

# Контрол на артериалното налягане при пациенти с артериална хипертония

## Време ли е за смяна на монотерапията с фиксирана комбинация?

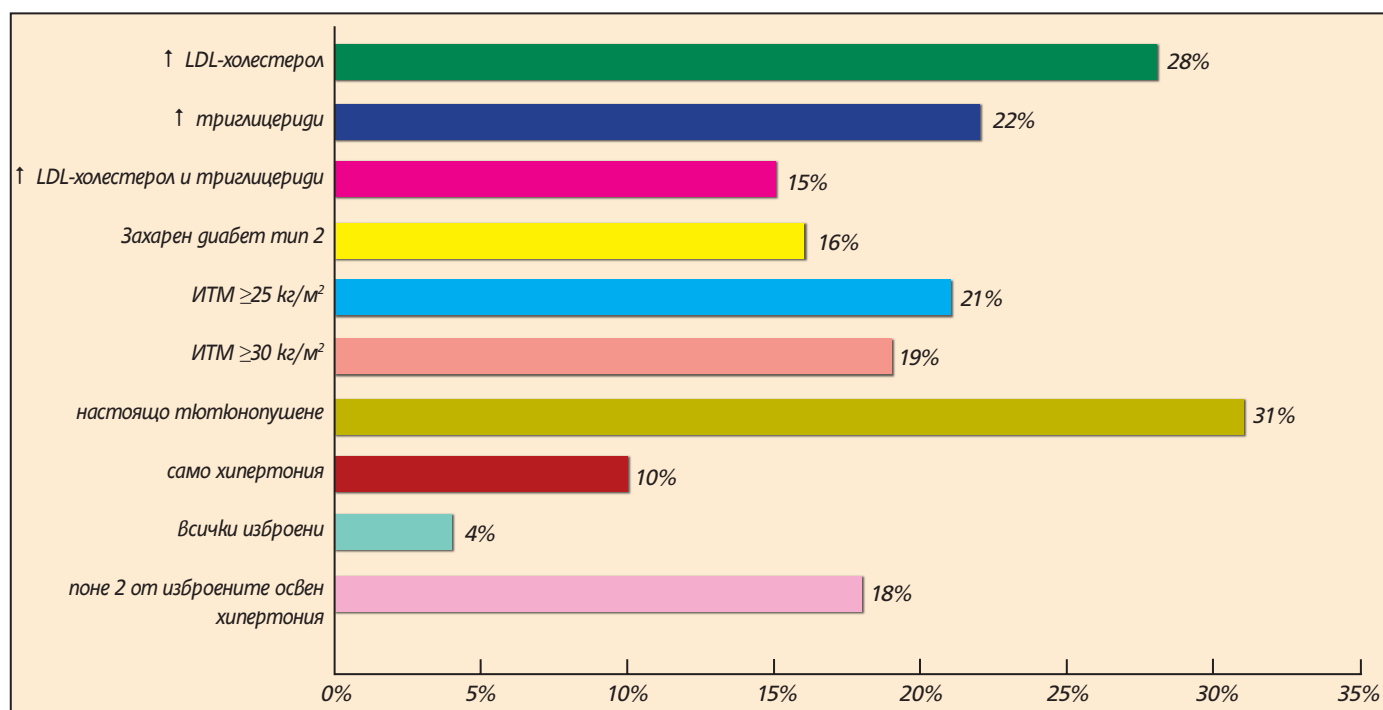
Д-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

Добре е известно, че въпреки големите успехи във фармакотерапията на артериалната хипертония нормализиране на артериалното налягане се постига рядко в ежедневната практика. Европейски регистър сочи, че в Европа по-малко хипертоници получават терапия, отколкото в САЩ, и само при 8% от пациентите с хипертония в Европа се установяват стойности на артериалното налягане <140/80 mmHg.<sup>2</sup> Наскоро проведен анализ на данни от 52 715 пациенти с хипертония в Италия установява средни стойности за систолното и диастолното артериално налягане съответно  $147.8 \pm 8.5$  mmHg и  $89.5 \pm 5.2$  mmHg.<sup>3</sup> Следователно, нивото на систолното артериално налягане по-често е повишено над нормата в сравнение с диастолното. При 40 829 пациенти е извършена стратификация и е установено, че 32.6% от пациентите с неконтролирана хипертония имат средно артериално налягане >160/100 mmHg.<sup>3</sup> Следователно, имайки предвид и съобщената честота на други съпровождащи рискови фактори и увреждания

