

Контрол на артериалната хипертония при лица с висок и много висок сърдечно-съдов риск

Проф. Светла Торбова

МБАЛ „Токуда Болница София“

Препоръките на Европейското дружество по хипертония/Европейското дружество по кардиология от 2007 година и последната Преоценка от 2009 година посочват ключовата роля, която има оценката на сърдечно-съдовия риск в терапевтичния подход на артериалната хипертония (АХ). Стратификацията на добавения сърдечно-съдов риск в четири категории на добавен риск се основава на наличието на съпътстващи рискови фактори, наличието на метаболически синдром, на захарен диабет, на установени сърдечно-съдови или бъбречно-съдови заболявания или увреждания на прицелните органи.¹

Маркерите за увреждане на прицелните органи, каквито са ЕКГ, микроалбуминурията и др., могат да бъдат изследвани в ежедневната, в рутинната клинична практика, тъй като са с ниска цена. Оценката на прицелните органи следва да се прави поотделно, тъй като тяхното увреждане не винаги се развива паралелно, а когато е налице полиорганно засягане, прогнозата е значително по-лоша.²

Установяването на увреждане на прицелните органи има го известна степен независима прогностична значимост от степента на повишение на артериалното налягане (АН).

Резултатите от множество големи клинични проучвания сочат, че антихипертензивното лечение води до значима редукция на сърдечно-съдовия риск. В методичните указания се посочват прицелни норми за постигане при лечение на АХ пог 140/90 mmHg и пог 130/80 mmHg при наличието на съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори и/или увреждане на прицелните органи. Тези норми на АН, при достигането на които АХ се определя като

„контролирана“, не се достигат при голяма част от пациентите в централна и източна Европа. Интересен факт, който се очертава от проведени в последните години анкети, включително и в България, е че лекарите от доболничната помощ посочват прицелни норми, по-ниски от тези, които са определени в указанията, а на практика постигат препоръчаните норми в много по-нисък процент.

Контролът на артериалното налягане става по-труден едновременно с нарастване на давността и тежестта на АХ. За да се забави и да не се допусне прогресия на хипертонията с увреждане на прицелните органи, е необходимо ранно и агресивно лечение. Доказана е значимостта на бързо постигнатите прицелни норми на артериалното налягане за превенция на сърдечно-съдовите инциденти. Този принцип важи с особена сила за пациентите с висок и много висок сърдечно-съдов риск.³

Непостигнатият контрол на артериалната хипертония води до увреждане на прицелните органи в еволюцията на заболяването и до влошаване на прогнозата.^{4, 5}

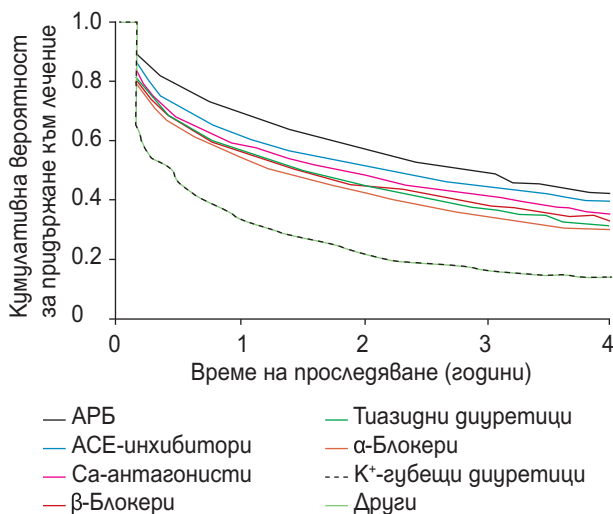
Лечението на артериалната хипертония е труден процес, който изисква:

1. Много добро познаване и точно прилагане на европейските и международните препоръки.
2. Много добро познаване на пациента, за което да се отдели необходимото време и средства за диагностични изследвания.
3. Много добро познаване на антихипертензивните медикаменти, от които да се направи най-правилния избор.

Пациентите с АХ с висок и много висок сърдечно-съдов риск не могат да постигнат прицелните норми с един медикамент, който повлиява един патогенетичен механизъм на заболяването. За тях комбинираното лечение е с доказани предимства за постигане на целта на антихипертензивното лечение – подобряване на прогнозата на пациента.

