

Таргетни органи увреждания при артериална хипертония и избор на лечение

Д-р Стефан Найденов, проф. Теменуга Донова

Клиника по кардиология, КПВБ „Проф. Ст. Киркович“, Медицински университет, София

Артериалната хипертония е най-важният фактор за сърдечно-съдова заболяемост (ССЗ) и смъртност.^{3,4} Ежегодната глобална сърдечно-съдова смъртност е около 16 млн., като 7–8 млн. от тях умират в резултат на усложнения на АХ.^{3,4} Основните таргетни органи на повишеното АН са сърцето, мозъкът, бъбреците и очите. Най-често срещаните сърдечно-съдови усложнения са левокамерна хипертрофия – самостоятелен рисков фактор за повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, исхемична болест на сърцето и усложнения – миокарден инфаркт, гиастолна и систолна дисфункция, сърдечна недостатъчност, надкамерни (предсърно мъждене) и камерни аритмии, дисекция на аортата.

Други важни усложнения, честа причина за тежка инвалидизация и повишена смъртност, са мозъчно-съдовите инциденти – исхемичен и хеморагичен мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, мултиинфарктна енцефалопатия и деменция. Тази тенденция бе представена за пръв път в резултатите от проучването LIFE, а също и от метаанализа, осъществен от Kjeldesn и сътр.⁷

Бъбреците са сред важните таргетни органи за АХ и уврежданията в тяхната функция и структура трябва да се търсят целенасочено, за да се започне своевременно лечение с цел забавяне на прогресията им. Бъбречните усложнения включват нефросклероза с последваща протеинурия и прогресираща бъбречна дисфункция до степен на терминална бъбречна недостатъчност. Първият признак за бъбречно увреждане при АХ е появата на микроалбуминурия. Албуминурията е самостоятелен рисков фактор за сърдечно-съдово заболяване и появата ѝ значимо влошава прогнозата при хипертониците.⁷

Не трябва да се пропускат и усложненията от страна на очите – хипертензивна ретинопатия, лезии на Binswager, тъй като те биха могли да доведат до загуба на зрението и инвалидизиране на пациентите.^{1,2}

Оценката на АХ може да се осъществи на базата на стойностите на АН и степента на увреждане на таргетните органи (табл. 1).

I стадий. Есенциална хипертония без клинични и инструментални данни за засягане таргетните органи и системи

II стадий. Есенциална хипертония с данни за субклинично органично увреждане:

- левокамерна хипертрофия (индекс на левокамерна маса $\geq 125 \text{ g/m}^2$ за мъже и 110 g/m^2 за жени)

- задебеляване на стената на каротидните артерии (интима-медия задебеляване $>0,9 \text{ mm}$)

- удължена скорост на каротидно-феморалната пулсова вълна $>12 \text{ m/s}$

- стъпално-брахиален индекс $<0,9$

- повишаване на плазмения креатинин $115\text{--}133 \text{ }\mu\text{mol/L}$ за мъже и $107\text{--}124 \text{ }\mu\text{mol/L}$ за жени

- намалена скорост на гломерулна филтрация $<60 \text{ ml/min/1,73}^2$

- микроалбуминурия (албумин в 24 ч. урина $30\text{--}300 \text{ }\mu\text{g}$)

- съотношение албумин/креатинин съответно ≥ 22 за мъже и 31 за жените

III стадий. Есенциална хипертония с клинично проявени усложнения от страна на таргетните органи: исхемичен/хеморагичен мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, стенокардия, сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, периферна артериална болест, напреднала ретинопатия

Табл. 1. Стадий на есенциалната хипертония⁵

При лица на възраст >40 години общата и сърдечно-съдовата смъртност са пряко свързани със стойностите на АН, когато те превишават $115/75 \text{ mmHg}$. Потвърждение за тези данни се открива в резултатите от метаанализа PSC, базиран на 61 проспективни наблюдателни проучвания с общ брой на анализирани лица $>1 \text{ млн.}$, с период на проследяване $>12,7 \text{ млн.}$ пациенто-години.^{4,5}

