитора каптоприл в по-ниска доза, която не оказва ефект върху артериалното налягане, може да подобри периферното усвояване на глюкозата, индуцирано от инсулина при пациенти с инсу-

линова резистентност.⁶² Хроничното приложението на АСЕ-инхибитори обикновено е свързано с повишение на инсулиновата чувствителност.⁶³ Големи интервенционални проучвания доказаха, че монотерапията с АСЕ-инхибитор има позитивен ефект върху глюкозния метаболизъм. В проучването Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE)⁶⁶ 3.6% от пациентите на терапия с рамиприл развиват диабет в сравнение с 5.4% в плацебо-групата ($p < 0.001$). В проучването FACET²⁹ понижаване на серумната концентрация на глюкозата на гладно и серумната концентрация на инсулина при пациентите с диабет тип 2 и хипертония е наблюдавано и в двете терапевтични групи – на терапия с фозиноприл и амлодипин. В проучването ALLHAT⁶⁷ 8.1% от пациентите на терапия с лизиноприл развиват диабет в сравнение с 11.6% от пациентите на терапия с диуретик. Мета-анализ⁶⁸ показва, че хипергликемията и последващото развитие на диабет е по-често при пациенти на терапия с диуретици (или бета-блокери) спрямо АСЕ-инхибитори (или АРБ). Само ограничен брой проучвания са изследвали метаболитните ефекти на комбинацията АСЕ-инхибитор + диуретик. През 1983 г. две мултицентрови проучвания сравниха ефектите на АСЕ-инхибитора каптоприл в комбинация с диуретик и ефектите на монотерапията с всеки от медикаментите при лека до умерена хипертония.⁶⁹ Освен ефекта върху артериалното налягане, са изследвани и ефектите на терапията върху се-

<i>Подобрение на контрола на артериалното налягане</i>
<i>Противодействие на активацията на ренин-ангиотензивната система в резултат от диуретичната терапия</i>
<i>Понижаване на риска за възникване на метаболитни нарушения (хипер- и хипокалиемия, хипомагниемия)</i>
<i>Синергични антипротеинурични ефекти, особено при наличие на висока натриево консумация</i>
<i>По-добър терапевтичен отговор при афро-американците</i>
<i>Онеможаване на страничните ефекти, индуцирани от диуретичната терапия</i>

Табл. 1. Предимства на комбинираната терапия с АСЕ-инхибитор + диуретик

румното ниво на калия, пикочната киселина, глюкозата и холестерола. Първото проучване (проучване А) включва 210 пациенти с хипертония, рандомизирани към терапия с NCTZ 15 mg 3 пъти дневно, каптоприл 25 mg 3 пъти дневно или каптоприл + NCTZ за 6 седмици. Второто проучване (проучване В) включва 415 пациенти, рандомизирани към терапия с каптоприл 25 mg 2 пъти дневно + NCTZ 25 mg 2 пъти дневно, каптоприл 50 mg 2 пъти дневно + NCTZ 25 mg 2 пъти дневно, каптоприл 50 mg 2 пъти дневно + плацебо, NCTZ 25 mg 2 пъти дневно + плацебо или само плацебо за 6 седмици. И в двете проучвания при всички пациенти (с изключение на пациентите на плацебо) се установява сигнификантно понижение на артериалното налягане ($p < 0.05$). И в двете проучвания при пациентите на монотерапия с NCTZ се наблюдава сигнификантно понижение ($p < 0.05$) на серумното калиево ниво и повишение на нивото на пикочната киселина, глюкозата и холестерола в сравнение с монотерапията с каптоприл, без сигнификантни промени на тези параметри в групите на комбинирана терапия.

В друго проучване⁵⁸ 255 пациенти с есенциална хипертония са рандомизирани към терапия с NCTZ, каптоприл или комбинация. При монотерапия с NCTZ се установява сигнификантно понижение на серумното калиево ниво, повишение на нивото на пикочната киселина, глюкозата и холестерола ($p < 0.05$). При монотерапия с каптоприл не се наблюдават промени в тези параметри. При комбинирана терапия на каптоприл с NCTZ е установено сигнификантно понижение на диуретичния ефект върху нивото на калия и пикочната киселина и не е наблюдавана сигнификантна промяна на нивото на глюкозата и холестерола. В малко проучване⁷⁰ 10 пациенти с хипертония и диабет тип 2 са лекувани с еналаприл 20 mg дневно за 8 седмици, след което са разделени в 2 групи от по 5 пациенти, едната от които е продължила терапията си с еналаприл за още 8 седмици, а другата е преминала на комбинирана терапия с еналаприл + NCTZ. Не

са наблюдавани сигнификантни промени в метаболитните параметри, включително инсулиновата чувствителност, между стойностите към 8 седмица и стойностите към 16 седмица за всяка от групите. В 12-седмично мултицентрово проучване,⁷¹ изследващо терапевтичния отговор към дозата при 353 пациенти с есенциална хипертония, комбинираната терапия със зофеноприл/NCTZ (30/12.5 mg дневно или 60/12.5 mg дневно) е по-ефективна в поддържането на непрекъснат 24-часов контрол над артериалното налягане в сравнение с всеки от медикаментите в монотерапия; честотата на нежеланите ефекти, свързани с терапията, е съпоставима между терапевтичните групи и най-чести нежелани ефекти са кашлицата и полиурията. От терапията са се отказали само 1.7% пациенти. Не е наблюдавано повишение в нивото на LDL-холестерола, триглицеридите, глюкозата и пикочната киселина при комбинираната терапия. Много проучвания обаче повдигат въпроса за метаболитните ефекти на комбинацията ACE-инхибитор/диуретик при пациенти с хипертония и диабет тип 2.^{72, 73} Едно ново, голямо, рандомизирано проучване – ADVANCE, не показва влошаване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2, рандомизирани на терапия с ACE-инхибитор в комбинация с тиазидо-подобния диуретик индапамид.⁷⁴ Метаболитните ефекти на комбинацията ACE-инхибитор/диуретик все още са обект на дискусии, но наличните данни потвърждават метаболитните благоприятни ефекти на комбинацията ACE-инхибитор/калциев антагонист, особено при пациенти с предиабет (нарушен глюкозен толеранс, метаболитен синдром, анамнеза за гестационен диабет) или диабет.

