

Мета-анализ на антихипертензивната медикация и профилактика на сърдечно-съдовата болестност

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Любомир Бауренски, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Въпреки широката употреба на антихипертензивните медикаменти и резултатите от много рандомизирани проучвания,^{1–20} остават неизяснени въпросите кои медикаменти да бъдат използвани и кои пациенти да бъдат лекувани. Напоследък се разгоря дискусия около приложението на бета-блокери в антихипертензивната терапия. Някои основни въпроси остават все още без напълно ясен отговор:

■ Имат ли бета-блокерите специален ефект откъдето антихипертензивния си в превенцията на коронарната болест на сърцето?

■ Различава ли се ефектът на антихипертензивните медикаменти по отношение на превенцията на коронарната болест и инсулта при пациенти с и без анамнеза за сърдечно-съдова болест (тоест, различава ли се ефектът в първичната и вторичната профилактика)?

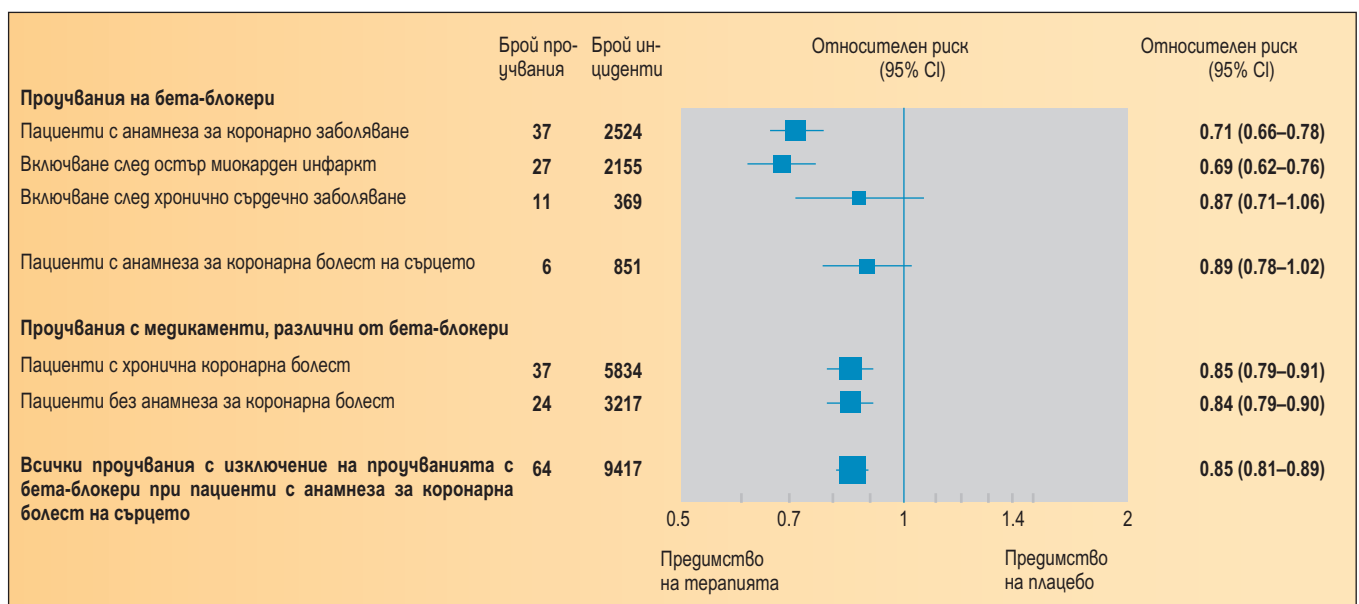
■ Може ли понижението на артериалното налягане само по себе си да обясни ефекта на антихипер-

тензивните медикаменти в превенцията на коронарната болест и инсулта?

■ Трябва ли приложението на антихипертензивни медикаменти да бъде ограничено до пациентите с висок риск за сърдечно-съдова болест?

■ Какъв е количественият ефект от приема на повече от един антихипертензивен медикамент върху понижението на артериалното налягане и превенцията на коронарните инциденти и инсулта в зависимост от прилаганата доза, изходното ниво на артериалното налягане и възрастта на пациента?