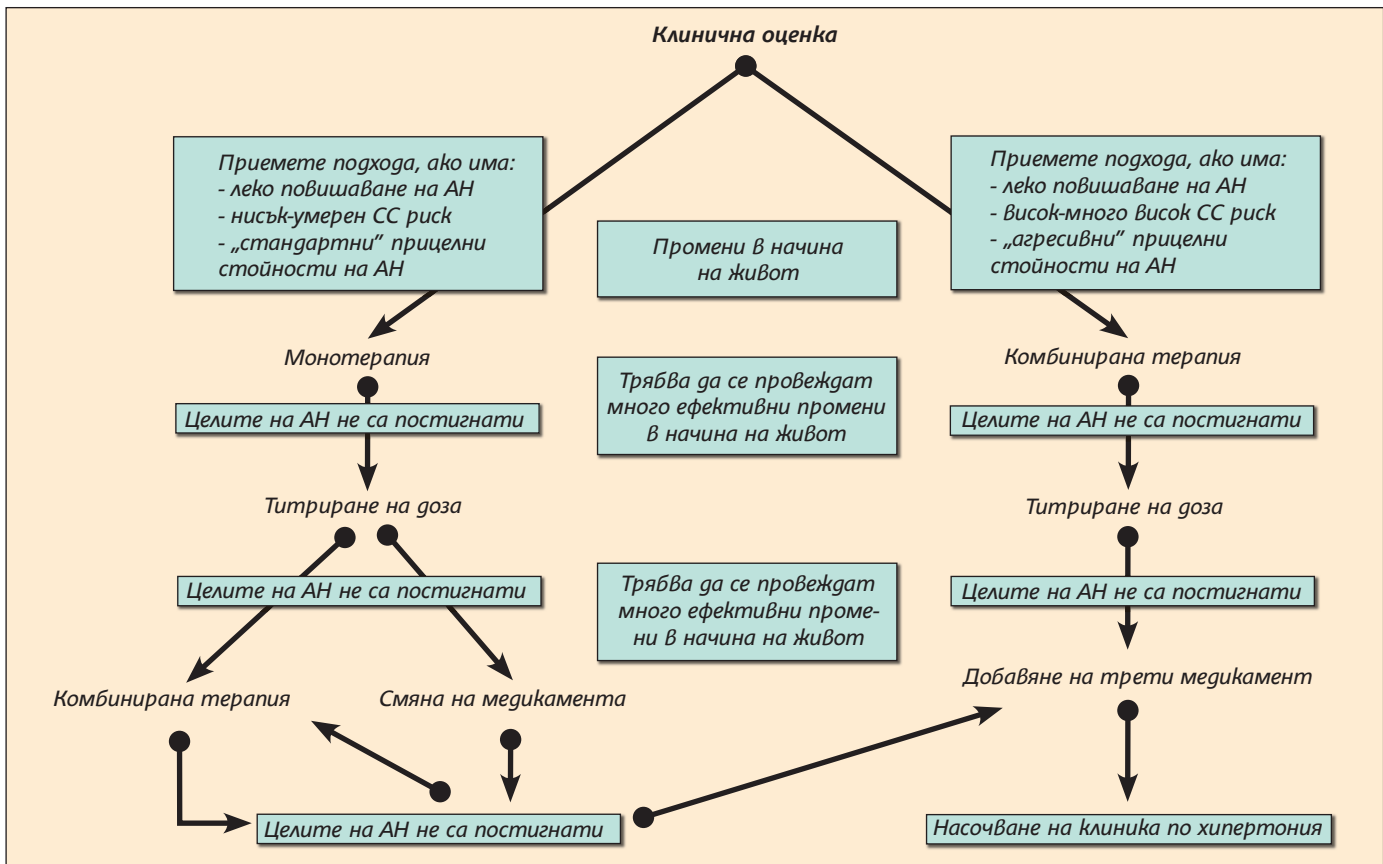
на таргетните органи в същия анализ,<sup>3</sup> става ясно, че при повечето пациенти с хипертония и висок или много висок сърдечно-съдов риск, антихипертензивната терапия не води до промяна на рисковия профил. В проучване в Италия само 12% от пациентите с хипертония достигат нива на артериалното налягане <140/90 mmHg, при 38% се установява хипертония II или III степен. Освен това, по-голямата част от пациентите с хипертония имат допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори, а при 20% от случаите констелацията на тези рискови фактори е известна като метаболитен синдром (фиг. 1).

➤ Следователно, адекватният контрол на артериалното налягане се постига особено рядко при пациенти с хипертония и висок и много висок сърдечно-съдов риск.

В подкрепа на тези наблюдения са и резултатите от European Action on Secondary Prevention Through Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) III, които показваха, че при по-голямата част от па-



Фиг. 1. Сърдечно-съдови рискови фактори при хипертензивна популация в Италия, ИТМ - индекс на телесната маса



Фиг. 2. Избор на антихипертензивна терапия

циентите с хипертония и диагностицирана атеросклеротична болест не са достигнати прицелни стойности на артериалното налягане.<sup>5</sup>

➤ Епидемиологичните данни показват необходимост от по-ефективен контрол на артериалното налягане и подобряване на сърдечно-съдовата прогноза в клиничната практика.

### РОЛЯТА НА ФИКСИРАНАТА КОМБИНАЦИЯ В КОНТРОЛА НА ХИПЕРТОНИЯТА

Липсата на хипертензивен контрол основно се дължи на „терапевтичната инерция“,<sup>6, 7</sup> а най-ефективният инструмент за повлияването ѝ е терапията с фиксирана медикаментозна комбинация.<sup>8, 9</sup>

➤ Фиксираните медикаментозни комбинации обикновено са по-мощни от терапията с един медикамент по отношение на антихипертензивните си ефекти. Фиксираните комбинации сигнификантно повишават както съпричастността на пациента към терапията, така и дългосрочната ѝ продължителност, основно, но не само, поради редуциране на нежеланите ефекти на медикаментите.