Въпреки че ACE-инхибиторите и диуретиците са използвани индивидуално в голям брой сърдечно-съдови и бъбречни проучвания, малко проучвания са извършвали директни сравнения между комбинацията ACE-инхибитор/диуретик и други медикаменти и плацебо при пациенти с диабет тип 2 и хипертония.

ACE-инхибитор + калциев антагонист

Ефектите на PAC-блокадата при пациенти с диабет тип 2 и хипертония вече бяха обсъдени. Различни резултати бяха съобщени за приложението на калциев антагонисти при пациенти с диабет и хипертония. В проучването Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 (STOP-2)⁸⁰ 719 пациенти с хипертония на възраст 70–84 години бяха рандомизирани към терапия с калциев антагонист (фелодипин или исрадипин, $n=231$), ACE-инхибитор (еналаприл или лизиноприл, $n=235$) или конвенционална терапия (диуретик или бета-блокатор, $n=253$). Антихипертензивният ефект на терапевтичните режими за трите групи е сходен. Терапевтичният ефект не се различава сигнификантно по отношение на честотата на първичния критерий (сърдечно-съдова смъртност). Проучването ABCD сравнява ефектите на еналаприл и низолдипин при 470 пациенти с инсулин не-зависим диабет и хипертония и е прекратено предсрочно поради значително повишената честота на миокардния инфаркт при пациентите на терапия с калциев антагонист.⁸⁰ В проучването Irbesartan versus amlodipine Diabetic Nephropathy³⁵ 1715 пациенти с диабет тип 2 и диабетна нефропатия са рандомизирани към терапия с ирбесартан, амлодипин или плацебо. След 2.6-годишен период на проследяване терапията с калциев антагонист и терапията с APB се свързват с еднаква честота на тежките сърдечно-съдови инциденти, сърдечно-съдовата смърт и общата смъртност. В проучването FACET²⁹ са включени 380 пациенти с диабет тип 2 и хипертония на терапия с фозиноприл или амлодипин и са проследени за 3.5 години; в това проучване е установена по-висока честота на комбинирания критерий (остър миокарден инфаркт, инсулт или хоспитализация) при пациентите на терапия с амлодипин. Терапията с калциев антагонист редуцира риска от нефатален инсулт с 25%⁸² поради техните антиатерогенни⁸³⁻⁸⁵ и антитромботични^{86, 87} ефекти в сравнение с кон-

венционалната терапия. От друга страна, калциевите антагонисти (основно дихидропиридинови) могат да повишат риска от миокарден инфаркт⁸² чрез повишение на адренергичната стимулация. Дихидропиридиновете калциев антагонисти обикновено предизвикват развитието на оток на глезените по три различни механизма – артериоларна вазодилатация, нарушение на локалната съдова авторегулация на кръвотока и нарушена протекция спрямо хидростатичното налягане.⁸⁸ Разликата в симпатиковата свръхактивация след артериална вазодилатация може да доведе до разностепенен оток на глезените. Дихидропиридиновете калциев антагонисти, които активират симпатиковата нервна система в по-слаба степен (напр. манидипин),⁸⁹ вероятно имат по-благоприятен профил по отношение на страничните ефекти.

Калциевите антагонисти се различават по ефекта си върху гломеруларната хемодинамика и уринарната екскреция на албумин.⁹⁰ Конвенционалните дихидропиридинови калциев антагонисти могат да предизвикат вазодилатация на бъбречните артериоли с малко въздействие върху диаметъра на еферентните артериоли и така да доведат до повишение на интрагломеруларното налягане и протеинурия; новите дихидропиридинови калциев антагонисти (манидипин, бенидипин) индуцират вазодилатация не само в аферентните гломеруларни артериоли, но и в еферентните артериоли, което води до понижаване на протеинурията.⁹¹⁻⁹³ Недихидропиридиновете калциев антагонисти (напр. верапамил) предлагат умерен протективен ефект по отношение на протеинурията при диабетната нефропатия, освен антихипертензивния си ефект.⁹⁴ Що се отнася до бъбречните ефекти на калциевите антагонисти при пациенти с диабет тип 2 и хипертония, важно е да се отбележи, че всички проучвания, сравняващи директно калциевите антагонисти и блокери на РАС (АСЕ-инхибитори и АРБ), не показваха разлики в честотата на промяна на степента на гломерулна филтрация.⁸¹ Въпреки че албуминурията обикновено не се ре-

дуцира по-значително при терапия с АСЕ-инхибитори и АРБ в сравнение с калциев антагонисти, това обикновено не води до по-голяма ренопротекция, изразена чрез промяната на степента на гломерулна филтрация, а само до по-голяма сърдечно-съдова протекция.

В светлината на тези данни, комбинацията на АСЕ-инхибитор с калциев антагонист предлага и допълнителни предимства (табл. 2). Първо, тя осигурява последователен и сигнификантно адитивен ефект върху редукцията на артериалното налягане⁹⁵⁻¹⁰³ без да засяга липидния и възлехидратния метаболизъм.¹⁰⁴ Второ, АСЕ-инхибиторите в комбинация с калциев антагонисти имат благоприятни метаболитни ефекти. При пациенти с хипертония и нарушен глюкозен толеранс комбинацията трандолаприл + верапамил редуцира риска от новопоява на диабет в сравнение с комбинацията АРБ + тиазиден диуретик.¹⁰⁵ В проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)¹⁰⁶ комбинацията с АСЕ-инхибитор/калциев антагонист понижава риска за новопоява на диабет с 30%. В друго проучване терапията с трандолаприл + верапамил е свързана с по-добър гликемичен контрол в сравнение с монотерапията с АСЕ-инхибитор, ефект, който е независим от антихипертензивния.¹⁰⁷ Комбинацията от АСЕ-инхибитори + дихидропиридинови калциев антагонисти има още по-силно изразен благоприятен метаболитен ефект. Ново проучване показва повишение на инсулиновата чувствителност с 59% след 24-седмична терапия с фиксирана комбинация делаприл/манидипин на пациенти с хипертония и затлъстяване, докато терапията с олмесартан/тиазид се оказва неефективна.¹⁰⁸ Предполага се, че понижението на инсулиновата резистентност при терапия с калциев антагонисти настъпва по два механизма. Тези медикаменти предизвикват вазодилатация и подобряват кръвотока в скелетните мускули с последващо подобрене на доставката на инсулин и глюкоза и активират не-оксидативните пътища на използване на глюкозата. Калциевите антагонис-