Наскоро в *BMJ* бе публикуван един от най-внушителните мета-анализи за антихипертензивна терапия. В него са включени проучвания за периода 1966–2007 г. с общо 958 000 пациенти. 464 000 пациенти с анамнеза за съдова болест, ИБС или преживян инсулт са анализирани в тази публикация. Отговорите на поставените въпроси са търсени чрез анализ на данните от 147 ран-



Фиг. 1. Оценка на относителния риск за коронарен инцидент в проучванията, изследващи промяната на артериалното налягане при монотерапия с бета-блокери и други медикаменти, на наличието на коронарна болест на сърцето и бета-блокадата в зависимост от наличието на остър миокарден инфаркт при включване в проучването; общият брой е по-голям от сумата на отделните категории, тъй като някои проучвания включват повече от една категория

гомизирани проучвания, изследващи ефекта на антихипертензивните медикаменти върху коронарните инциденти (n=22 000) и инсулта (n=12 000) в контекста на резултатите от големия мета-анализ на епидемиологични кохортни проучвания на артериалното налягане, коронарната болест и инсулта, публикуван през 2002 г.²¹ Предишни мета-анализи на рандомизирани проучвания на антихипертензивни медикаменти при сърдечно-съдова болест са включвали по-малко от 40 проучвания.^{1-20, 22}

Публикуваният в *BMJ* през 2009 г. анализ включва 147 проучвания. 108 от проучванията са изследвали разликата в артериалното налягане, а 46 са сравнителни проучвания (7 от проучванията имат по 2 терапевтични групи и плацебо-група и попадат и в двете категории).

На фиг. 1 е представена редуцията на коронарните инциденти в 37 проучвания на артериалното налягане при терапия с бета-блокери при пациенти с анамнеза за коронарна болест, сравняващи терапията с бета-блокери спрямо плацебо (32 проучвания) или нелекувана контролна група (5 проучвания). Коронарните инциденти са редуцирани с 29% (относителен риск 0.71, доверителен интервал 95%, 0.66–0.78), сигнификантно повече (P<0.001) в сравнение с редуцията от 15% при монотерапия с бета-блокери при пациенти без анамнеза за коронарна болест и при терапия с други класове антихипертензивни медикаменти при пациенти с или без коронарна болест на сърцето. По-големият протективен ефект на бета-блокерите при пациентите с коронарна болест се обяснява с по-изразения ефект на терапията в 27 проучвания с пациенти, непосредствено след остър миокарден инфаркт (в рамките на първия месец в 25 проучвания и до 4 месец в 2 проучвания).

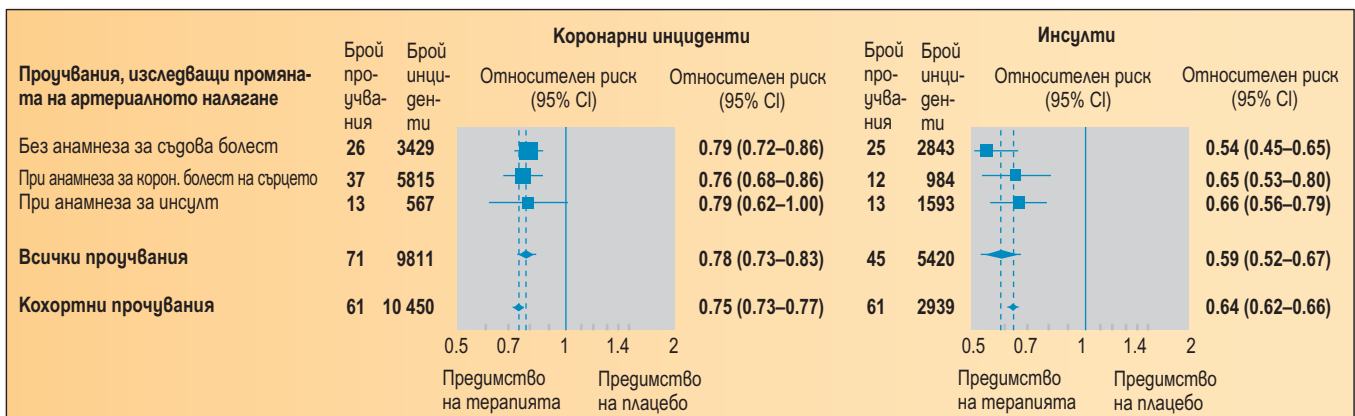
На фиг. 2 е представен относителният риск за коронарен инцидент или инсулт в проучванията, изследващи разликата в артериалното налягане, стандартизирани към редуция на налягането с 10 mmHg за систолното и с 5 mmHg за диастолното, заедно с относителния риск, изведен от мета-анализа на кохортни проучвания (Prospective Studies Collaboration analysis²¹) във възрастовата група 60–69 години, средната възраст към момен-