Проведените през последните 30 години проучвания при пациенти с АХ са фокусирали вниманието върху ДАН като основен рисков фактор за увреждане на таргетните органи. Понастоящем е известно, че САН е много по-добър индикатор за сърдечно-съдовия риск. Това бе потвърдено последно и от завършилите голе-

ми международни проучвания ALLHAT и ASCOT. При лица <50 години ДАН запазва значението си като рисков фактор за увреждане на таргетните органи, но след посочената възраст САН е много по-важен предиктор за големи съдови усложнения.^{1, 2}

Други важни показатели за повишен риск за таргетно органно увреждане са пулсовото налягане и централното аортно налягане (доказателства от проучвания CAPE, ASCOT-BPLA, REASON), изолираното повишаване на систолното налягане, т.е систолна АХ (доказателства от проучвания SHEP, SYST-Eur, SYST-China), високо нормално артериално налягане (САН 130–139 и ДАН 85–89 mmHg) – доказателства са представени от субпроучване, проведено от Vasap и сътр. при 6 859 пациенти, включени във Framingham Heart Study.^{5, 6}

Важен етап в оценката на пациентите с АХ е определяне на степента на органните увреждания, т.е оценка на стадия на АХ (табл. 1).

Една от най-честите ехокардиографски находки при пациенти с АХ е левокамерната хипертрофия – до 15–20% от хипертониците с лека степен на АХ и до 50% от тези с тежка степен на АХ. Левокамерната хипертрофия е независим фактор за повишен сърдечно-съдов риск. Резултатите от Framingham Heart Study показват, че развитието на левокамерна хипертрофия увеличава сърдечно-съдовата смъртност петкратно при жените и трикратно при мъжете.^{5, 8}

Дълго време оценката на пациентите с АХ и изборът на терапевтично поведение са се базирали единствено на стойностите на АН. Понастоящем се приема, че диагностичният подход е комплексен и освен степента и стадия на АХ, за правилния избор на терапевтична стратегия е важна и стратификацията на сърдечно-съдовия риск. Тя включва определяне на абсолютния 10-годишен риск за възникване на фатално или нефатално сърдечно-съдово заболяване.⁵

Рисковите фактори, които задължително трябва да се търсят и включат в оценката на общия сърдечно-съдов риск, са:

- Стойности на САН и ДАН.
- Стойности на пулсовото налягане.
- Възраст (мъже >55 години, жени >65 години).
- Пулснопонижене.
- Дислипидемия: общ холестерол >5,0 mmol/L, LDL-холестерол >3,0 mmol/L, HDL-холестерол <1,0 за мъжете и <1,2 mmol/L за жените, триглицериди >1,7 mmol/L.
 - Захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс.
 - Абдоминално затлъстяване (талия >94 cm за мъжете и >80 cm за жените).
 - Данни от фамилната анамнеза за ранно възникнало ССЗ (мъже < 55 години, жени < 65 години).

Основната цел на провежданото лечение при ЕХ е намаляване в максимална степен на общия риск за въз-

никване на усложнения от страна на таргетните органи. Това изисква постигане на оптимален контрол върху стойностите на АН и придружаващите рискови фактори. Максималните стойности за САН и ДАН не трябва да превишават съответно 140 и 90 mmHg, като целта е понижаване на налягането до възможно най-ниските стойности под посочените, които се толерират добре от пациента. При пациенти с установено ССЗ, преживян инсулт, ЗД, бъбречно заболяване, както и всички високо рискови пациенти, АН не трябва да превишава 130 и 80 mmHg за САН и ДАН съответно.^{3, 4, 5, 7}

Резултатите от голям брой проучвания показват, че своевременно започнатото лечение подобрява прогнозата пропорционално на степента на намаляване на налягането (проучвания Framingham Heart Study, HOT, BBB, HDFP и др.).⁵