ти подобряват инсулиновата чувствителност на клетъчно ниво чрез понижаване на цитоплазмената концентрация на свободни калциев йони.^{109,110} Системната вазодилатация, индуцирана от калциевите антагонисти (особено дихидропиридинови), води до рефлекторно повишение на сърдечната честота и подобрява екскрецията на ренин от бъбреците,¹¹¹ редуцирайки хипотензивния ефект на медикамента. Тези ефекти могат да бъдат компенсирани при блокада на РАС. Вазодилатативният оток, който може да се развие при терапия с калциев антагонисти, често се редуцира при добавка на АСЕ-инхибитор.¹¹² Диуретичният и натриуретичният ефект на калциевите антагонисти допълва АСЕ-инхибицията по-добре от диуретичната терапия и прави възможен контрола на артериалното налягане без диуретик.¹¹³ АСЕ-инхибиторите омекотяват стимулацията на оста ренин-ангиотензин-алдостерон, която може да провокира диуретичния ефект. При пациенти с диабет тип 2 и хипертония комбинацията от АСЕ-инхибитор и калциев антагонист може да редуцира синергично протеинурията и степента на понижаване на гломерулната филтрация.¹¹⁴ АСЕ-инхибиторите и калциевите антагонисти стимулират продукцията на азот-

Подобрение на контрола на артериалното налягане
Благоприятни метаболитни ефекти
Противодействие на рефлекторното повишение на симпатиковата нервна активност, индуцирана от терапията с калциев антагонисти
Понижение на вазодилатативния едем
Диуретични и натриуретични ефекти на калциевите антагонисти
Синергична редукция на протеинурията и скоростта на понижаване на степента на гломерулна филтрация
Повишение на продукцията на NO и понижаване на продукцията на цитокини
Подобрение на фибринолитичния баланс
Подобрение на артериалната разтегливост

Табл. 2. Предимства на комбинираната терапия с АСЕ-инхибитор + калциев антагонист

ния оксид (NO) по кинин-зависими механизми и сигнификантно понижават нивата на всички маркери на възпалението (тумор-некротичен фактор α , интерлевкин-6, ядрен фактор κB); предклинични данни показват, че комбинираната терапия има адитивни ефекти.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Механизмите на съдовото увреждане при пациентите с диабет са много сложни, но ексцесивната продукция на реактивни кислородни радикали, ендотелната дисфункция и понижената бионаличност на NO играят ключова роля в патогенезата. При тези пациенти неврохормоналният дисбаланс между ангиотензин II и NO, свързан с ендотелна дисфункция, също може да доведе до възпаление и сърдечно ремоделиране след миокардна исхемия. Така комбинираната терапия с ACE-инхибитор/калциев антагонист може да има благоприятни ефекти върху миокардната исхемия и левокамерната хипертрофия чрез ограничение на възпалението и възстановяването на неврохормоналния баланс,¹¹⁸ а така също и върху фибринолитичния баланс¹¹⁹ и артериалната разтегливост.^{120, 121}

В няколко проучвания при хипертония, сърдечно-съдови и бъбречни заболявания е извършено директно сравнение на комбинацията ACE-инхибитор/калциев антагонист и други медикаменти/плацебо при пациенти с диабет тип 2 и хипертония.

Проучвания при хипертония

Ефективността и поносимостта на антихипертензивната терапия с ACE-инхибитор и калциев антагонист без диуретик е изследвана при 47 пациенти с диабет тип 2 и хипертония, рандомизирани на монотерапия с верапамил и еналаприл и с комбинация от двата медикамента в случаите, в които артериалното налягане остава високо, за 30-седмичен период.¹⁰⁴ След 10-седмична монотерапия 30 пациенти са постигнали стойност на ДАН <90 mmHg. При останалите 17 пациенти комбинираната терапия с верапамил/еналаприл води до понижение на артериалното налягане от $170\pm 4/104\pm 2$ до

$152\pm 4/90\pm 2$ mmHg ($p<0.001$). Не е наблюдавана сигнификантна промяна в плазменото глюкозно ниво, гликозилирания хемоглобин, серумния фруктозамин, общите липиди, LDL- и HDL-холестерола, аполипотеините A-I и B, креатинина и екскрецията на албумин с урината, което показва, че нивото на артериалното налягане може да бъде ефективно понижено без съществено повлияване на въглехигратния и липидния метаболизъм.

Последващото малко кръстосано проучване с 38 пациенти с диабет тип 2 и хипертония¹¹⁹ изследва терапията с беназаприл, 10 mg дневно, амлодипин, 5 mg дневно, и тяхната комбинация и показва, че комбинираната терапия води до сигнификантно по-висока редуция в САН и ДАН в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите поотделно, като средното понижение на артериалното налягане възлиза на $-28.3/-20.5$ mmHg ($p<0.001$ vs плацебо; $p<0.01$ vs беназаприл или амлодипин в монотерапия). Комбинацията с беназаприл/амлодипин подобрява фибринолитичния баланс по-ефективно в сравнение с монотерапевтичните режими, което се дължи на понижението на плазмената активност на PAI-1 и повишение на активността на t-PA. Тези ефекти могат да бъдат от особено значение при пациенти с диабет и хипертония, които имат нарушена фибринолитична активност, която води до повишен риск за развитие на атеросклероза и нейните клинични усложнения.

В проучването Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD)¹²² 214 пациенти с хипертония и диабет тип 2 са рандомизирани към комбинирана терапия с амлодипин/беназаприл (5/10 mg) или конвенционална терапия с еналаприл (10 mg дневно). В случаите, в които не е постигната целевата стойност на артериалното налягане (<130/85 mmHg), медикаментите са титрирани съответно до 10/20 mg дневно и 20 mg дневно. При липса на ефективен контрол над артериалното налягане е добавян и НСТЗ. Времето от началото до момента на постигане на целе-

вото ниво на артериалното налягане <130/85 mmHg е по-кратко в групата на комбинирана терапия (5.3 ± 3.1 седмици vs 6.4 ± 3.8 седмици, $p=0.001$). Към 3 месец 63% от пациентите в групата на комбинирана терапия постигат терапевтичната цел спрямо 37% от пациентите в групата на конвенционална терапия ($p=0.002$).