та на настъпване на сърдечно-съдовия инцидент в проучванията.

Към първата година от проследяването редуцията на коронарните инциденти възлиза на 20% (9–29%), а редуцията на инсултите – 32% (18–44%) за понижение на систолното артериално налягане с 10 mmHg и на диастолното артериално налягане с 5 mmHg. Подобни са и резултатите от дългосрочното проследяване (съответно 22% и 41%) и очакваните резултати от кохортните проучвания (съответно 25% и 36%; фиг. 2), което показва, че пълният потенциален ефект на антихипертензивната терапия се достига през първата година.

На фиг. 3 е представена редуцията на коронарните инциденти и инсулта в проучванията на монотерапия в сравнение с плацебо (или с контролна група, не получаваща медикамент) за всеки от петте основни класа антихипертензивни медикаменти. Редуцията на честотата на коронарните инциденти е подобна за отделните класове антихипертензивни медикаменти и е статистически сигнификантна.

В сравнителните проучвания общата редуция на риска за настъпване на коронарен инцидент при терапия с тиазидни диуретици е подобна по степен с тази при терапия с другите класове медикаменти (фиг. 4). Наблюдава се обаче повишен риск за настъпване на внезапна сърдечна смърт при приложение на тиазиди в много висока доза – ефект, който е маскиран в обобщените резултати поради малкото проучвания с тиазидни диуретици в големи дози и малката пропорция на случаите на внезапна сърдечна смърт в сравнение с всички коронарни инциденти. В проучванията с висока доза тиазиден диуретик (надвишаваща стандартната с повече от 4 пъти²³) са установени 33 случая на внезапна сърдечна смърт при пациенти на терапия с тиазиди и 16 случая при пациенти на терапия с други медикаменти при сходен брой лица във всяка група – относителен риск 2.1 (P=0.01). В проучванията, използващи дози в интервала между стандартната и двойно по-висока от стандартната, са наблюдавани съответно 57 и 40 случая на сърдечна смърт (относителен риск 1.4, P за тенденцията 0.058). Тези резулта-



Фиг. 2. Оценка на относителния риск за настъпване на коронарен инцидент и инсулт за редуция на систолното артериално налягане с 10 mmHg и на диастолното налягане с 5 mmHg в проучвания, изследващи промяната на артериалното налягане, и епидемиологични кохортни проучвания

ти показват, че по-високите дози тиазиден диуретик вероятно са свързани с повишена честота на внезапната сърдечна смърт. Тези резултати се потвърждават и от проспективните обсервационни проучвания при пациенти, приемащи или не тиазидни диуретици (което се дължи на ниското серумно ниво на калия, водещо до развитие на камерна аритмия).

Най-големият мета-анализ на рандомизираните проучвания на редуцията на артериалното налягане показва, че понижението на систолното артериално налягане с 10 mmHg и/или понижението на диастолното артериално налягане с 5 mmHg при терапия с някой от петте основни класа антихипертензивни медикаменти редуцира честотата на коронарните инциденти (фатални и не-фатални) с около 1/4 и честотата на инсултите с около 1/3, независимо от наличието или отсъствието на съдова болест или преходна антихипертензивна терапия, без ефект върху екстракардиалната смъртност. Честотата на сърдечната недостатъчност също се понижава с около 1/4.