Изборът на антихипертензивна терапия следва да се основава на няколко фактора. На първо място трябва да се поставят противопоказанията (ако има такива) за избора на даден клас антихипертензивни медикаменти. На второ място следва да се избере класът/класовете медикаменти, които са с доказана най-добра органна протекция за дадения пациент (индивидуализиран избор), въз основа на направената вече цялостна оценка на съпътстващите рискови фактори, състояния, увреждания на прицелните органи и заболявания, които повишават сърдечно-съдовия риск. На трето място (по ред, не по значимост) е комплайансът на пациента с медикамента, който зависи в голяма степен от нежеланите лекарствени реакции на дадения клас медикаменти. Така например, ангиотензин II-рецепторните блокери (АРБ) имат по-висок процент на придържане в сравнение с блокерите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибиторите), калциевите антагонисти (КА), диуретиците или бета-блокерите, именно поради значително по-ниския процент на изяви на нежелани лекарствени реакции (фиг. 1).²⁰

Проявата на нежелани лекарствени реакции е свързана и с дневните дози на медикамента и се повишава едновременно с повишаването им,



Фиг. 1. Кумулативна вероятност за придържане към лечение за основните класове антихипертензивни медикаменти при проследяване в продължение на четири години

	ДХПКА	АСЕ инхибитори	АРБ
Субклинично органно увреждане			
Левокамерна хипертрофия	+	+	+
Асимптомна атеросклероза	+	+	
Микроалбуминурия		+	+
Бъбречна дисфункция		+	+
Клинични събития			
Преживян инсулт	+	+	+
Преживян сърдечен инфаркт		+	+
Стенокардия	+		
Сърдечна недостатъчност		+	+
Пристъпно предсърдно мъждене		+	+
Бъбречна недостатъчност/ протеинурия			
Клинични състояния			
Изолирана систолна хипертония	+		
Метаболитен синдром	+	+	+
Захарен диабет		+	+
Бременност	+*		

Табл. 1. Индикации за предпочитан избор на калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори и АРБ за начално и поддържащо лечение при лица с АХ и висок сърдечно-съдов риск (субклинични органни увреждания, преживяни сърдечно-съдови събития, клинични състояния, повишаващи сърдечно-съдовия риск)⁶
ДХПКА – дихидропиридинови калциеви антагонисти; АСЕ-инхибитори – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; АРБ – ангиотензин II-рецепторни блокери
*Не за всички има проведени проучвания за безопасност

както и обратното, което в редица случаи дава предимство на нискодозовите комбинации. Вторият начин за понижаване на процента на нежеланите лекарствени реакции е комбинацията с подходящ друг клас антихипертензивни медикаменти, което е постигнато при голяма част от фиксираните медикаменти. Мотивите за избора на антихипертензивните медикаменти следва да се основават на задължителните индикации за класа антихипертензивни медикаменти, на поносимостта, медикаментозните взаимодействия и, разбира се, цената на лечението, съобразена с възможностите на пациента.

Показателят стойност/ефективност на антихипертензивното лечение е сигнификантно повлиян и от ефективността на лечението, която пък от своя страна зависи от комплайанса, поносимостта на лечението и простата, удобна схема на прием на медикаментите.

Блокерите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в контрола на артериалната хипертония

Ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) играе ключова роля в хомеостазата на артериалното налягане, в баланса на електролитите и течностите в организма. Хроничното активиране на системата допринася за развитието на артериална хипертония и за увреждане на прицелните органи.

Известно е взаимодействието между РААС и симпатикусовата нервна система. Взаимодействието е двупосочно и всяка една от системите усилва ефекта на другата, както и обратно.⁷

Запазена марка за блокерите на РААС е качеството им да понижават АН без да повишават сърдечната честота и нивото на плазмените катехоламини, като отговорна хемодинамична реакция. Хроничната блокада на РААС има инхибиторен ефект върху мускулната активност на симпатикусовата нервна система. Липсата на ускоряване на сърдечната честота при прилагане на блокери на РААС, дори установеното леко понижаване, се обяснява отчасти и с повишен тонус на вагуса.

