

Комбинирано лечение на хипертонията с кандесартан и тиазиден диуретик

Д-р Любомир Бауренски

Национална кардиологична болница

Ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) са сравнително нов клас антихипертензивни медикаменти, които блокират действието на ангиотензин II (АТII) чрез предотвратяване на свързването на АТII към АТII-рецепторите, което води до намаляване на артериалното кръвно налягане (КН).¹ През последните години бяха натрупани голямо количество доказателства за вредата от свръхстимулирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), като тези неблагоприятни ефекти се асоциират с АТII. Известно е, че АТII е тясно свързан с множество патологични процеси, които са от съществено значение при активиране на патофизиологичните механизми, отговорни за развитието и прогресирането на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), като вазоконстрикция, освобождаване на алдостерон, вазопресин, растежни фактори, активиране на симпатиковата нервна система, тромبوцитна адхезия и агрегация и др.^{2,3} В крайна сметка АТII стои в основата на почти всички патологични процеси, асоциирани с прогресията на сърдечно-съдовите заболявания, познати като сърдечно-съдов континуум.⁴ Съгласно концепцията за континуума на сърдечно-съдовите заболявания, сърдечно-съдовите събития са късно усложнение на последователни етапи на прогресивен патогенетичен процес, който започва с ендотелна дисфункция, преминава през манифестни атеросклеротични лезии, които прогресират до таргетни органни увреждания и краен стадий на сърдечна недостатъчност. Патофизиологичните механизми се променят в хода на сърдечно-съдовия континуум, но активирането на ренин-ангиотензиновата система системата с

повишени нива на ангиотензин II е ключов момент във всички стадии и следователно е главен обект на интервенция.⁵

Кандесартан е ангиотензин II-рецепторен антагонист, индициран основно, както всички препарати от тази група, за лечение на артериална хипертония (АХ), но притежава освен антихипертензивен ефект и други благоприятни действия, които обуславят съответно и допълнителни индикации.⁶

Механизъм на действие на кандесартан. Медикаментът неутрализира вазоконстрикторния ефект на АТII чрез селективно блокиране на свързването на АТII към АТ1-рецептора в много тъкани, като гладките мускули на съдовете и надбъбречната жлеза, осъществява артериална и венозна дилатация, което води до намаляване на артериалното налягане (АН), преднатоврването и следнатоварването на сърцето. Намалява симпатиковата адренергична активност чрез блокиране на ефектите на АТII. Води до ренална екскреция на натрий и вода (натриуретичен и диуретичен ефект) чрез блокиране действието на АТII в бъбрека и инхибиране на АТII-стимулираната алдостеронова секреция. Инхибира сърдечното и съдовото ремоделиране, асоциирано с хронична хипертония, сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт.⁷

Индикации за терапия в клиничната практика

Понастоящем показанията за лечение с кандесартан са:

Хипертония

■ За лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

■ Може да се прилага самостоятелно или в комбинация с тиазидни диуретици.

Сърдечна недостатъчност (СН)

■ За лечение на СН NYHA клас II и III с ФИ $\leq 40\%$ в допълнение към стандартната терапия със или без АСЕ-инхибитор.

Candesartan cilexetil е пролекарство (prodrug), което се активира по време на гастроинтестиналната абсорбция. Свързва се здраво с АТ1-рецептора, което пролонгира активността и позволява дозиране веднъж дневно.⁸

Хипертония: Кангесартан причинява дозозависима редукция на АН.⁹ Системното периферно съпротивление се понижава, докато сърдечната честота, ударният обем и сърдечният индекс не се променят съществено. Не е наблюдавана хипотония на първата доза при контролирани клинични опити и няма данни за ортостатизъм. По-голямата част от ефекта е налице в първите 2 седмици от началото на терапията, а пълният ефект – до 4 седмица. Обикновено началната доза на препарата е 8 mg; обичайната доза е от 8 до 32 mg.