Въпреки че се използва широко в амбулаторната практика, с монотерапия се постига контрол на артериалното налягане само при малка част от пациентите – предимно при по-млади пациенти, пациенти без захарен диабет тип 2 и/или без увреждания на таргетните органи. Постигнатите средни стойности на артериалното налягане са често по-високи при монотерапия в сравнение

с комбинирана терапия, независимо от класа на използваните медикаменти.<sup>10, 13</sup> И резултатите от няколко клинични проучвания потвърждават тезата, че индикации за антихипертензивна монотерапия има само при пациенти с нисък сърдечно-съдов риск.

➤ В сравнение с монотерапията, терапията с фиксирана медикаментозна комбинация е сигнификантно по-ефективна по отношение на постигането на прицелните стойности на систолното и диастолното артериално налягане.<sup>10</sup>

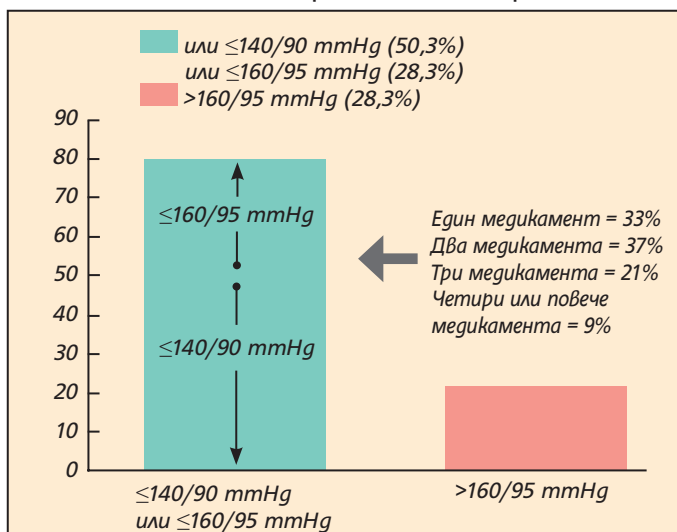
В 7 доклад на Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Pressure (JNC 7) се препоръчва антихипертензивната терапия да започне с комбинирана медикация на базата на 2 медикамента при стойности, надвишаващи съответно с 20 mmHg нормата за систолното и с 10 mmHg – нормата за диастолното артериално налягане.<sup>14</sup> Работната група African Americans Working Group предлага по-агресивна антихипертензивна терапия при тези пациенти – стартиране с комбинирана антихипертензивна терапия при повишение с повече от 15 и 10 mmHg съответно за нормата за систолното и диастолното артериално налягане.<sup>15</sup>

➤ Европейските препоръки<sup>16</sup> насърчават назначаването на комбинирана терапия в следните случаи: пациенти с висок или много висок сърдечен риск, изразено повишение на артериалното налягане и необходимост от постигане на по-ниски прицелни стойности на артериалното налягане (фиг. 2).

### РОЛЯТА НА ФИКСИРАНАТА КОМБИНАЦИЯ В КОНТРОЛА И РЕДУКЦИЯТА НА ЧЕСТОТАТА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ИНЦИДЕНТИ

Проучването Italian Hypertension Outpatient Unit, включващо 700 пациенти с „резистентна“ хипертония, доказва, че комбинираната терапия може да нормализира нивото на артериалното налягане в повечето от случаите (фиг. 3).<sup>17</sup> В сравнение с монотерапията, комбинацията от два антихипертензивни медикамента позволява по-ранното и по-лесното достигане на прицелните стойности на артериалното налягане, със значителна регулация на честотата на сърдечно-съдовите инциденти при индивиди с висок риск. В проучването Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) по-изразената регулация на повишеното артериално налягане в групата на терапия с амлодипин спрямо групата на валсартан през първите 6 месеца е съпроводена и със значителна регулация на сърдечно-съдовите инциденти.<sup>18, 19</sup> Обратно, честотата на сърдечно-съдовите инциденти е подобна в двете рамена на проучването, когато дизайнът му позволява използване на медикаментозна комбинация.<sup>18, 19</sup> Сърдечно-съдовите инциденти са в зависимост и от постоянството в контрола на артериалното налягане, определено чрез броя на посещенията, при които артериалното налягане е под контрол, показва резултатите от проучването International Verapamil SR – Trandolapril Study (INVEST).<sup>20</sup> Въпреки че наличието на захарен диабет е предиктор за повишен брой прегледи, при които се установява неконтролирано артериално налягане, най-висока честота на визитите, при които е документирано налягане <140/90 mmHg, е наблюдавана при пациенти на комбинирана терапия с медикаменти, ефективни в сърдечно-съдовата превенция.<sup>20</sup>

В наскоро проведеното проучване Avoiding Cardiovascular Events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)<sup>21</sup> за първи път бе извършена оценка на комбинираната в една таблетка мултимедикаментозна терапия при начално лечение на хипертония с висок риск.



Фиг. 3. Контрол на артериалното налягане при пациенти, насочени към клиника поради „резистентна хипертония“.