При първична превенция понижаването на периферното САН и ДАН намалява риска от инсулт в много по-голяма степен, в сравнение с риска от коронарен инцидент. Според данните от метаанализа, проведен от Collins и сътр., всяко антихипертензивно лечение, постигащо намаляване на ДАН с 5–6 mmHg, намалява 5-годишния риск от инсулт с 50%, а риска от миокарден инфаркт с 20% (достигащ до 30% след 5 година).⁷

Решението за започването на медикаментозно лечение и изборът трябва да бъдат съобразени с два основни критерия: стойности на АН и ниво на общия сърдечно-съдов риск.^{5, 6, 7}

При пациенти с **АХ I ст.** без други придружаващи рискови фактори терапевтичен подход на първи избор може да бъде **немедикаментозният** за период от 2–3 месеца. Той включва подходящ режим на физическа активност, съобразен с функционалния капацитет на пациентите (изминаване на 3 km дневно или 30 min. умерена физическа активност), диетичен режим с ограничаване на калорийния прием, съдържанието на мазнини и въглехидрати, консумацията на готварска сол <6 g дневно, преустановяване на тютюнопушенето и промяна в социалната и работната среда, когато е необходимо. **Немедикаментозно начално лечение** за период от 3–4 седмици би могло да се предпочете и при хипертоници с АХ I и II ст. с умерен общ сърдечно-съдов риск. При недостатъчно ефективен контрол върху АН при посочените групи хипертоници е необходимо включване на медикаментозно лечение, целящо постигане на стойности на САН и ДАН <140/90 mmHg (при високорискови пациенти <130/80 mmHg).

Начално медикаментозно лечение трябва да бъде започнато при всички пациенти с АХ III ст. или такива с АХ I и II ст., но с висок сърдечно-съдов риск.^{4, 5, 7}

При определени групи лица – пациенти с установено ССЗ, мозъчно-съдова болест, ЗД, бъбречно заболяване, периферно артериално заболяване медикаментозно лечение трябва да бъде започнато, дори когато стойностите на АН са в границите на високо нормално АН (130–139 за САН и 85–89 mmHg за ДАН).

Пет са основните групи **антихипертензивни медикаменти**, които се препоръчват за започване на антихипертензивно лечение: **тиазидни диуретици**, **инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-и)**, **ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ)**, **калциеви антагонисти (КА)**, **бета-блокери** (понастоящем обект на дискусии за мястото им като медикаменти на първи избор за лечение на ЕХ).⁵

АСЕ-инхибиторите са медикамент на първи избор при голяма част от хипертониците. Те значимо намаляват риска за сърдечно-съдови, мозъчно-съдови и бъбречни усложнения, общата и сърдечно-съдова смъртност и броя на хоспитализациите.

Проучването HOPE (Heart Outcomes Prevention Study), включващо повече от 9 000 хипертоници с висок сърдечно-съдов риск, сравнява ефекта от приложението на АСЕ-и Ramipril 10 mg дневно с плацебо. Резултатите показва намаляване на риска за исхемичен мозъчен инсулт с 32%, инфаркт на миокарда с 20%, сърдечно-съдова смъртност с 26%.⁵

Метаанализът VPLTTC, базиран на 29 клинични проучвания с 162 341 пациенти на средна възраст 65 години и период на проследяване от 2,0 до 8,4 години показва намаляване на сърдечно-съдовия риск с 22% за пациентите, лекувани с АСЕ-и, 18% за тези, лекувани с КА, и 10% за лекуваните с АРБ.

АСЕ-инхибиторите забавят прогресията на бъбречното увреждане при АХ. В метаанализ на 11 проучвания, включващи 1860 хипертоници без ЗД, Jafar и сътр. установяват намаляване на протеинурията средно с 0,46 g/ден при лечение с АСЕ-и в сравнение с групи класове медикаменти, както и намаляване на относителния риск за развитие на терминална бъбречна недостатъчност с 31%. Най-голяма е била ползата при пациентите с най-значима изходна протеинурия. Нефропротективният ефект на АСЕ-и е особено изразен при пациенти с АХ и ЗД. Нещо повече, АСЕ-и намаляват риска за развитието на ЗД 2 тип. В проучването CAPPP, включващо 10 985 пациенти с АХ, приложението на Sartopril 50–100 mg е намалило случаите на нововъзникнал ЗД 2 тип с около 14%. Сравнението е направено с β -блокери и диуретици.⁵