Кангесартан има ясно изразен дозозависим ефект върху АН в дози 4–16 mg веднъж дневно (мета-анализ на 6 проучвания).⁹ Средното понижение на диастолното АН при доза 8 mg спрямо плацебо е 6.0 mmHg, а при 16 mg – 7.8 mmHg. Trough-to-peak ratio е 80–100%. Кангесартан има плавен ефект през денонощието, като запазва стабилен контрол на АН, циркадния ритъм и нощния пад на налягането. Данните от 8 рандомизирани, двойно-слепи мултицентрови, клинични проучвания демонстрират ефикасност на кангесартан 32 mg за лечение на хипертонията, като след 8 седмици средната редукция на систолното АН е от 6.4 до 15.6 mmHg, а на диастолното – от 5.1 до 10 mmHg. При две групи мултицентрови open-labelled проучвания кангесартан 32 mg понижава систолното и диастолното АН съответно от 18.7 до 20.5 mmHg и 13.1 до 13.2 mmHg.¹⁰ Дозата от 32 mg е сигнификантно по-ефективна от стартовата доза от 16 mg. Доза от 64 mg не води до допълнителна редукция на КН.

Кангесартан е сравняван с групи антихипертензивни медикаменти по отношение на действието си върху АН. Ефектът на 8 mg кангесартан е подобен на 25 mg хидрохлоротиазид, 5 mg амлодипин, 10–20 mg еналаприл или 50 mg лозартан веднъж дневно.^{11, 12, 13} Ефектът на 16 mg кангесар-

тан е по-добър от 50 mg лозартан веднъж дневно (средна разлика 3.7 mmHg, 95% CI 0.8–6.7).¹⁴ Засилен ефект се наблюдава при комбинация с тиазиден диуретик и калциев антагонист.

Сърдечна недостатъчност: Данните от големи клинични опити доказват ефективността на кангесартан при лечението на СН.

След резултатите от проучването CHARМ,^{15, 16, 17} които демонстрираха редукция на болестността и смъртността при терапия на застойна СН, кангесартан беше одобрен и за лечение на СН самостоятелно или в комбинация с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или допълнително като алтернатива при пациенти, нетолериращи АСЕ-инхибиция, за постигане на по-добра преживяемост.

Доказан е **благоприятен ефект** на кангесартан върху регресията на левокамерната хипертрофия,¹⁸ регресията на микроалбуминурията,^{19, 20} диабетната ретинопатия²¹ и подобрене на когнитивната функция.²²

Кангесартан и риск от диабет

Налице са данни от рандомизираните клинични проучвания, че потискането на РААС с АСЕ-инхибитори или АРБ може да доведе до намаление на риска от новопоявил се захарен диабет тип 2 при пациенти със АХ или СН. Такива доказателства има и за кангесартан. В проучването ALPINE²³ е наблюдавана значимо по-ниска честота на новопоявил се диабет тип 2 при лечение на хипертоници с кангесартан в сравнение с хидрохлоротиазид. Подобни са данните от CHARМ,²⁴ където в групата на кангесартан се установява общо 22% редукция на риска от диабет в сравнение с плацебо-групата (HR 0.78, 95% CI 0.64–0.86; $p < 0.02$).

Комбинирано лечение на хипертонията с кангесартан и тиазиден диуретик

Монотерапия срещу комбинирано лечение

Добре известно е, че независимо от използвания медикамент за лечение на АХ, с монотерапия се достигат таргетните стойности на АН само при ограничен брой пациенти.^{25, 26} В повечето случаи се налага приложението на повече от един антихипертензивен агент, за да се свали АН до прицелни стойности. Монотерапията може да бъде начален избор за лечение на леко повишени стойности на КН при нисък до умерен общ сърдечно-съдов риск. Комбинацията от 2 лекарства в ниски дози се предпочита като първа

стъпка в лечението, когато началната хипертония е II или III степен или тоталният сърдечно-съдов риск е висок или много висок при леко повишено КН. Фиксираните комбинации от два медикамента улесняват терапията и спомагат за по-добър комплайанс.

Седмият американски доклад за превенция, откриване, оценка и лечение на високото КН и европейските насоки на ESC/ESH препоръчват комбинирана терапия с повече от един медикамент при пациенти със систолно КН повече от 20 mmHg или диастолно КН над 10 mmHg над прицелните стойности и при пациенти с висок сърдечно-съдов риск.^{25, 26} Съвременни клинични опити показват, че подходът за използване на монотерапия за контрол на хипертонията е малко вероятно да бъде успешен при повечето пациенти и особено при тези с коморбидни състояния, като диабет, СН и др. Смята се, че първоначалното лечение с комбинация от 2 или повече лекарства се налага при около 70% от пациентите с АХ за достигане на прицелните нива на КН.