➤ В началото на проучването 97% са били на предходна антихипертензивна терапия, но само при 37% от пациентите са били установени стойности на артериалното налягане <140/90 mmHg.

Комбинираната терапия в една таблетка редуцира артериалното налягане от 145±18/80±11 mmHg до 132±16/74±10 mmHg, като честотата на постигнат контрол на артериалното налягане в рамките на 6 месеца е 73% за общата популация на проучването, 43% за пациентите с диабет и 40% за пациентите с бъбречно заболяване.

➤ Трябва да се отбележи, че финалната честота на постигнат контрол на артериалното налягане е 81.7% в групата на терапия с комбинация АСЕ-инхибитор + калциев антагонист в сравнение със 78.5% в групата на терапия с АСЕ-инхибитор + тиазиден диуретик (фиг. 4).

Повишената честота на постигнат контрол над артериалното налягане, по-бързото достигане на прицелните нива на систолното и диастолното налягане и по-големият брой прегледи, установяващи контролирана хипертония, се свързват със значителното понижение на честотата на сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти. Това прави комбинираната терапия необходима в по-голямата част от случаите на хипертония с цел ефективно понижение на артериалното налягане и подобрене на сърдечно-съдовата прогноза.

➤ Проучването ACCOMPLISH<sup>21</sup> ясно показва, че фиксираната медикаментозна комбинация е ефективна по отношение на регулацията както на артериалното налягане, така и на честотата на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти със систолна хипертония.

### ЕФЕКТИВНОСТ НА КОМБИНИРАНАТА ТЕРАПИЯ С КАЛЦИЕВ АНТАГОНИСТ И АСЕ-ИНХИБИТОР

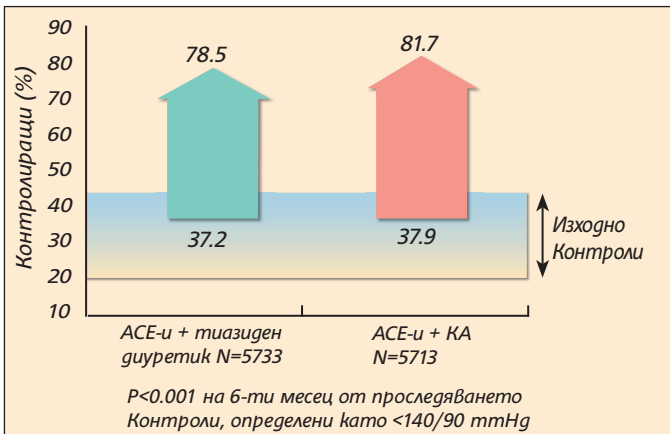
#### Понижение на честотата на сърдечно-съдовите инциденти

Както вече бе споменато, проучването ACCOMPLISH доказва, че фиксираната медикаментозна комбинация понижава ефективно артериалното налягане до прицелни стойности (<140/90 mmHg) при голямата част от пациентите, дори при наличие на диабет тип 2 и/или напреднала възраст.<sup>21</sup>

➤ Резултатите от проучването ACCOMPLISH обаче показваха, че не всички комбинации, базирани на АСЕ-инхибитор, са еднакво ефективни по отношение на сърдечно-съдовия риск.

Така например, фиксираната комбинация беназеприл + амлодипин е значително по-ефективна в регулацията на честотата на първичните инциденти (фиг. 5) в сравнение с фиксираната комбинация беназеприл + хидрохлоротиазид, независимо от сходното по степен понижение на артериалното налягане (фиг. 4).

Макар и не базирано на начална фиксирана терапевтична комбинация и не ориентирано единствено към хипертонията, в проучването JIKEI Heart Study<sup>22</sup> в кохорта от 3 081 японци с висок сърдечно-съдов риск, рандомизирани към допълнителна терапия с валсартан (n=1541) или плацебо



Фиг. 4. ACCOMPLISH – честота на контролиращите своето артериално налягане

( $n=1540$ ) след среден период на проследяване от 3.1 години са достигнати средни нива на систолно/диастолно артериално налягане 131/77 mmHg. Сигнификантна редукция на първичния комбиниран критерий на проучването е наблюдавана в групата на терапия с валсартан в сравнение с групата на плацебо, като приблизително 2/3 от пациентите са приемали дихидропиридинов калциев антагонист. В проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)<sup>23</sup> бе преустановено преждевременно след среден период на проследяване 5.5 години поради значимото понижаване на вторичните критерии на проучването – нефатален миокарден инфаркт, обща сърдечно-съдова инцидентност, обща смъртност, инсулт и сърдечна недостатъчност, при пациентите на комбинирана терапия с амлодипин (дихидропиридинов калциев антагонист) + периндоприл (АСЕ-инхибитор) в сравнение с пациентите, лекувани с атенолол (бета-блоклер) + бендрофлуметазид (тиазиден диуретик).

➤ Въз основа на резултатите от ACCOMPLISH и други проучвания, става ясно, че комбинираната терапия от АСЕ-инхибитор + дихидропиридинов калциев антагонист е по-ефективна в редукцията на честотата на сърдечно-съдовите инциденти в сравнение с други комбинации, базирани на тиазиди и други антихипертензивни медикаменти (вкл. АСЕ-инхибитори).

### КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ С КАЛЦИЕВ АНТАГОНИСТ И АСЕ-ИНХИБИТОР: РЕДУКЦИЯ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ИНЦИДЕНТИ Метаболитни аспекти

➤ В комбинация с АСЕ-инхибитори и изобщо с инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), тиазидните диуретици вероятно са по-слабо ефективни по отношение на редукцията на сърдечно-съдовия риск в сравнение с калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип поради неблагоприятните си метаболитни ефекти.

В проучването VALUE процентната редукция на новите случаи на диабет тип 2 е по-слабо изразена при пациенти на терапия с бета-блокери и/или диуретици в комбинация с валсартан, блоклер

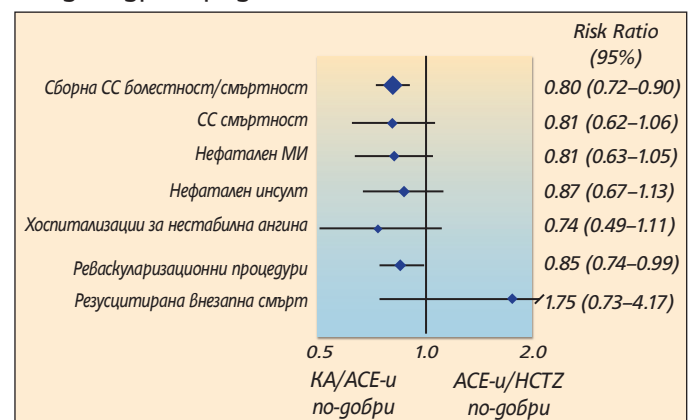
на РААС (АРБ) (съответно 15.8% vs. 9.8%).<sup>24</sup> Трябва да се отбележи, че възникването на захарен диабет тип 2 влошава сърдечно-съдовата прогноза, при което честотното съотношение (hazard ratio) за общата сърдечна заболяемост се повишава до 1.43 (доверителен интервал 95%, 1.16-1.77,  $p=0.0008$ ).<sup>25</sup>

В проучването INVEST добавянето на хидрохлоротиазид към комбинацията от АСЕ-инхибитор + калциев антагонист сигнификантно повишава честотата на случаите на нововъзникнал диабет в сравнение с терапията без добавка на тиазид.<sup>26</sup>

➤ Едновременната блокада на ангиотензин-конвертиращия ензим и чувствителните към дихидропиридин калциеви каналчета престава да бъде допълнителни предимства в клиничната практика поради адитивния хипотензивен ефект без метаболитните ефекти, свързани с инхибицията на РААС.

В съответствие са и резултатите от проучването Study on Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance (STAR), където терапията на пациенти с хипертония и нарушен глюкозен толеранс с лозартан + хидрохлоротиазид е свързана с повишена честота на новопоявили се случаи на диабет тип 2 (съответно 11.0% vs. 26.6%,  $p=0.002$ ) и честота на случаите с  $HbA_{1c} > 7\%$  (съответно 2.6% vs. 9.6%,  $p=0.05$ ) в сравнение с терапията с трандолаприл + верапамил.<sup>27</sup> В липидо-понижаващото рамо на проучването ASCOT (ASCOT-LLA)<sup>28, 29</sup> добавянето на аторвастатин към антихипертензивната терапия води до понижаване на относителния риск за настъпване на първичните критерии на проучването (нефатален миокарден инфаркт и фатален коронарен инцидент) с 36% (hazard ratio 0.64,  $p=0.0005$ ), общата честота на сърдечно-съдовите инциденти с 21% (hazard ratio 0.79,  $p=0.0005$ ) и честотата на инсултите с 27% (hazard ratio 0.73,  $p=0.0024$ ). Статиновата терапия редуцира относителния риск за настъпване на коронарна болест на сърцето с 53% (hazard ratio 0.47,  $p<0.0001$ ) в групата на терапия с амлодипин + периндоприл и с 16% (hazard ratio 0.84, n.s.) в групата на терапия с атенолол + бендрофлуметазид ( $p=0.025$ ).

➤ Следователно, глобалната сърдечно-съдова превенция е особено ефективна при комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор + калциев антагонист от дихидропиридинов тип.



Фиг. 5. ACCOMPLISH: първични крайни цели

Дали това се дължи на неутралния метаболитен ефект на калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип върху метаболитната протекция, осигурена чрез АСЕ-инхибицията, е интригуваща хипотеза.

#### Антиатерогенна активност

Освен протективните си метаболитни ефекти, комбинираната терапия с АСЕ-инхибитор + калциев антагонист има и допълнителни значими ефекти.

➤ Такъв допълнителен благоприятен ефект е добре известната способност на АСЕ-инхибиторите<sup>30, 31</sup> и дихидропиридиновите калциеви антагонисти<sup>32, 33</sup> да противодействат на атерогенните процеси и да оказват възможни синергични ефекти по отношение на редуцията на сърдечно-съдовите увреждания.<sup>34</sup>

Тази теза е потвърдена в експериментални проучвания – комбинираната терапия с АСЕ-инхибитор + дихидропиридинов калциев антагонист подобрява ендотелната функция, възпалителните процеси, камерното ремоделиране и бъбречната функция в по-голяма степен в сравнение с монотерапията с всеки от двата медикамента поотделно.