Бета-блокери при коронарна болест на сърцето

Резултатите от мета-анализа потвърдиха, че бета-блокерите имат специален протективен ефект в профилактиката на ИБС при хора с клинична анамнеза за коронарна болест, който надвишава антихипертензивния им ефект. Този специален ефект е ограничен до няколко години след настъпването на остър миокарден инфаркт. Общият протективен ефект на бета-блокерите е двойно по-голям при хора с клинична коронарна болест и без остър инфаркт, хора без клинична коронарна болест и хора на друга антихипертензивна терапия, независимо от анамнеза за ИБС. Проучванията, в които са набрани пациенти непосредствено след преживяването на остър инфаркт, имат относително по-кратка продължителност (обикновено 1–2 години). Краткосрочните проучвания на бета-

блокери при коронарна болест на сърцето и остър инфаркт и проучванията на хроничната коронарна болест показаха, че специалният ефект на бета-блокерите е краткосрочен. Тези резултати потвърждават заключение, направено преди 25 години въз основа на несигнификантна разлика между краткосрочната и дългосрочната превенция.

Какво знаем по въпроса?

Отделните класове антихипертензивни медикаменти в стандартни дози понижават артериалното налягане в сходна степен.

Антихипертензивните медикаменти редуцират риска от коронарни инциденти и инсулт при пациенти с анамнеза за съдова болест и при пациенти с високо артериално налягане.

Какво е новото?

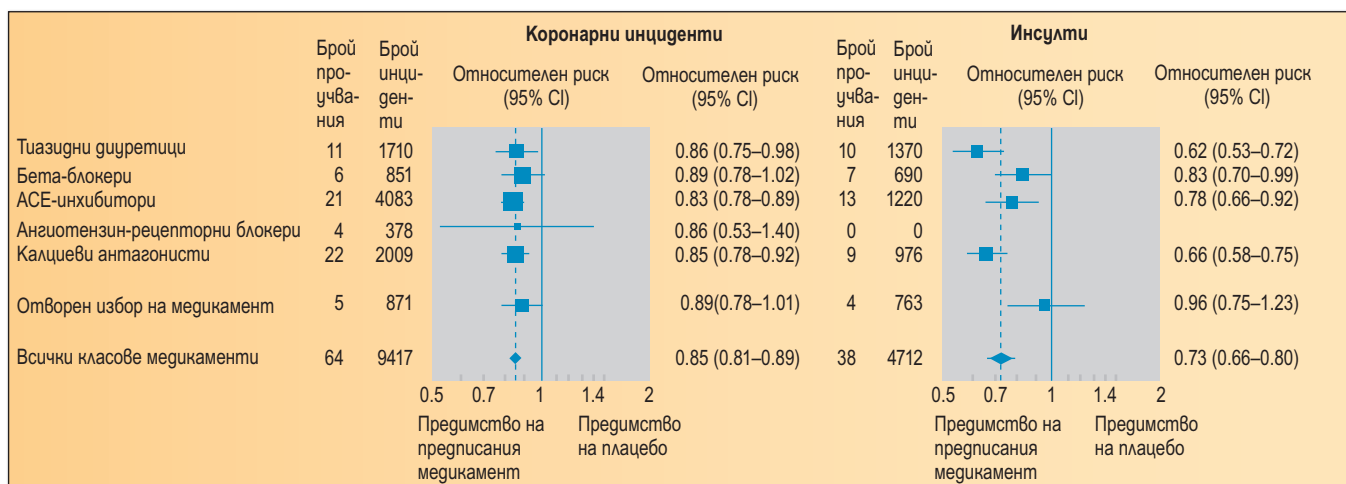
Превантивният ефект на антихипертензивните медикаменти по отношение на редуцията на заболяемостта се дължи напълно или отчасти на понижението на артериалното налягане с изключение на специалния ефект на бета-блокерите при остър миокарден инфаркт.

Пропорционалната редуция на коронарните инциденти и инсулти за определена редуция на артериалното налягане – приблизително двукратно понижение на риска за понижението на диастолното налягане с всеки 10 mmHg, е сходна по степен при пациенти с и без анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и при пациенти с и без хипертония.

Наблюдава се благоприятен ефект от понижението на артериалното налягане при всички нива на сърдечно-съдов риск, независимо от нивото на артериалното налягане, което предотвратява необходимостта от рутинно измерване на артериалното налягане.