Друго контролирано клинично проучване¹²³ изследва ефективността на калциевия антагонист лерканидипин спрямо НСТЗ като добавка към монотерапия с еналаприл при пациенти с диабет (тип 1 или 2) при отсъствие на неконтролирана хипертония. 174 пациенти са включени във встъпителната 2-седмична плацебо-фаза и последваща 4-седмична фаза на терапия с еналаприл 20 mg дневно. 135 пациенти не са постигнали прицелното ниво за ДАН (<90 mmHg) и са рандомизирани към терапия с лерканидипин, 10 mg дневно, или НСТЗ, 12.5 mg дневно. И двата допълнителни медикамента понижават сигнификантно ДАН спрямо монотерапията с еналаприл. Таргетното ниво на артериалното налягане (130/85 mmHg) е постигнато от 30.4% от пациентите на терапия с лерканидипин и от 23.2% от пациентите на терапия с НСТЗ, но разликата между двете терапевтични групи не е статистически значима ($p<0.05$). И двете комбинации са добре поносими.

Проучването Amlodipine in Diabetes (ANDI),¹²⁴ рандомизирано, паралелно-групово проучване, изследва ефекта на понижението на артериалното налягане при 374 пациенти с диабет тип 2 и хипертония. Пациентите, които не са достигнали целевата стойност на артериалното налягане (<130/80 mmHg) след 4-седмичната отворена терапевтична фаза с квинаприл 20 mg дневно ($n=374$), са рандомизирани към терапия с квинаприл 40 mg дневно ($n=167$) или комбинирана терапия от квинаприл 20 mg + амлодипин 5 mg дневно ($n=62$). След 6-седмична терапия при пациентите на комбинирана терапия се наблюдава сигнификантна редуция в нивото на САН (9.9 ± 1.0

mmHg vs 4.3 ± 1.1 mmHg, $p < 0.001$) и ДАН (6.5 ± 0.6 mmHg vs 2.7 ± 0.6 mmHg, $p < 0.001$) в сравнение с монотерапията с квинаприл. Терапевтичните режими са добре поносими и имат неутрален ефект върху нивото на С-реактивния протеин.

Проучването MORE¹²⁵ проучва ефективността на комбинираната терапия с калциевия антагонист манидипин (10 mg дневно) и АСЕ-инхибитора делаприл (30 mg дневно) във фиксирана доза в сравнение с комбинацията от АРБ лосартан (50 mg дневно) и диуретика НСТЗ (12.5 mg дневно) при 214 пациенти с хипертония и контролиран диабет тип 2 ($HbA_{1c} < 7.5\%$). Артериалното налягане на пациентите е измерено амбулаторно в началото и в края на проучването. След 12-седмична терапия е наблюдавано понижение на 24-часовото САН с -9.3 mmHg в групата на манидипин/делаприл ($n=80$) и с -10.7 mmHg в групата на лосартан/НСТЗ ($n=94$). Средната разлика между групите е -1.4 mmHg (95% CI $-4.5/-1.8$) и не показва предимство на терапията с манидипин/делаприл. По-нисък процент пациенти с понижено ниво на HbA_{1c} или с необходимост от допълнителна перорална диабетна терапия също е наблюдаван в групата на калциев антагонист/АСЕ-инхибитор. И двата терапевтични режима са добре поносими и съпоставими по отношение на сигурността.

Проучвания на сърдечно-съдовите инциденти

Малко на брой големи рандомизирани клинични проучвания оценяват ефектите на комбинираната терапия (АСЕ-инхибитор + калциев антагонист) върху тежките сърдечно-съдови инциденти при пациенти с диабет (предимно тип 2) и хипертония.

В споменатото вече проучване FACET²⁹ 380 пациенти с диабет тип 2 и хипертония са рандомизирани към терапия с фозиноприл ($n=189$) или амлодипин ($n=191$). Прицелното артериално налягане в това проучване е САН < 140 mmHg и ДАН < 90 mmHg. При неуспех на монотерапията друг медикамент – амлодипин, е добавен към терапи-

ята с фозиноприл при 30.7% от пациентите, а фозиноприл е добавен при 26.2% от пациентите в групата на амлодипин. Сигнификантно по-нисък е процентът пациенти в групата на фозиноприл в сравнение с амлодипин, които са достигнали комбинирания краен критерий на проучването (инсулт, остър миокарден инфаркт, хоспитализация поради ангина) – HR 0.49 (95% CI 0.26–0.95, $p=0.03$). В анализ на пострандомизационната терапия при пациентите на терапия с фозиноприл ($n=131$), амлодипин ($n=141$) и комбинирана терапия с фозиноприл + амлодипин ($n=108$) тежък съдов инцидент е настъпил съответно при 10, 27 и 4 души, миокарден инфаркт – съответно при 7, 13 и 3, души и инсулт е настъпил съответно при 3, 10 и 1 пациенти. В сравнение с монотерапията на амлодипин, комбинираната терапия с фозиноприл и амлодипин понижава риска от тежки съдови инциденти в по-голяма степен в сравнение с терапията с фозиноприл (съответно HR 0.17, 95% CI 0.06–0.5, $p=0.001$ vs HR 0.37, 95% CI 0.18–0.77, $p=0.008$).

В проучването Hypertension Optimal Treatment (HOT)¹²⁶ 18790 пациенти с хипертония (ДАН 100–115 mmHg) са рандомизирани с цел различни таргетни стойности на ДАН ≤ 90 mmHg ($n=6264$), ≤ 85 mmHg ($n=6264$) или ≤ 80 mmHg ($n=6262$). Като базисна терапия е предписан калциевият антагонист фелодипин с възможна добавка и на други медикаменти по 5-степенен режим. АСЕ-инхибитор се добавя на втория етап и повечето пациенти остават на терапия с АСЕ-инхибитор/калциев антагонист. В популацията на пациентите с диабет в това проучване ($n=1501$) е установено понижение на честотата на сърдечно-съдовите инциденти в зависимост от таргетната група ($p=0.005$). В групата с таргетно ниво на ДАН ≤ 80 mmHg рискът от тежки сърдечно-съдови инциденти и двойно по-нисък в сравнение с риска при групата с таргетно ниво на ДАН ≤ 90 mmHg. При включване и на „тихия“ миокарден инфаркт се наблюдава лека, но незначителна промяна. Двукратно понижение на риска се наблюдава и за всички миокардни инфаркти, макар

и статистически несигнификантно. Общият риск за инсулт също е по-нисък в групата с по-ниска таргетна стойност за артериалното налягане – редукция на риска около 30% в групата ≤ 80 mmHg в сравнение с групата ≤ 90 mmHg. Сърдечно-съдовата смъртност също е сигнификантно по-ниска в групата с таргетна стойност на ДАН ≤ 80 mmHg в сравнение с другите две групи.