Ангиотензин-рецепторните блокери често се включват в лечението на АХ като алтернатива на АСЕ-и.^{5,7}

В метаанализа VPLTTC, представен от Turnbull и сътр., резултатите показват липса на значима разлика между АСЕ-и и АРБ по отношение намаляване на риска за инсулт и сърдечна недостатъчност. АСЕ-инхибиторите обаче намаляват в по-голяма степен риска за миокарден инфаркт и сърдечно-съдовата смъртност.⁷

Проучването LIFE (Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension) сравнява ефекта от лечението с АРБ Losartan 50 mg и β -блокера Atenolol 50 mg по отношение на субклиничните и клиничните органи увреждания. Резултатите от приложението на Losartan показват намаляване на индекса на миокардната маса с 20 g/m², а също и на риска от големи сърдечно-съдови

инциденти с 20%, след корекция по отношение на изходните индекс на левокамерна маса, АН и АН в хода на провежданото лечение.⁷

Последното завършило голямо проучване – ONTARGET (>25000 пациенти), сравняващо ефекта от приложението на АСЕ-и (Ramipril 10 mg) и АРБ (Telmisartan 80 mg) по отношение на първичната превенция на сърдечно-съдовата смъртност, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и хоспитализации за сърдечна недостатъчност, не показва статистически значими разлики между двата медикамента по отношение на поставените първични цели. Пациентите, лекувани с АРБ, обаче са били с много по-слабо проявени странични ефекти в хода на лечението и по-добър къмлайнс.

По отношение на **диуретиците**, проведените през последните 20 години клинични проучвания демонстрираха многократно ефикасността от приложението им при хипертоници за първична профилактика на сърдечно-съдови усложнения, заболяемост и смъртност (проучвания MRS, HAPPHY и метаанализът, проведен от Psaty и сътр.). Тези тенденции се отнасят преди всичко за тиазидните диуретици Hydrochlorothiazide и Chlortalidone в ниски дози (12,5–25 mg дневно), както и тиазидогобния диуретик Indapamid 1,5 mg дневно.^{1,4,5,7}

Състояния, субклинични органи увреждания и усложнения от страна на таргетните органи	Клас антихипертензивни медикаменти
Асимптоматична атеросклероза	АСЕ-и, КА
Левокамерна хипертрофия	АСЕ-и, КА, АРБ
Преживян инсулт	Всеки от петте антихипертензивни класове
Преживян инфаркт	β -блокери, АСЕ-и, АРБ
Стенокардия	β -блокери, КА
Левокамерна дисфункция	АСЕ-и, АРБ
Сърдечна недостатъчност	Диуретици, АСЕ-и, АРБ, β -блокери, алдостеронови антагонисти
Бъбречна дисфункция	АСЕ-и, АРБ, КА
Предсърдно мъждене	АРБ, АСЕ-и
• персистиращо	β -блокери, недихидропиридинови КА
• постоянно	
Периферна артериална болест	КА
Изолирана систолна АХ	Диуретици, КА
Метаболитен синдром	АСЕ-и, АРБ, КА
Бременност	Дихидропиридинови КА, methyl dopa, β -блокери

Табл. 2. Условия, подкрепящи избора на определени класове антихипертензивни медикаменти за начална монотерапия⁵

Калциевите антагонисти (дихидропиридинов тип от трето поколение, верапамил и дилтиазем) са сред медикаментите на първи избор при АХ. Те са метаболитно неутрални, а данни от големи проучвания с този клас антихипертензивни медикаменти показват тенденция за регресия на левокамерната хипертрофия и забавяне на прогресията на атеросклеротичните плаки в хода на лечението с КА.⁵