Превантивен ефект при пациенти с/без сърдечно-съдова болест

С изключение на специалния краткосрочен протективен ефект на бета-блокерите при остър миокарден



Фиг. 3. Оценка на относителния риск за настъпване на коронарен инцидент или инсулт в проучванията, изследващи промяната на артериалното налягане при медикаментозна монотерапия, в зависимост от класа на медикамента (с изключение на коронарните инциденти в проучванията с бета-блокери при пациенти с анамнеза за коронарна болест на сърцето); общият брой е по-голям от сумата на отделните категории, тъй като някои проучвания включват повече от една категория

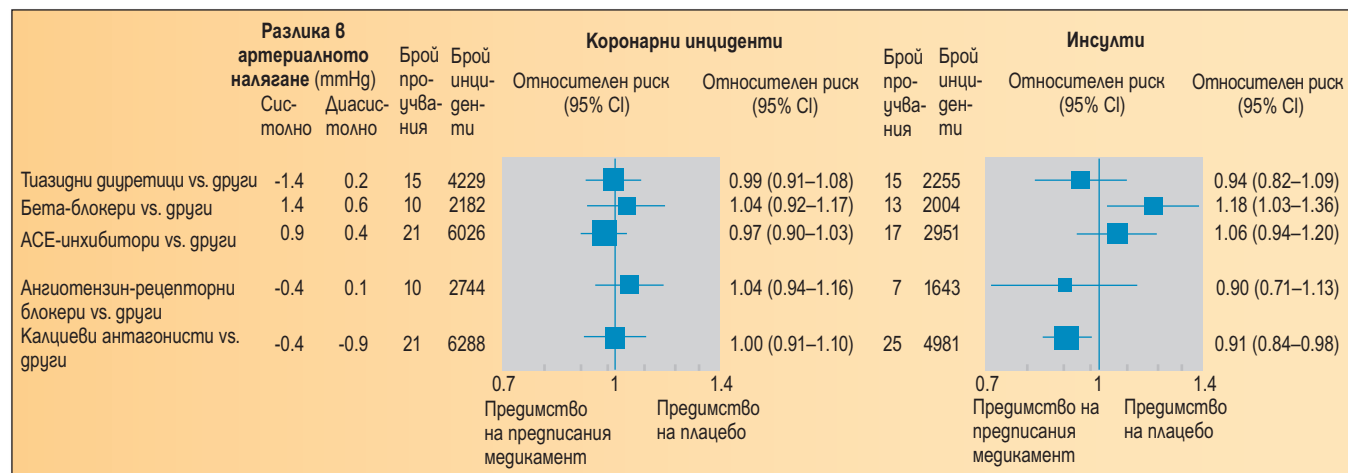
инфаркт, резултатите от този мета-анализ показаха, че превантивният ефект на всички основни класове антихипертензивни медикаменти е подобен по степен при пациенти с и без сърдечно-съдово заболяване. Следователно, няма причина тези медикаменти да не се използват и за целите на първичната превенция. Резултатите от 1-годишното проследяване показват, че превантивният ефект на редуцията на артериалното налягане е бърз и пълният потенциал на ефекта се постига в рамките на първата година – резултат, който се различава от резултата от редуцията на серумното ниво на холестерола, където през първата година се наблюдава слаб ефект.

Количествена зависимост между редуцията на артериалното налягане и превенцията на болестта

Резултатите от мета-анализите на медикаментозни проучвания на артериалното налягане, свързани с мета-анализи от кохортни проучвания (промяна на риска за коронарна болест на сърцето и инсулт при специфицирана промяна в нивото на артериалното налягане), показват, че понижението на артериалното налягане *per se* обяснява превантивните ефекти на медикаментите. С изключение на ефекта на калциевите антагонисти по отношение на превенцията на инсулта, петте основни класа антихипертензивни медикаменти имат еднаква антихипертензивна ефективност и еднаква превантивна ефективност по отношение на коронарните инциденти и инсулта (фиг. 3 и 4). Възможно обяснение за по-изразения ефект на калциевите антагонисти върху риска от инсулт^{3-7, 9, 10} е, че въпреки че отделните класове антихипертензивни медикаменти понижават периферното артериално налягане в сходна степен,²⁴ редуцията на централното аортно налягане е по-значима при терапия с калциеви антагонисти и по-слаба при бета-блокери в сравнение с останалите три класа антихипертензивни медикаменти.²⁵⁻²⁷ Това обаче не е убедителен аргумент,