В диабетната подгрупа на проучването Systolic Hypertension in Europe Trial (492/4695 пациенти)¹²⁷ пациентите са рандомизирани към активна терапия или плацебо. Активната терапия се състои от калциев антагонист (нитрендипин 10–40 mg дневно) с възможна добавка на еналаприл (5–20 mg дневно), НСТЗ (12.5–25 mg дневно) или комбинация от двата медикамента в доза, титрирана до получаване на редукция на САВ с поне 20 mmHg или до < 150 mmHg. Втора стъпка отново е добавката на АСЕ-инхибитор и повечето пациенти получават комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор + калциев антагонист. Към 2 година в групата на активна терапия е установено понижено обща смъртност с 55% (от 45.1 смъртни случая на 1000 пациенти до 26.4 смъртни случая на 1000 пациенти), сърдечно-съдовата смъртност със 76%, честотата на сърдечно-съдовите инциденти с 69%, честотата на фаталните и нефаталните инсулти с 73% и комбинирания критерий с 63%. Понижението на общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и честотата на сърдечно-съдовите инциденти е сигнификантно по-голямо при пациентите с диабет в сравнение с пациентите без диабет (съответно $p=0.04$, $p=0.02$ и $p=0.01$).

Проучването International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)¹²⁸ е проспективно, рандомизирано, отборено, слъпо, включващо 22 576 пациенти с хипертония и хронична сърдечна недостатъчност, рандомизирани към терапия с недихидропиридинов калциев антагонист (верапамил SR) или бета-блокатор (атенолол) и проследени за среден период от 2.7 години. В диабетната кохорта на проучването¹²⁹ 6400

пациенти са рандомизирани към терапия с верапамил SR 240 mg дневно или атенолол 50 mg дневно, титрирани до максимални дози до постигане на прицелни стойности на артериалното налягане <130/85 mmHg. Ако терапията не успее да постигне прицелните стойности са добавяни трандолаприл и НСТЗ като допълнителна терапия от първа и втора линия в групата на верапамил и в обратна последователност в групата на атенолол. На 24 месец преобладаващата част от пациентите са имали необходимост от комбинирана терапия, с разлики в състава ѝ по отношение на приложението на трандолаприл и НСТЗ. В групата на верапамил SR 72.1% от пациентите са приемали трандолаприл и 51.2% – НСТЗ, а в групата на атенолол съответните проценти са 64.1% и 62.8%. Рискът за настъпване на първичния (комбинация от смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт) и вторичния критерий на проучването (смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт, контрол на артериалното налягане, сърдечно-съдова хоспитализация и сърдечно-съдова смърт) не се различава между отделните терапевтични стратегии. Анализ на терапевтичните стратегии, използващ терапията с атенолол 50 mg като референтна, показва тенденция за понижение на риска за първичен инцидент при добавка на трандолаприл 2 mg дневно към терапията с верапамил SR и при добавка на НСТЗ 12.5 mg дневно към терапията с атенолол. Това проучване показва, че комбинираната терапия е по-ефективна по отношение на редукцията на нежеланите изходи при пациенти с диабет и хипертония и че комбинацията ACE-инхибитор/калциев антагонист може да бъде използвана като алтернатива на бета-блокадата при пациенти със съпроводяща коронарна болест на сърцето.

В проучването Bergamo Nephrologic Diabetes Complication (BENEDICT)¹³⁰ 1204 пациенти с диабет

тип 2, нормоалбуминурия и хипертония са рандомизирани към терапия с трандолаприл, верапамил, верапамил + трандолаприл или плацебо. Честотата на нефаталните сърдечно-съдови инциденти е сходна в четирите терапевтични групи (3.7% в групата на комбинирана терапия, 4.0% в групата на трандолаприл, 4.3% в групата на верапамил и 4.0% в плацебо-групата). Фатален сърдечно-съдов инцидент е настъпил при 1 пациент на терапия с трандолаприл, 1 пациент на терапия с верапамил и 3 пациенти на плацебо; нито един фатален сърдечно-съдов инцидент не е настъпил в групата на комбинирана терапия с трандолаприл + верапамил.

Проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)¹⁰⁶ сравнява ефектите на две терапевтични стратегии върху честотата на нефаталния миокарден инфаркт и нефаталната коронарна болест – атенолол + бендрофлуметиазид спрямо амлодипин + периндоприл, при повече от 19000 пациенти без анамнеза за предходна коронарна болест. Пациентите, включени в проучването, са имали поне три допълнителни рискови фактори за сърдечно-съдова болест – диабет тип 2, периферна артериална болест, преживян инсулт или преходна исхемична атака, микроалбуминурия или протеинурия, тютюнопушене. Групата с диабет на това проучване¹³¹ включва 5137 пациенти, рандомизирани към терапия с атенолол (n=2572) или амлодипин (n=2565). Преобладаващата част от пациентите са били на комбинирана терапия съответно с амлодипин + ACE-инхибитор или атенолол + тиазид. Средните стойности за САН и ДАН по време на проучването са съответно с 3.0 и 1.9 mmHg по-ниски в групата на амлодипин/ACE-инхибитор. В тази група е установена и сигнификантно по-ниска честота на сърдечно-съдовите инциденти в сравнение с групата на терапия с атенолол/НСТЗ (HR 0.86, 95% CI 0.76–0.98, p=0.026). Честотата на фаталните и нефаталните инсулти е по-ниска с 25% (p=0.017), на периферната

артериална болест с 48% (p=0.004) и на коронарните ревакуларизации с 57% (p<0.001) в групата на амлодипин/периндоприл. Редукцията на честотата на нефаталния миокарден инфаркт и фаталната коронарна болест (първичен критерий на ASCOT) обаче е незначителна – 8% (HR 0.92, 95% CI 0.74–1.15, p=0.46).