Индикации за комбинирана терапия на АХ:

- Неуспех в достигането на прицелните нива на КН на монотерапия.
- Наличие на странични действия от монотерапията, които могат да се подобрят или изчезнат при добавяне на втори агент.
- Систолно АН ≥ 20 mmHg или диастолно АН ≥ 10 mmHg над нормата.
- Допълнителни ползи от различните механизми на действие на различните медикаменти.

Фиксирани комбинации – ползи от лечението:

- По-ефективно намаление на КН.
- Повече от един механизъм за лечение.
- По-добър профил на страничните действия.
- По-добър комплайанс.
- По-ниска цена на терапията.

Большинството от сега съществуващите фиксирани комбинации са базирани на диуретици.

Комбинирането на РААС-инхибитор с диуретик е класическа комбинация. РААС-инхибиторът компенсира индуцираното от диуретика увеличение на плазмената ренинова активност, докато зазубата на сол, предизвикана от тиазидния диуретик, допринася за антихипертензивния ефект на РААС-блокера. АРБ също така атенюира метаболитните ефекти на диуретиците, като хипокалиемия и хипергликемия. Съществуват проучвания, които демонстри-

рат антихипертензивната ефективност на тази комбинация в ниски дози, като се наблюдава значимо по-голяма редукция на АН и по-добър отговор към който и да е от медикаментите поотделно.²⁷

Поради страничните действия и неблагоприятните метаболитни ефекти на високите дози диуретици съществува общ консенсус да не се използва хидрохлоротиазид в дози над 12.5 mg. Въпреки това са налице нови комбинации, които включват хидрохлоротиазид в доза 25 mg. Причината е следната: Титрацията на АРБ от ниска към висока доза води до малко по-нататъшно понижаване на АН, заедно с крива доза-отговор, която е релативно плоска за класа. Добавянето на 12.5 mg хидрохлоротиазид към висока доза АРБ води до значимо по-нататъшно намаление на систолното КН. Добавянето на още 12.5 mg хидрохлоротиазид (общо 25 mg) към комбинацията резултира в още толкова понижаване на систолното АН, а не плоска крива доза-отговор. Това не е учудващо, като се има предвид, че систолната АХ е обемно зависима и отговаря добре на терапия с диуретик. Лечението с високи дози АРБ и диуретици в комбинация води до несигнификантно по-висока честота на страничните действия в сравнение с тези при монотерапия с 25 mg хидрохлоротиазид като монотерапия. По този начин комплементарното действие на тези медикаменти позволява да се получи по-голяма редукция на систолното КН без сигнификантно повече странични действия.²⁷

Комбинацията от ангиотензин II-рецепторен антагонист (candesartan cilexetil) с тиазиден диуретик (хидрохлоротиазид) е използвана в терапията на АХ, а понижаващият ефект върху КН на тази комбинация в различни дози е демонстриран в клинични проучвания. Тези проучвания показват, че комбинацията кандесартан 4 до 16 mg с хидрохлоротиазид 12.5 или 25 mg води до сигнификантна редукция на систолното и диастолното АН при лека до тежка АХ. Данните от клиничните опити установяват, че спадането на КН, индуцирано от комбинацията кандесартан 4–32 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg е сигнификантно повече, отколкото при монотерапия с всеки от медикаментите поотделно.²⁸ Терапията с кандесартан 16 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg в продължение на 8 седмици води до намаление на стойностите на САН/ДАН с 12.0/7.5 mm Hg в сравнение със 7.5/5.5 mmHg при използване само на кандесартан 16 mg Hg ($p < 0.05$). Данните от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, с титриране на дозата при 1038 пациенти с лека до умерена АХ, показват, че най-голямата редукция на АН е постигната при доза кандесартан 16 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg.

Друг анализ на данни от 7 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с кандесартан-хидрохлоротиазид, обхваща 4632 лица с лека до умерена АХ, лекувани в продължение на 8–12 седмици.²⁹ Дневната доза на кандесартан е била от 2 до 32 mg, а на хидрохлоротиазид – от 6.25 до 25 mg. Редукцията на КН нараства с увеличаване на дозата на двата медикамента от 5.9 до 17.4 mmHg за систолното и от 2.8 до 10.2 mmHg за диастолното. Тъй като тези цифри представляват чист ефект на лекарствата, би трябвало да се добави ефектът при плацебо-лекуваните пациенти (средна редукция 6.0/5.6 mmHg), за да се оцени средното намаление на АН в обичайната клинична практика.