➤ Целевото повлияване на подлежащите механизми на хипертонията чрез едновременна инхибиция на РААС и блокада на калциевите каналчета е особено ефективна по отношение на понижението на артериалното налягане и сърдечно-съдовите заболявания.

#### Молекулни основи

Повечето от съдовите ефекти, медицирани от рецептора за ангиотензин II тип 1 (AT1), включително контракцията на съдовете, са зависими от активацията на няколко интрацелуларни сигнални пътища и от концентрацията на свободни калциеви йони в цитозола, която на свой ред се повишава при стимулацията на същия ангиотензинов рецептор – AT1.<sup>35</sup> АСЕ-инхибицията може да повиши бионаличността на азотен оксид, като допълнителен благоприятен ефект в това отношение оказват дихидропиридиновите калциеви антагонисти.<sup>36, 37</sup> Синергизмът между АСЕ-инхибиторите и дихидропиридиновите калциеви антагонисти се подкрепя от зависимостта на кининовото действие от вътреклетъчната концентрация на калциеви йони и стимулацията на брадикининовия рецептор,<sup>38</sup> която, от своя страна, се активира от АСЕ-инхибитори.<sup>39</sup>

Редица данни показват, че комбинацията от АСЕ-инхибитор + калциев антагонист от дихидропиридинов тип е по-сигурна от комбинацията от АСЕ-инхибитор + тиазиден диуретик (поне по отношение на метаболитния профил) и осигурява по-добра сърдечно-съдова протекция.

➤ Експерименталните резултати потвърждават, че едновременната блокада на АСЕ и чувствителните към дихидропиридин калциеви каналчета не само подобрява контрола върху артериалното налягане, но и осигурява по-ефективна протекция на сърдечно-съдовата система.

#### ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОЛЗИ

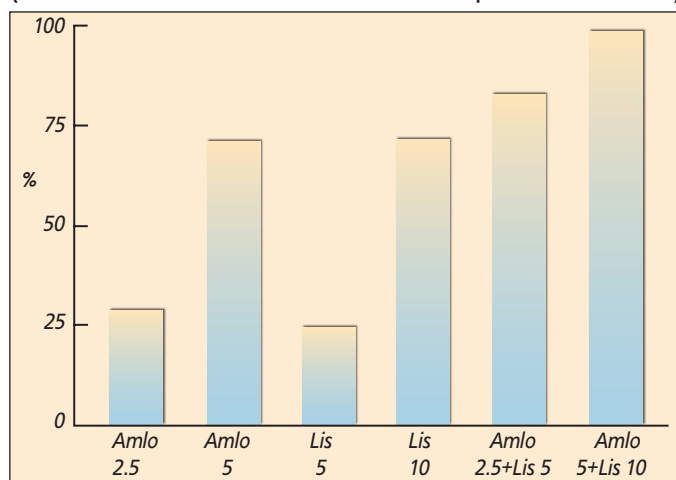
##### Доказателства за lisinopril

Антихипертензивната активност на lisinopril е добре изучена и доказана в редица проучвания, сред които най-значими са ALLHAT, APTh (Ambulatory blood Pressure and Treatment of Hypertension), STOP-hypertension-2, PREVAIL (Blood Pressure Reduction and tolerability of Valsartan In comparison with Lisinopril).

Lisinopril, подобно на други АСЕ-инхибитори, понижава артериалното налягане и осигурява нефропротекция при хипертоници със захарен диабет и начална или изявена нефропатия без да повлиява гликемичния контрол и липидния профил. Проучването EUCLID (EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes) доказва нефропротекция при нормотензивни болни със захарен диабет и микроалбуминурия. Лечението с lisinopril в същото проучване доказва забавяне на ретинопатията. Медикаментът може да подобри и неврологичните функции. Анализите на проучването GISSI-3 сочат, че lisinopril намалява 6-седмичната смъртност при диабетци рано след миокарден инфаркт.

Lisinopril, приложен рано след миокарден инфаркт, намалява болестността и смъртността. Основният механизъм за постигане на този ефект е способността да намали левокамерното ремоделиране след инфаркт, а ранните ползи могат да бъдат и в резултат на кардио- и съдова протективна активност. Проучването GISSI-3 с над 19 000 пациенти, получавали lisinopril през първите 24 часа от инфаркта, сочи значими ползи още на първия-втория ден след началото на терапията и намалява смъртността и тежката левокамерна дисфункция на шестата седмица от инфаркта. На базата на това и други проучвания са изградени съвременните препоръки за приложения на АСЕ инхибитори след инфаркт – да се прилагат медикаменти с доказан ефект при хемодинамично стабилни болни.

И, разбира се, много важни са и доказателствата за полза от приложението на lisinopril при пациенти със сърдечна недостатъчност. Проучването ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)



Фиг. 6. Процент болни, постигнали прицелните нива на артериалното налягане (ДАН <math>< 90 \text{ mmHg}</math>)

доказва предимствата на по-високите дози за намаляване на усложненията при болните със сърдечна недостатъчност.