Ролята на **β-блокери** като антихипертензивни медикаменти на първи избор и значението им за първичната превенция на сърдечно-съдовите усложнения при хипертоници е обект на широки дискусии. Метаанализът на Lindholm и сътр., включващ 13 големи проучвания с повече от 105 000 пациенти, показва, че самостоятелното приложение на β-блокери при хипертоници намалява риска за инсулт с 16%, но няма предимство пред другите класове по отношение на превенцията на миокарден инфаркт, обща и сърдечно-съдова смъртност. В допълнение, страничните ефекти от лечението с β-блокери са много по-чести, например нововъзникнал ЗД, особено в комбинация с диуретик (табл. 2).⁵

Антихипертензивните комбинации, съдържащи два медикамента с фиксирани дози, подобряват значимо комплайънса на пациентите и резултатите от провежданото лечение. Ето защо те все по-често се предпочитат като средство на първи избор при започване на антихипертензивно лечение.⁴ Най-често прилаганите в клиничната практика антихипертензивни комбинирани медикаменти с фиксирани дози съдържат АСЕ-и или АРБ с диуретик или КА.

В едно от подпроучванията на ASCOT - ASCOT-BPLA, резултатите показват, че комбинацията АСЕ-и/КА има превъзходство пред β-блокери/диуретик по отношение на превенцията на общата и сърдечно-съдовата смъртност.⁷

Новости в терапевтичния подход за протекция на таргетните органи

Мелатонинът, биологично активна субстанция,

синтезирана от corpus pineale, има антиоксидантен ефект, намалява разграждането на NO, показва също симпатиколитични свойства и реагира със специфични мелатонинови рецептори, като посредством посочените ефекти има антихипертензивен и антиремоделиращ ефект по отношение на сърцето и съдовете. Тези ефекти са особено изразени при пациенти с нарушена циркадност на АН и нощна хипертония, а също и при хипертониците с прояви на левокамерна хипертрофия.

Статините са медикаменти, предназначени първоначално за лечение на пациенти с дислипидемия. Резултатите от голям брой големи проспективни проучвания доказват изключително големите им прогностични възможности, заедно с АСЕ-и и АРБ по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Тези ефекти вероятно се осъществяват чрез многобройни механизми, включително с плеiotропен характер. Антихипертензивният ефект на статиите вероятно се дължи на подобряване на прогностиката на NO, намаляване на АТ1-рецепторите в гладкомускулните клетки на съдовете и/или намаляване на нивата на циркулиращия ендотелин-1.

Директни ренинови инхибитори

Ангиотензин II е водещ фактор в патогенезата на сърдечно-съдовите увреждания, свързан с увеличаване на пред- и следнатоварването посредством венозна и артериална констрикция, имащ отношение към процесите на възпалението, тромбозата и сърдечно-съдовото ремоделиране. Aliskiren е първият и засега единствен представител на директните ренинови инхибитори, блокиращи първия етап на PAC. Самостоятелното или съчетаното му приложение с други блокери на PAC или други класове антихипертензивни средства води до доказан ефект по отношение на протекцията на таргетното органно увреждане.

В заключение, при пациентите с АХ превенцията на таргетните органи е най-важната терапевтична цел, за постигането на която е от съществено значение своевременно започнатото антихипертензивно лечение, съобразено както със стойностите на АН, така и с рисковия профил на всеки пациент.

Книгопис

1. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000; 283(15):1967-75.
2. Alderman M. JNC 7: brief summary and critique. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26(7-8):753-61.
3. Chobanian A., G. Bakris, H. Black et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289(19):2560-72.
4. Epstein M., G. Bakris. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med*. 2007; 156(17):1969-78.
5. ESC of Cardiology Guidelines desk reerence. ESC Committee for practical guidelines 2008. Wolter Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins: 17-30.
6. Khan N., F. McAlister, R. Lewanczuk et al. The 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part II - therapy. *Can J Cardiol*. 2005; 21(8):657-72.
7. R. Haïat, G. Leroy. Prescription guidelines in cardiology. Edition Frison-Roche, Paris, 2006; 11-24.
8. Yusuf S., P. Sleight, J. Pogue et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):145-53.