тъй като всяко допълнително понижение на централното аортно налягане би трябвало да доведе до повишен профилактичен ефект по отношение на коронарната болест в сравнение с другите медикаменти, което не се наблюдава (фиг. 3 и 4). Следователно, с изключение на ефекта на бета-блокерите след миокарден инфаркт и допълнителния протективен ефект на калциевите антагонисти върху честотата на инсултите, понижението на артериалното налягане обяснява ефекта на антихипертензивните медикаменти по отношение на превенцията на коронарната болест на сърцето и инсулта – резултат, който изключва съществуването на значими плейотропни ефекти на антихипертензивните медикаменти. Оценката на бета-блокерите като по-слабо ефективни антихипертензивни медикаменти¹⁴⁻¹⁸ е базирана на по-малко проучвания от тези, които са взети в съображение тук. Бета-блокерите имат сходни протективни ефекти върху честотата на коронарните инциденти с тези, наблюдавани за останалите класове антихипертензивни медикаменти (фиг. 3) и по-изразен протективен ефект при остър миокарден инфаркт (фиг. 1).²⁸ Настоящият анализ не потвърждава наличието на по-силен протективен ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, нито наличието на по-слаб протективен ефект на ангиотензин-рецепторните блокери и калциевите антагонисти по отношение на коронарната болест на сърцето.^{1, 8, 13, 19, 20}

Въпреки че резултатите от мета-анализа не изключват възможни разлики в ефективността между медикаментите в рамките на всеки отделен клас, такива разлики са малко вероятни. Тези разлики вероятно са малки и клинично незначими, тъй като (с изключение на бета-блокерите при сърдечна недостатъчност) в рамките на всеки медикаментозен клас не се установява сигнификантна хетерогенност нито по отношение на антихипертензивната ефективност,²⁴ нито по отношение на редуцията на честотата на инцидентите. Един медикамент – атенолол, се смята за по-слабо ефективен от други бета-блокери^{14, 15} в превенцията на инсулта, но този резултат вероятно се дължи на по-изразения ефект



Фиг. 4. Оценка на относителния риск за настъпване на коронарен инцидент или инсулт в 46 сравнителни проучвания, сравняващи всеки от петте класа антихипертензивни медикаменти с другите класове (с изключение на бета-блокери при коронарни инциденти при пациенти с анамнеза за коронарна болест на сърцето)

на калциевите антагонисти в сравнителните медикаментозни проучвания. По отношение на превенцията на коронарната болест, този ефект вероятно се дължи на липсата на статистическа мощност на по-ранни анализи. Оценката на относителния риск в по-ранен анализ, обхващащ 4 антихипертензивни проучвания с атенолол, възлиза на 0.99 (доверителен интервал 95%, 0.83–1.19)¹⁵ и бе коригирана до 0.93 (0.75–1.14) в настоящия анализ след включване на две допълнителни проучвания с атенолол. И двете стойности в голяма степен се определят от резултатите от едно проучване, в което неправдоподобно не се установява ефект (относителен риск 1.01, 0.78–1.31¹⁴). При изключване на това проучване относителният риск възлиза на 0.86 (0.64–1.16) и се доближава до стойността 0.85, представена от проучванията с медикаментозна монотерапия (фиг. 3). Предвид тези резултати, няма причина за заключение, че бета-блокери, и атенолол в частност, са по-слабо ефективни в понижението на артериалното налягане от другите антихипертензивни медикаменти. В повечето проучвания, проследяващи промяната на артериалното налягане, артериалното налягане не е мониторирано, но в около 1/3 от тези проучвания има изискване за терапия до постигане на таржетната стойност в лекуваната популация. Това е било възможно в двойно-слепите проучвания, където изследователите не са имали информация за режима и повишението на дозата на активния медикамент и плацебо. При всички тези проучвания 25% от участниците на активна терапия са спрели да приемат таблетките си. Това не се е отразило на сравнението между отделните класове, тъй като пропорцията пациенти, отказали се от терапията, е подобна за всички медикаментозни класове. Липсата на съпричастност води до подценяване на ефекта на терапията върху превенцията на болестта, но не и до подценяване на ефекта на медикаментите върху понижението на нивото на артериалното налягане по отношение на превенцията на болестта, тъй като процентът на отказалите се участници се взема под внимание. Следователно, наблюдението, че понижението на артериалното налягане с 10 mmHg за систолното и с 5 mmHg за диастолното води до редукция на коронарните инциденти с 25% и на инсулта с 41%, е достоверно.