### Доказателства за amlodipine

Антихипертензивната ефикасност на еднократно дневно приложен amlodipine е доказана в редица проучвания, като ефектът е дозо-зависим. Съпоставителни проучвания доказват, че amlodipine в дневна доза 2.5–10 mg е с еквивалентен антихипертензивен ефект на 25–100 mg hydrochlorothiazide и на 50–100 mg atenolol. Понижаването на артериалното налягане с 5 mg amlodipine е еквивалентно на ефекта на 2 x 20 mg nifedipine retard. Waeber et al. доказват съпоставимост на ефекта на amlodipine с nitrendipine, а Omvik et al. – с enalapril. Проучването TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) съпоставя ефектите на acebutolol (400 mg/ден), amlodipine (5 mg/ден), chlorthalidone (15 mg/ден), doxazosin (2 mg/ден) и enalapril (5 mg/ден) и доказва еднакво понижаване на налягането при различните медикаменти. Проучването TOMHS доказва значимо намаляване на левокамерната маса при хипертоници от прилаганите медикаменти, с изключение на диуретика. Разбира се най-мащабното антихипертензивно проучване с amlodipine е ALLHAT, а може би най-значимо от гледна точка на комбинирана терапия е ASCOT.

Комбинираната терапия с sartopril и enalapril допълнително понижава артериалното налягане с 18/12 mmHg и 19/10 mmHg, сравнено с плацебо.

Антиангинозните ефекти на amlodipine са изучени добре и е известно, че той намалява броя на ангинозните пристъпи, удължава времето на натоварване до индуциране на тиха исхемия или стенокардна болка, намалява нитроглицериновите нужди.

Проучването CAPE (Circadian Anti-Ischaemia Program in Europe) документира намаляване на исхемичните епизоди с 60% при лекуваните с amlodipine болни. Проучването PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) доказва, че добавянето на amlodipine към терапията на болните с ИБС намалява хоспитализациите и реваскуларизациите.

Всички проучвания - ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), CAPE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) I и II, VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine in Restenosis Study), ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass), PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), NORCON (Normalización del Control) и др., доказват безопасността от приложение на amlodipine в практиката и основна цел е намаляване на страничните ефекти, които са дозо-зависими. Не бива да се забравя, че в голяма част от проучванията amlodipine е прилаган като стандарт, спрямо който са тествани новите медикаменти.

### Комбинирана терапия amlodipine/lisinopril

Не са много проучванията, доказващи терапевтични ефекти на комбинацията от amlodipine и lisinopril. И все пак има проведени изследвания, оценяващи ефекта върху артериалното налягане. В проучване, публикувано в *Postgrad Med J 2000*, се анализира отговора на антихипертензивната терапия с amlodipine, lisinopril или тяхната комбинация и се установяват по-добри резултати от комбинираната терапия (фиг. 6). Допълнителни анализи съобщават и за намалени странични ефекти от amlodipine в резултат на приложението на lisinopril.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от голям брой клинични и епидемиологични проучвания доказват, че понижението на артериалното налягане в рамките на нормалните стойности сигнификантно подобрява преживяемостта и заболяемостта. Доказана е ефективността на блокадата на РААС и калциевите канали по отношение на понижението на артериалното налягане, а така също и по отношение на редуцията на заболяемостта/смъртността при пациенти с хипертония. Монотерапията не винаги може да осигури ефективно понижение на артериалното налягане. В тези случаи е необходима комбинирана терапия. Въпреки че е доказан потенциращият дозо-зависим ефект на тиазидните диуретици по отношение на антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите, предполага се, че те атенюират метаболитните протективни ефекти на АСЕ-инхибицията.<sup>26</sup> Блокерите на РААС обикновено имат добра поносимост, но добавянето на тиазид засилва, макар и слабо, нежеланите им ефекти, особено при приложение на диуретика във висока доза. За разлика от тиазидните диуретици, amlodipine няма неблагоприятни метаболитни ефекти. Обратно на тиазидите, чиято сърдечно-съдова протекция се определя единствено от антихипертензивните им свойства, amlodipine осигурява протекция на сърдечно-съдовата система не само чрез понижение на артериалното налягане, но и чрез независими от налягането механизми, свързани основно с неговото антиатерогенно и антиоксидантно действие, включително благоприятния ефект на калциевата блокада върху ендотелната функция и ендогенната антиоксидантна система.

➤ Комбинацията от блокер на РААС и дихидропиридинов калциев антагонист е от изключителна полза в контрола на хипертонията и редуцията на сърдечно-съдовите, мозъчно-съдовите и бъбречните инциденти дори при пациенти с диабет тип 2, изявена бъбречна недостатъчност и сърдечна недостатъчност.