Ползата от недопускане на рефлексно повишаване на сърдечната честота и напротив, забавянето ѝ, е много полезен феномен, когато се оценява величината на аортното систолно налягане и специално времето, за което отразената вълна от периферията достига аортната дъга. Понижаване на скоростта на отразената вълна, което се постига с РААС-блокери, е желан, допълнително благоприятен феномен с оглед осигуряване на органна, специално мозъчна протекция.

Блокерите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (АСЕ-инхибитори) и ангиотензин II-рецепторните блокери (АРБ) са с доказани предимства за редукция на левокамерната хипертрофия и подобряване на хемодинамиката при сърдечна недостатъчност, нефропротекция и метаболитна неутралност и поради това са предпочитани при болшинството високорискови пациенти с хипертония.

Протекция на таргетните органи с РААС блокери

Левокамерна хипертрофия

АСЕ-инхибиторите имат директен антихипертрофичен ефект върху миокарда и антипролиферативен ефект върху съдовата гладка мускула-

тура. Това дава основанията да се направи извода, че АСЕ-инхибиторите могат да профилират развитието или да доведат до регресия на левокамерната хипертрофия, независимо от редукцията на артериалното налягане.

Има няколко проучвания върху връзката между показателите за левокамерна хипертрофия и застойната сърдечна недостатъчност. Данните от проучването Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) сочат, че наличието на електрокардиографски (ЕКГ) критерии за левокамерна хипертрофия повишава риска от развитие на застойна сърдечна недостатъчност при широк кръг от пациенти, които нямат белези на левокамерна диастолна дисфункция. В проучването HOPE пациентите с висок сърдечно-съдов риск са рандомизирани на два режима, ramipril и плацебо. Проследени са в продължение на 4.5 години. Направен е ЕКГ запис в началото и в края на проследяването. Сравнена е профилактиката/регресията и развитието/персистирането на ЕКГ критериите за левокамерна хипертрофия в двете групи, както и свързания с тези промени краен изход. Резултатите от проучването сочат, че АСЕ-инхибиторът ramipril понижава развитието и води до регресия на ЕКГ критериите за левокамерна хипертрофия, независимо от редукцията на артериалното налягане. Тези промени са свързани с редукция на риска за миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт и смърт.⁸

Доказателствата за **нефропротективния ефект на АСЕ-инхибиторите** започват от експерименталните проучвания на **Fabris и съпр.**,⁹ които установяват, че при диабетични плъхове прилагането на ramipril може да предотврати развитието на протеинурия и гломерулосклероза.

Понижена болестност и смъртност при лечение с АРБ

В последните години се провежда редица проучвания, чиито резултати сочат благоприятния ефект на АРБ в различни етапи на сърдечно-съдовия континуум. Такова проучване е The KYOTO HEART STUDY.¹⁰

Целта на проучването е да се оцени ефекта от valsartan, прибавен към конвенционално лечение на високорискови хипертоници по отношение на болестността и смъртността. Проучването е с дизайн на многоцентрово, рандомизирано, отворено, със слеп изход. Общо 3031 японски пациенти на средна възраст 66 години (43% жени), с неконтролирана артериална хипертония са рандомизирани на лечение с добавен valsartan или на лечение без АРБ. Периодът на наблюдение е средно 3.27 години. Изходното артериално налягане за двете групи е 157/88 mmHg

и в края на проучването 133/76 mmHg. В групата на пациентите, лекувани с прибавен valsartan за подобряване на контрола на артериалното налягане, се установяват по-малко сърдечно-съдови инциденти в сравнение с групата на конвенционално лечение, без АРБ (83 спрямо 155; HR0=0.55, 95% CI 0.42–0.72, p=0.00001). Резултатите очертават ясно кардиопротективния ефект на valsartan, в допълнение към антихипертензивния при високорискови пациенти с артериална хипертония.