Публикуваното преди около година проучване Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH),¹³² включващо голяма популация от пациенти с диабет, показва, че комбинираната терапия с ACE-инхибитор + калциев антагонист превъзхожда комбинацията с ACE-инхибитор + диуретик по отношение на редукцията на сърдечно-съдовите инциденти.

Проучвания

при бъбречни заболявания

В рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване¹³³ 37 пациенти с диабет тип 2, хипертония и екскреция на протеини с урината >300 mg дневно са рандомизирани към терапия с верапамил (недихидропиридинов калциев антагонист), трандолаприл или комбинация трандолаприл + верапамил. В групата на комбинирана терапия се установява редукция на белтъчната екскреция с урината с 25% в сравнение с групите на монотерапия с трандолаприл или верапамил. По време на проучването е наблюдавано понижение с 3–4 mmHg на средното артериално налягане в групата на комбинирана терапия спрямо групите на монотерапия. Комбинацията от трандолаприл и верапамил понижава и поддържа изразена редукция на протеинурията (от 1403 до 592 mg дневно) в сравнение с верапамил (от 1349 до 985 mg дневно) или трандолаприл (от 1274 до 840 mg дневно), независимо от редукцията на артериалното налягане (p<0.05).

В друго голямо проучване¹³⁴ 309 пациенти с хипертония, диабет тип 2 и микроалбуминурия са рандомизирани към терапия с дихидропиридиновия калциев антагонист амлодипин (5–15 mg дневно), с ACE-

инхибитора фозиноприл (10–30 mg дневно) или с комбинация от двата медикамента. По време на 4-годишното проследяване комбинираната терапия показва много по-висока ефективност по отношение на редуцията на артериалното налягане в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите без да засегне глюкозната хомеостаза. И трите терапевтични стратегии водят до сигнификантно понижение на уринарната албуминова екскреция, но този ефект се изявява по-рано и е по-изразен в групата на фозиноприл в сравнение с амлодипин. Комбинираната терапия осигурява по-изразен албуминуричен ефект в сравнение с монотерапията с всеки от медикаментите. Освен това, по-голям процент от пациентите в групата на комбинирана терапия са с нормоалбуминурия на 4 година в сравнение с групите на монотерапия с амлодипин и фозиноприл (съответно 67%, 33% и 46%).

В 12-седмично, двойно-сляпо проучване на проучването SHIELD¹²¹ 20 пациенти с хипертония, захарен диабет тип 2 и микроалбуминурия са рандомизирани към терапия с комбинация амлодипин + беназаприл във фиксирана доза или към монотерапия с еналаприл. На 12 седмици е установено понижение на микроалбуминовата екскрецията с урината от 124±91 µg/mg до 36±14 µg/mg креатинин в групата на комбинирана терапия и от 102±58 µg/mg до 27±23 µg/mg креатинин в групата на еналаприл (p<0.01 за двете групи). И в двете групи е сходно понижението на артериалното налягане.

В условията на първична превенция на диабетната нефропатия, проучването Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial (BENEDICT)¹³⁰ е имало за цел да оцени ефективността на ACE-инхибиторите и не-дихидропиридиновите калциеви антагонисти в монотерапия и комбинация в превенцията на микроалбуминурията при пациенти с диабет тип 2, хипертония и нормална албуминова екскреция с урината. 1204 пациенти с нормоалбуминурия са рандомизирани към

терапия с трандолаприл (n=301), верапамил (n=303), верапамил + трандолаприл (n=300) или плацебо (n=300). Първичен критерий на проучването е развитието на персистираща микроалбуминурия (степен на албуминова екскреция през нощта ≥20 µg/min в два последователни прегледа). Целевото артериално налягане в проучването е 120/80 mmHg. В сравнение с плацебо комбинираната терапия с трандолаприл + верапамил и монотерапията с трандолаприл понижават честотата на микроалбуминурията в сходна степен. Персистираща микроалбуминурия се развива при 5.7% от пациентите на комбинирана терапия в сравнение с 10% от пациентите на плацебо. Ефективността на комбинацията трандолаприл/верапамил и монотерапията с трандолаприл надвишава очакваната редукция на артериалното налягане per se. От друга страна, монотерапията с верапамил не отсрочва сигнификантно новопоявата на микроалбуминурия.

В проучването Add-on manidipine versus amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria (AMANDHA)¹³⁵ 91 пациенти с диабет и неконтролирана хипертония и микроалбуминурия в допълнение към терапията си с блокери на ренин-ангиотензиновата система са рандомизирани към манидипин (20 mg дневно, n=61) или амлодипин (10 mg дневно, n=30). След 6-месечната терапия пациентите са проследени за 18-месечен период. Уринарната албуминова екскреция е редуцирана с 65.5% в групата на манидипин в сравнение с 20% в групата на амлодипин към 6 месец (p<0.01) и с 62.7% спрямо 16.6% (p<0.01) към 24 месеца, което потвърждава присъщата ефективност на последната генерация дихидропиридинови върху гломерулната филтрация.