Изискването за лечение до постигане на таржетната стойност за артериалното налягане е възприето в повечето сравнителни проучвания. Това е предимство от научна гледна точка, защото удостоверява минималната разлика в артериалното налягане между отделните рамена на проучването (фиг. 3). Разликите от използването на допълнителни медикаменти между рандомизирани групи са малки (0.3 за участник или по-малко в проучванията, сравняващи различни класове медикаменти). Установената липса на значима разлика в нивото на артериалното налягане между отделните групи и липсата на значима разлика между честотата на коронарната болест и инсулта (фиг. 4) позволява да се направи заключението, че превантивните ефекти

на всеки клас антихипертензивни медикаменти се дължат на понижението на артериалното налягане *per se*, а не на плейотропни ефекти на медикаментите, което се потвърждава и от високата степен на предикция и наблюдаваните резултати от проучванията (фиг. 2).

Имат ли бета-блокерите специален ефект в превенцията на коронарната болест на сърцето при пациенти с клинична анамнеза за коронарна болест?

Да. На този ефект, наблюдаващ се в продължение на няколко години след настъпването на миокардния инфаркт, се дължи около 30% от редукцията на честотата на коронарната болест. Редукцията на риска възлиза на около 15% и е подобна на тази на другите класове антихипертензивни медикаменти.

Различава ли се ефектът на антихипертензивните медикаменти по отношение на превенцията на коронарната болест и инсулта при пациенти с и без анамнеза за сърдечно-съдова болест?

Не. Процентната редукция на риска за настъпване на коронарен инцидент и инсулт е подобна. Тъй като абсолютният риск е по-висок при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова болест, редукцията на абсолютния риск е по-висока при тези пациенти.

Може ли понижението на артериалното налягане само по себе си да обясни ефекта на антихипертензивните медикаменти в превенцията на коронарната болест и инсулта?

Да, с изключение на краткосрочния превантивен ефект на бета-блокерите при остър миокарден инфаркт.

Трябва ли приложението на антихипертензивни медикаменти да бъде ограничено до пациентите с „високо“ артериално налягане?

Не. Антихипертензивните медикаменти трябва да бъдат назначавани на всички пациенти с висок риск, каквато и да е причината за повишения риск, тъй като понижението на артериалното налягане понижава риска от коронарен инцидент и инсулт, независимо от наличието на предходна антихипертензивна терапия.

Какъв е количественият ефект от приема на повече от един антихипертензивен медикамент върху понижението на артериалното налягане и риска за настъпване на коронарен инцидент и инсулт?

При хора на 60–69-годишна възраст с диастолно налягане 90 mmHg или систолно налягане 150 mmHg

- един медикамент в стандартна доза понижава риска от коронарен инцидент с 25% и риска от инсулт с 35%;

- три медикамента в доза, наполовина на стандартната, понижават риска от коронарен инцидент с 45% и риска от инсулт с 60%;

- редукцията на риска е с около 10% по-висока при ниво на систолното налягане, по-високо с 30 mmHg, и ниво на диастолното налягане, по-високо с 15 mmHg;

- редукцията на риска е с около 5% по-ниска при повишение на възрастта с 10 години.