Съдова протекция в контрола на АХ

Редица проспективни проучвания, на първо място Фрамингамското, насочват вниманието към брахиалното систолно налягане като по-добър предиктор от диастолното за оценката на сърдечно-съдовия риск. В големи популационни проучвания на антихипертензивното лечение често се постига адекватна редуция на диастолното налягане, под 90 mmHg, докато адекватна редуция на систолното налягане под 140 mmHg се постига много по-трудно. Анализът на данните насочва вниманието към факторите, които модулират централното (аортно) налягане и стойностите на пулсовото налягане.¹¹

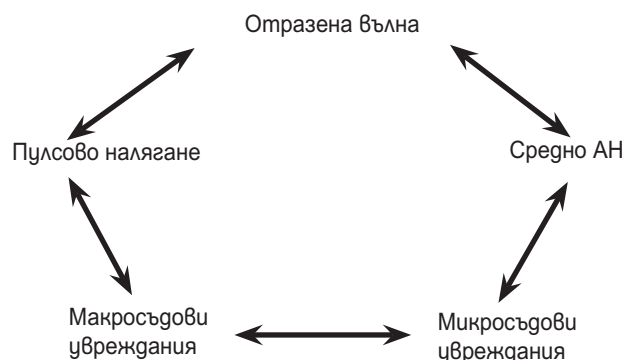
Въз основа на този ефект се оценява ролята на повишената аортна ригидност (понижен аортен еластичитет) и/или отразената вълна в механизма на хипертонията и оттам върху сърдечно-съдовия риск.

Артериалната хипертония задвижва един постоянен порочен кръг, който включва макро- и микроциркулацията (фиг. 2).¹²

Редуцията на централното систолно налягане и на пулсовото налягане е от съществена значимост за подобряване на прогнозата на заболяването.

Резултатите от редица проучвания дават възможност да се избере лечение, което селективно да редуцира централното систолно налягане и пулсовото налягане, посредством подобряване на аортния еластичитет и понижаване на скоростта на пулсовата вълна. За да се осигури този ефект, е необходимо да се постигне продължителна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Нови субпроучвания на данните от ASCOT сочат, че директно измереното систолно артериално налягане на каротидната артерия се различава от налягането, измерено на брахиалната артерия. При сравняване на стойностите на налягането, постигнати в двете терапевтични групи – амлодипин/АСЕ-инхибитор и ателолол/тиазиден диуретик при



Фиг. 2. Порочен кръг на артериалната хипертония, водещ до увреди в макро- и микроциркулацията. Повишеното пулсово налягане, високото средно артериално налягане и намаленият еластичитет на аортната стена (отразена вълна) са в основата на макро- и микросъдовите увреждания при артериална хипертония

еднакво постигнати стойности за брахиалното налягане, измереното директно на каротидната артерия систолно налягане е 127 mmHg срещу 133 mmHg и индексът на отразената вълна е 0.48 спр. 0.53 (p=0.01) – сигнификантна разлика.¹³

Комбинацията на РААС-блокери с диуретици или калциеви блокери може допълнително да стимулира редуцията на средното артериално налягане и по този начин да се добави благоприятен ефект върху порочния кръг, въввякъл увреждането на макро- и микроциркулацията. Това е един от мотивите, с който големите клинични проучвания в последните години се провеждат с комбинацията блокери на РААС с диуретик и/или калциев антагонист, най-често амлодипин. Положителните резултати от тези проучвания са пренесени в реалната клинична практика с най-често предписване на фиксирани медикаментозни комбинации от тези два типа: РААС-блокери/амлодипин и РААС-блокери/НСТЗ.

Антихипертензивна активност и поносимост на дихидропиридиновите калциеви антагонисти

Калциевите антагонисти са с доказани възможности да осигурят значим вазодилатативен ефект. Те имат изразен дозо-зависим антихипертензивен ефект. В последните години значително нарасна приложението на трета генерация дихидропиридинови калциеви антагонисти (amlodipine, lercanidipine, lacidipine).

Amlodipine е проучен много добре. Има дълъг плазмен полуживот, който му осигурява продължително действие. Началото на действието му е

постепенно, поради което не се наблюдава контра-регулаторна симпатикусова активация с всички нежелани последици. Има много допълнителни полезни ефекти, каквито са протекцията на съдовото ремоделиране, редукция на левокамерната хипертрофия, подобряване на диастолната функция и др.^{14, 15}

Експериментални и клинични проучвания доказват наличието на антиинфламаторни и антипролиферативни ефекти, които резултират в антиатеросклеротично действие.¹⁵

Най-често изписван като монотерапия и в свободни комбинации, амлодипин е избран и за редица фиксирани медикаментозни комбинации както с АСЕ-инхибитори, така и с АРБ.