В заключение, въпреки наличието на научни данни за ефективността на комбинацията от ACE-инхибитори и калциеви антагонисти по отношение на редуцията на протеинурията, индивидуалната роля на тези два медикаментозни класа

все още е обект на дискусии. Преобладаващите антипротеинурични ефекти могат да се обяснят основно чрез ACE-инхибицията и/или с допълнителната редукция на артериалното налягане при комбинираната терапия. Комбинираната терапия с ACE-инхибитори и калциеви антагонисти редуцира скоростта на редукция на гломерулната филтрация.¹¹⁴

Други комбинации с ACE-инхибитори

ACE-инхибитори + АРБ

Ренин-ангиотензиновата система (РАС) играе комплексна роля в поддържането на хемодинамична стабилност при хората чрез регулация на екстрацелуларния обем, натриевия баланс и сърдечно-съдовата функция и директните си и индиректните си ефекти върху множество органи и системи.¹³⁶ Активацията на ренин-ангиотензиновата ос води до продукцията на биологично-активния пептид ангиотензин II, който има множество структурни и хемодинамични ефекти, включително стимулация на симпатиковата нервна система, вазоконстрикция, повишение на алдостероновата продукция и задръжка на натрий, сърдечно ремоделиране, гладкомускулен растеж и пролиферация, съдово възпаление, продукция на реактивни кислородни радикали, ендотелна дисфункция, бъбречна фиброза и гр. ACE-инхибиторите и АРБ действат на различни нива на РАС. Въпреки че ACE-инхибиторите имат способността да редуцират продукцията на ангиотензин II, са установени и ACE-независими пътища.¹³⁷ От друга страна, АРБ антагонизират свързването на ангиотензин II с АТ1-рецепторите, които медицират повечето от нежеланите ефекти, асоциирани с ангиотензин II. Всеки от тези класове медикаменти е ефективен в терапията на конгестивната сърдечна недостатъчност, протеинуричната хронична бъбречна болест (диабетна и недиабетна) и в терапията на пациентите с висок сърдечно-съдов риск. Проучването RESOLVD¹³⁸ показва, че комбинирана

та терапия с еналаприл + кандесартан осигурява по-ефективна супресия върху процесите на левокамерно ремоделиране и хормоните на РАС в сравнение с монотерапията. Индивидуалният успех на ACE-инхибиторите и АРБ подкрепя теорията, че комбинираната терапия предоставя допълнителна сърдечно-съдова и бъбречна протекция. Макар и обещаваща, тази хипотеза трябва да бъде потвърдена в клинични проучвания с ежедневно приложение на комбинацията на тези медикаменти. Към този момент няма дългосрочни клинични проучвания, оценяващи заболяемостта и смъртността при пациентите с диабет тип 2 и хипертония. В проучването VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion¹³⁹ 14703 пациенти (55.3% от които с хипертония) с остър миокарден инфаркт, усложнен със сърдечна недостатъчност или левокамерна систолна дисфункция, са рандомизирани към терапия с каптоприл (n=4909), валсартан (n=4909) или комбинация от тези медикаменти (n=4885). В комбинираната група са включени 1146 (23.5%) пациенти с диабет (предимно диабет тип 2, над 70% с хипертония).¹⁴⁰ При тези пациенти комбинираната терапия не редуцира общата смъртност (p=0.7) и комбинирания сърдечно-съдов критерий (p=0.85) в сравнение с монотерапията с каптоприл, въпреки допълнителното понижение на артериалното налягане и изразеното повишение на нежеланите ефекти. Проучването Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)¹⁴¹ включва 25 620 пациенти с висок сърдечно-съдов риск, рандомизирани към терапия с рамиприл (n=8576), телмисартан (n=8542) или комбинация от двата медикамента (n=8502). 3220 от пациентите (предимно с диабет тип 2 и хипертония) са получавали комбинирана терапия. И в това проучване комбинираната терапия **не води** до допълнителна редукция на първичния изход (сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт и хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност; p=0.15) в сравнение с монотерапията с рамиприл, **но** **сигнификантно повишава риска от**

хипотония, синкоп, хиперкалиемия и бъбречна дисфункция. Не са установени и предимства на комбинираната терапия по отношение на първичния бъбречен критерий (диализа, двукратно повишение на серумния креатинин и смъртност) при пациентите с диабетна нефропатия;¹⁴² в проучването ONTARGET единственото предимство на двойната блокада на РАС е повишената редукция на екскрецията на албумина с урината. Подобни данни предоставя и нов мета-анализ, изследващ комбинираната терапия с ACE-инхибитори и АРБ при пациенти с диабетна нефропатия,¹⁴³ докато комбинираният режим понижава 24-часовото ниво на протеинурия в по-голяма степен в сравнение с монотерапевтичните режими, въпреки че при включване на дългосрочни проучвания (12 месеца)¹⁴⁴ **не се установява предимство.**

Тези резултати повдигат въпроса за **потенциалното повишение на честотата на хиперкалиемията и понижението на степента на гломерулна филтрация при двойната блокада на РАС дори при нормални бъбречни артерии.**^{146, 147}

ACE-инхибитори + алискирен

Алискирен има нискомолекуларна хидрофилна молекула с не-пептидна природа и оказва мощен и специфичен компетитивен инхибиторен ефект върху ренина – първата и скоростопределяща стъпка на РАС, редуцирайки продукцията на ангиотензин I.¹⁴⁸ Реактивно повишение на рениновата активност настъпва при дългосрочно приложение на ACE-инхибитори и АРБ. Ренинът оказва множество допълнителни ефекти чрез рениновите рецептори, което води до продукция на ангиотензин и алдостерон. Следователно, възможността за двойна блокада на РАС с алискирен и ACE-инхибитор изглежда привлекателна. Едно клинично проучване във фаза 3 рандомизирана 837 пациенти с диабет (предимно тип 2) и хипертония към терапия с алискирен 150 mg дневно, рамиприл 5 mg дневно и комбинирана терапия с алискирен 150 mg + рамиприл 5 mg дневно.¹⁴⁹ След 4 седмици дозата във всяка терапевтична група е удвоена.

Към 8 седмица в групата на комбинирана терапия се установява сигнификантна редукция на средното САН в седнало положение в сравнение с групите на монотерапия (p<0.005), с допълнително понижение на артериалното налягане с 4.6/2.1 mmHg спрямо монотерапията с рамиприл. Терапевтичните режими са добре поносими; нежелани ефекти са установени при 33.8%, 32.3% и 30% от пациентите на терапия съответно с рамиприл, алискирен и алискирен/рамиприл. Повечето нежелани ефекти са леки до умерено изразени. Подпроучване със 173 пациенти, при които е проведено 24-часово мониториране на артериалното налягане в началото и в края на проучването,¹⁵⁰ показва, че добавката на алискирен към рамиприл подобрява 24-часовия контрол на артериалното налягане в сравнение с монотерапията при пациенти с диабет и хипертония с по-изразена редукция в ранния сутрешен пик на налягането (21–24 часа след приема на дозата), което е свързано с повишение на сърдечно-съдовия риск.