Пропорционална редукция на заболяемостта при определено понижаване на артериалното налягане, независимо от изходното ниво на налягането

Резултатите от този анализ показаха, че терапията с антихипертензивни медикаменти не трябва да бъде ограничавана само до пациенти с високо артериално налягане. Пропорционалното понижаване на честотата на инцидентите при определено понижаване на нивото на артериалното налягане е едно и също, независимо от нивото на артериалното налягане преди терапията до ниво от 70 mmHg за диастолното артериално налягане, което се потвърждава и от резултатите на епидемиологични кохортни проучвания, които показаха константно понижаване на риска при константно понижаване на артериалното налягане, независимо от изходното ниво на налягането преди терапията.^{21, 29, 30} По-ранни проучвания показаха по-голяма редукция на риска, асоциирана с по-голямата редукция на артериалното налягане,⁴⁻⁶ което потвърждава валидността на подхода „по-ниско е по-добре“ по отношение на понижаването на артериалното налягане. Това означава, че понижаването на артериалното налягане, независимо от неговото абсолютно ниво, има благоприятен клиничен ефект, което води до извода, че няма полза от рутинното проследяване на артериалното налягане - въпрос, който без съмнение ще повдигне дискусия след 100-годишна клинична практика.

Настоящият анализ показва, че пропорционалната редукция на риска за настъпване на коронарен инцидент и инсулт варира в зависимост от възрастта. В нов мета-анализ на данните от 31 проучвания,³¹ използващи индивидуални или непубликувани данни от проспективно категоризирани категории, авторите заключават, че възрастта не оказва сигнификантен ефект върху ефекта от редукцията на артериалното налягане по отношение на превенцията на сърдечно-съдовата болест. Наблюдавано е обаче отслабване на ефекта с възрастта – рискът за сърдечно-съдова болест е редуциран с 24% за понижаване на систолното налягане с 5 mmHg за 15-годишно повишение на възрастта (сърдечно-съдовият риск се понижава от 11.9% до 9.1%), въпреки че промяната не е сигнификантна.³² Тази стойност се доближава до очакваното понижаване на заболяемостта с 20% от мета-анализите на кохортните проучвания, които бяха използвани.²¹ Стойността 24%, получена в мета-анализите на проучванията, вероятно е реална, но не е статистически сигнификантна, тъй като на-

блюдаваното понижаване на артериалното налягане е относително малко, поради което е малко и понижаването на сърдечно-съдовата заболяемост. Важното заключение е, че данните от кохортните проучвания потвърждават, че превантивният ефект на антихипертензивната терапия се променя с възрастта.

Съпътстващи заболявания

Резултатите от настоящия анализ и други проучвания показаха, че предполагаемите предимства на един медикамент спрямо друг при пациенти с налично заболяване са от малко значение. Всички класове антихипертензивни медикаменти са ефективни в терапията на сърдечната недостатъчност (с изключение на не-кардиоселективните бета-блокери) и след преживян миокарден инфаркт (с изключение на по-големия ефект на бета-блокерите). Калциевите антагонисти имат по-слаба ефективност в сравнение с другите класове при сърдечна недостатъчност, но разликата в редукцията на риска не е голяма (19% спрямо 24%) и имат съпоставима ефективност след миокарден инфаркт. Всички класове антихипертензивни медикаменти предотвратяват главоболието и мигрената,³³⁻³⁵ въпреки че калциевите антагонисти проявяват този ефект само в ниски дози (наполовина на стандартните).³⁶ Няма данни за препоръки на определен антихипертензивен клас при млади и възрастни пациенти.³¹ Относително противопоказание, дори за кардиоселективните бета-блокери, е обструкцията на дихателните пътища и периферната артериална болест,²⁸ но един мета-анализ показва, че кардиоселективните бета-блокери нямат странични респираторни ефекти при леки до умерени обструктивни заболявания на дихателните пътища,³⁷ така че тези състояния не са причина за отказ от терапията с бета-блокери, но провеждането ѝ трябва да става при проследяване на пациента.

Повечето класове антихипертензивни медикаменти имат предимства при някои екстракардиални заболявания. Тиазидните диуретици профилактират бъбречната калкулоза и бедрените фрактури (рандомизирани проучвания показаха, че тиазидите повишават костната плътност и приложението им се асоциира с редукция на риска от бедрени фрактури в проспективни обсервационни проучвания³⁸⁻⁴⁰). Бета-блокерите имат предимства при глаукома.²⁸ ACE-инхибиторите редуцират честотата на диабета и на диабетната и не-диабетната нефропатия.²⁸ Приложението на антихипертензивните медикаменти в комбинирана терапия предлага множество благоприятни клинични ефекти.

Книгопис

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a networkmetaanalysis. *JAMA* 2003; 289:2534-44.

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