АСЕ-инхибицията повлиява благоприятно и значимо отока на глезените, един от страничните ефекти на терапията с дихидропиридинови калциеви антагонисти, който ограничава дългосрочното придържане към терапията. Умерената активация на РААС, наблюдавана след приема на дихидропири-

	Класове медикаменти
<b>Състояния</b> - изолирана систолна хипертония - метаболитен синдром - захарен диабет - бременност	Диуретици/КА АСЕ-и/АРБ/КА АСЕ-и/АРБ КА/алфа-метилдопа/ББ
<b>Субклинични органични увреди</b> - левокамерна хипертрофия - асимптомна атеросклероза - микроалбуминурия - бъбречна недостатъчност	АСЕ-и/КА/АРБ КА/АСЕ АСЕ-и/АРБ АСЕ-и/АРБ
<b>Клинични събития</b> - предхождащ инсулт - предхождащ миокарден инфаркт - стенокардия - сърдечна недостатъчност - предсърдно мъждане (рекурентно) - предсърдно мъждане (постоянно) - краен стадий на бъбречна недостатъчност/протеинурия - периферна съдова болест	Всички понижаващи налягането медикаменти ББ/АСЕ-и/АРБ ББ/КА Диуретици/ББ/АСЕ-и/АРБ/алд. антагонисти АРБ/АСЕ-и ББ/недихидропиридинови КА АСЕ-и/АРБ/бримков диуретици КА

Табл. 1. Препоръки на Европейската асоциация по хипертония/Европейската асоциация по кардиология за избор на предпочитани медикаменти

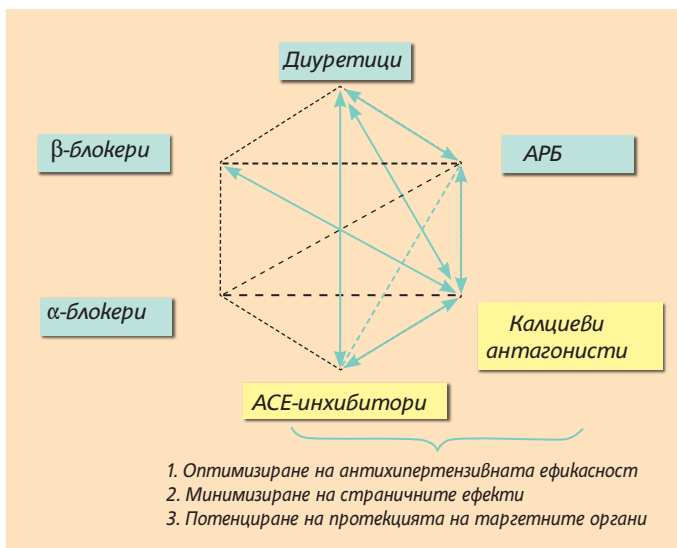
динов калциев антагонист, също се подтиска чрез АСЕ-инхибицията.<sup>82</sup>

➤ Комбинацията от amlodipine и lisinopril активира комплексни контрарегулаторни механизми, които атенюират някои невро-хормонални ефекти на монотерапията.

Данните от наскоро проведен мета-анализ потвърждават благоприятните ефекти на фиксираните комбинации по отношение на дългосрочното придържане към терапията, а така също намалява наблюдаваната тенденция за отклонение от официално приетите препоръки от страна на много лекуващи лекари. Използването на фиксирана комбинация като правило, и на комбинацията amlodipine + lisinopril в частност, представлява изключително атрактивна възможност в сърдечно-съдовата превенция. Тя има отношение и към бъбречната протекция поради допълнителните противовъзпалителни ефекти, както на АСЕ-инхибиторите, така и на дихидропиридиновите калциеви антагонисти, и към

протективните им ефекти върху аферентните и еферентните резистентни съдове. Комбинираната АСЕ-инхибиция и блокага на дихидропиридиновите калциеви каналчета оказва допълнителни благоприятни ефекти, независими от понижението на артериалното налягане, присъщи на отделните медикаменти в монотерапия. Резултатите от голям брой рандомизирани проучвания показват, че основна цел на антихипертензивната терапия трябва да бъде понижението на нивото на артериалното налягане до нормални стойности, независимо от избора на медикаменти (ESH/ESC Guidelines, 2007).<sup>16</sup> Резултатите обаче показват, че някои медикаменти са по-ефективни от други като медикаменти на първи избор и като компоненти на терапевтични комбинации<sup>16</sup> (табл. 1). Днес се смята, че комбинираната терапия може да осигури контрол над артериалното налягане при повечето пациенти.<sup>16</sup>

➤ Дали АСЕ-инхибиторите са „непобедими“ в сърдечно-съдовата превенция предстои да бъде изяснено. Фиксираната комбинация от инхибитор на РААС + калциев антагонист представлява мощна алтернатива за оптимизиране на контрола върху артериалното налягане и сърдечно-съдовата прогноза (фиг. 7).



Фиг. 7. Възможни комбинации на антихипертензивни класове медикаменти

### Книгопис

1. Kwok Leung Ong; Bernard M.Y. Cheung; Yu Bun Man; Chu Pak Lau; Karen S.L. Lam: Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004, *Hypertension*. 2007;49:69-75
2. Wolf-Mayer K, Cooper RS, Banegas JR. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*. 2003, 14; 289 (18): 2363-9
3. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, et al Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1491-1498.
4. Weycker D, Nichols GA, O'keefe-Rosetti M, Edelsberg J, et al: Risk-factor clustering and cardiovascular disease risk in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007;20:599-607.

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