ACE-инхибитори + α-адренергични блокери

В малко кръстосано проучване¹⁵¹ 76 пациенти с диабет тип 2, хипертония и албуминурия са рандомизирани към терапия с ACE-инхибитора цилазаприл (2.5–10 mg дневно), α-адренергичния блокер доксазосин (2–8 mg дневно) или комбинация от двата медикамента в двойно по-ниски дози. Пациентите от първите две групи са били на монотерапия в продължение на 4 месеца, след което за 4 месечен период медикаментите са кръстосани, а след това за още 4-месечен период към терапията е добавен НСТЗ. Пациентите от групата на цилазаприл/доксазосин са получавали двата медикамента за 4-месечен период, след което за още 4 месеца към терапията е добавен НСТЗ. И трите начални режими водят до сигнификантно понижение на САН и ДАН (p<0.001). Комбинацията на цилазаприл с доксазосин има сигнификантно по-висок антиалбуминуричен ефект – понижение на албуминурията от 365±115 до 162±105 mg/24 часа, RR 56% (95% CI 16–88%; p=0.001), в

сравнение с понижение от 350 ± 105 до 205 ± 96 mg/24 часа в групата на цилазаприл и от 373 ± 121 до 322 ± 107 mg/24 часа в групата на доксазосин. В групата на комбинирана терапия добавката на HCTZ е последвана от допълнително понижение на нивото на албуминурията.

Коя е най-добрата комбинация с ACE-инхибитор при пациенти с хипертония и диабет тип 2? Резултати от проучванията GUARD и ACCOMPLISH

Резултатите от две наскоро публикувани проучвания – GUARD и ACCOMPLISH, могат да хвърлят повече светлина по този въпрос. Това са първите клинични проучвания, специално проектирани за оценка на началната комбинирана терапия с ACE-инхибитор + диуретик и ACE-инхибитор + калциев антагонист. В проучването Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension (GUARD)¹¹⁴ 332 пациенти с хипертония и диабет тип 2 албуминуричен тип са рандомизирани към терапия с беназеприл/амлодипин или беназеприл/HCTZ. След 1-годишен терапевтичен период и двете комбинации показват сигнификантно понижение на отношението уринарен албумин/креатинин и нивото на артериалното налягане в седнало положение. Нивото на артериалното налягане е по-регуцирано в групата на ACE-инхибитор + калциев антагонист, а началната терапия с беназеприл + HCTZ води до по-изразено понижение на албуминурията. Причините за тази разлика могат да бъдат няколко. Конвенционалните калциеви антагонисти, като амлодипин, могат да предизвикат вазодилатация на аферентните бъбречни артериоли с минимални промени в размера на еферентните артериоли и последващо повишение на интрагломеруларното налягане и протеинурията. Следователно, резултатите от GUARD не могат да бъдат екстраполирани към други дихидропиридинови (напр. манидипин) и недихидропиридинови калциеви антагонисти, както показаха данни-

те от проучването AMANDHA.¹³⁵ Други възможни обяснения, предложени от авторите на проучването, включват по-изразена редукция на степента на гломерулна филтрация в групата на диуретик. Високият натриев прием може да замъгли антипротеинуричния ефект на ACE-инхибиторите; приложението на тиазиден диуретик при тези пациенти може да преодолее този ефект. Друго наскоро публикувано проучване при хипертоници с диабет тип 2¹⁵² показва, че добавката на манидипин към PAC-блокера кандесартан регулира уринарната албуминова екскреция с 53%, докато добавката на тиазиден диуретик е неефективна.

Интересен е фактът, че скоростта на прогресия към изявена диабетна нефропатия в края на проучването GUARD е подобна за групите на беназеприл/амлодипин и беназеприл/HCTZ (4.6% vs 4.0%, $p=0.79$). Средното понижение на очакваната степен на гломерулна филтрация след 52-седмичния период е по-ниска в групата на беназеприл/амлодипин в сравнение с групата на беназеприл/HCTZ group (-2.03 ± 14.2 vs -13.64 ± 16.1 mL/min, $p<0.0001$). По-изразената редукция на протеинурията, като тази, наблюдавана в групата на терапия с беназеприл/HCTZ в проучването GUARD, не води задължително до по-изразена ренопротекция, което показва и промяната на степента на гломерулна филтрация.

В полза на комбинацията ACE-инхибитор/калциев антагонист са и новите резултати от проучването ACCOMPLISH,¹³² които показват предимството на комбинацията беназеприл/амлодипин в сравнение

с комбинацията беназеприл/HCTZ в редукцията на сърдечно-съдовите инциденти при 11506 пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск, 60% от които диабетици. След 30-месечен среден терапевтичен период първичният критерий на проучването (комбинация от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност) настъпва при 552 пациенти (9.6%) от групата на беназеприл/амлодипин и при 679 пациенти (11.8%) в групата на беназеприл/HCTZ (HR 0.80, $p<0.001$). Вторичният критерий (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт) настъпва при 288 (5%) в първата група и при 364 пациенти (6.3%) във втората група (HR 0.79, $p=0.002$); сърдечно-съдов инцидент е настъпил при 494 пациенти (8.6%) в групата на беназеприл/амлодипин и при 592 пациенти (10.3%) в групата на беназеприл/HCTZ (HR 0.83, $p=0.002$).

В заключение, наличните данни показват, че приложението на комбинация от ACE-инхибитор + калциев антагонист при пациенти с висок риск има благоприятни ефекти. Тъй като повече от 75% от пациентите с хипертония и диабет тип 2 се нуждаят от комбинирана терапия, за да поддържат контрола на артериалното си налягане,^{17, 153} комбинацията ACE-инхибитор + калциев антагонист може да бъде терапия на първи избор при пациентите с диабет тип 2, осигурявайки рено- и кардиопротекция. Диуретикът може да бъде обсъждан като трета линия на избор, комбинацията от ACE-инхибитор и APB е силно ограничена до много тесен кръг пациенти.

Литература

1. Steinbrook R. Facing the Diabetes Epidemic – Mandatory Reporting of Glycosylated Hemoglobin Values in New York City. *N Engl J Med* 2006; 354(6):545–548.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047–1053.
3. Stults B, Jones RE. Management of Hypertension in Diabetes. *Diabetes Spectr* 2006; 19(1):25–31.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3):173–194.

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