Фиксираната комбинация кандесартан 16 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg има по-силен антихипертензивен ефект от комбинацията лозартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg в два клинични опита. Рандомизирано двойно-сляпо проучване сравнява антихипертензивния ефект, безопасността и толеранбилността на фиксираната доза кандесартан 16 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg с комбинирания таблетка лозартан/хидрохлоротиазид (50/12.5 mg) при 340 пациенти с лека до умерена есенциална хипертония, недостатъчно контролирана при предшестваща монотерапия. След 12 седмици се наблюдава по-голяма редукция на КН при лечение с кандесартан/хидрохлоротиазид в сравнение с лозартан/хидрохлоротиазид: диастолно АН – 10.4 (–11.8; –8.9) срещу –7.8 (–9.3; –6.3) mmHg, разлика –2.6 (–4.7; –0.5) mmHg ($p=0.016$) между двата терапевтични режима; систолно АН –19.4 (–22.1; –16.7) срещу –13.7 (–16.5; –0.9) mmHg, разлика между двете групи –5.7 (–9.6; –1.8) mmHg ($p=0.004$). Процентът на пациентите, достигащи прицелните стойности на диастолното АН (≤ 90 mmHg), е бил по-голям в групата на кандесартан/хидрохлоротиазид: 60.9% (53.1–68.7%) срещу 49.3% (41.3–57.4%) в групата на лозартан/хидрохлоротиазид ($p=0.044$). 12 от пациентите на кандесартан/хидрохлоротиазид са се оттеглили от проучването, от тях 8 поради странични ефекти, и 17, от тях респективно 12 – в групата на лозартан/хидрохлоротиазид. Комбинацията кандесартан/хидрохлоротиазид намалява ефективно КН и се понася добре. АН се нормализира при 61% от пациентите, които имат недостатъчен отговор на предшестваща монотерапия. Редукцията на КН и процентът на лицата, нормализиращи стойностите на АН, са по-големи

при комбинацията кандесартан/хидрохлоротиазид 16/12.5 mg, отколкото при комбинацията лозартан/хидрохлоротиазид 50/12.5 mg.³⁰

Кандесартан 8 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg демонстрира сходен антихипертензивен ефект, сравнен с този на комбинацията лизиноприл 10 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg. Комбинациите кандесартан 32 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg и кандесартан 32 mg/хидрохлоротиазид 25 mg са високо ефективни и дават по-добра редукция и контрол на КН от монотерапията с кандесартан 32 mg при пациенти с трудно контролирана хипертония. Комбинацията кандесартан/хидрохлоротиазид 32/25 mg е по-ефикасна от кандесартан/хидрохлоротиазид 32/12.5 mg.³¹

Заклучение

Хипертонията понастоящем се счита за част от комплексен синдром от промени в сърдечните и съдовите структури и функции. Съвременните препоръки изтъкват, че е нужен повече от един антихипертензивен медикамент при по-голямата част от пациентите с АХ, за да се достигнат прицелните стойности на АН, които да редуцират сърдечно-съдовия риск. Терапията с 2 медикамента поотделно или в комбинация включва агенти с комплементарно действие. Много антихипертензивни комбинации показват подобрение на сърдечно-съдовия риск и включват диуретик с РААС-блокатор. Изборът на комбинирана терапия зависи от рисковите фактори на пациента, коморбидни състояния, като наличие на диабет, бъбречна дисфункция, и странични действия и трябва да бъде титрирана индивидуално при всеки случай.

Комбинираната терапия с кандесартан/хидрохлоротиазид се понася много добре при пациентите с АХ; страничните действия са редки и обичайно леки, близки до тези при плацебо.

В заключение: комбинацията на АРБ с тиазиден диуретик (респ. кандесартан с хидрохлоротиазид) представлява ефективно лечение на АХ, сигнификантно по-мощно от монотерапията с всеки от агентите поотделно при отличен профил на поносимост. Необходимо са допълнителни данни от големи клинични опити, оценяващи заболяемостта и смъртността за определяне на прецизната роля на тази комбинация в терапията на пациентите с хипертония.

Книгопис

1. Burnier M, Brunner H. Angiotensin II receptor-antagonists. *Lancet* 2000; 355:637–45.
2. Cody R. The integrated effects of angiotensin II. *Am J Cardiol* 1997; 79:9–11.
3. Peach M, Dostal D. The angiotensin II receptor and the actions of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 4):S25–S30.

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