Позиция на фиксираните медикаментозни комбинации РААС-блокери/калциев антагонисти и РААС-блокери/тиазиден диуретик в лечението на високорискови пациенти с артериална хипертония

Понастоящем има доказателства за това, че калциевите антагонисти (КА), АСЕ-инхибиторите и АРБ имат позитивен ефект върху сърдечно-съдовата, мозъчно-съдовата и реналната протекция при пациенти с артериална хипертония. Това обяснява и позицията им на първи избор при лечение на хипертонии с висок сърдечно-съдов риск.

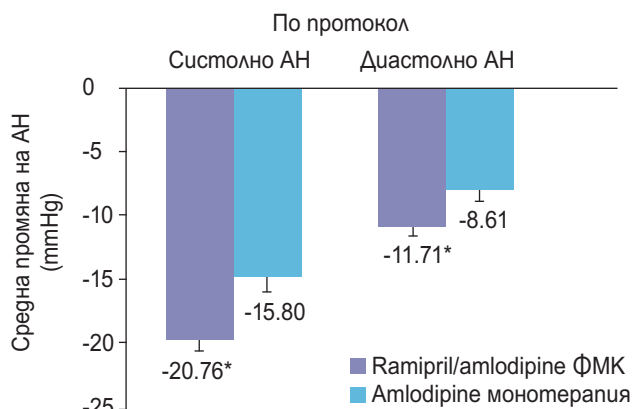
Комбинацията от медикаменти от двете групи разширява кръга на задължителните индикации (табл. 1), т.е. осигурява по-добра органна протекция и намалява нежеланите им странични ефекти и така подобрява прогнозата на заболяването.

Дихидропиридиновият калциев антагонист амлодипин и АСЕ-инхибиторът рамиприл се прилагат като монотерапия при широк кръг пациенти с артериална хипертония поради тяхната антихипертензивна ефикасност и протекция на прицелните органи при различен популации.

Резултатите от експериментални проучвания на фиксираната комбинация амлодипин/рамиприл сочат синергичен ефект върху коронарната продукция на азотен оксид.

За оценка на комбинацията амлодипин/рамиприл в Бразилия е проведено 18-седмично, проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване на комбинацията амлодипин/рамиприл спрямо монотерапията с амлодипин в лечението на пациенти с артериална хипертония (АТАР).¹⁶

В проучването са включени 222 пациенти с неусложнена артериална хипертония на възраст 40–79 години. Рандомизирани са за лечение с комбинация



Фиг. 3. Средни промени спрямо изходните в 24-часовото систолно и диастолно АН, измерени с 24-часово амбулаторно холтер-мониторирание при пациенти, приемали 18-седмично лечение с фиксирана медикаментозна комбинация амлодипин/рамиприл или монотерапия амлодипин

амлодипин/рамиприл 117 лица, а за монотерапия с амлодипин – 105. Началното лечение е както следва: амлодипин/рамиприл 2.5/2.5 mg и амлодипин 2.5 mg. Дозите са титрирани постепенно: амлодипин/рамиприл 5/5 mg до 10/10 mg и амлодипин 5/5 mg до 10/10 mg. Оценени са промените в систолното и диастолното АН, измерени в лекарския кабинет, както и 24-часовото холтер-мониторирано АН (фиг. 3). Резултатите сочат статистически значимо, по-голямо понижаване на средните стойности, както систолни, така и диастолни, измерени с 24-часово холтер мониториране за пациентите на комбинация амлодипин/рамиприл.

Интерес представлява сравняването на нежеланите лекарствени реакции на двата терапевтични режима, посочени в табл. 2.

Вече бяха посочени предимствата РААС-блокерите като протектори на прицелните органи.

	Amlodipine/ Ramipril	Amlodipine
Нежелани лекарствени реакции	(n=131)	(n=134)
Периферен оток	10 (7.6%)	25 (18.7%)
Главоболие	6 (4.6%)	6 (4.5%)
Суха кашлица	5 (3.8%)	1 (0.8%)
Зачервяване на лицето	3 (2.3%)	0

Табл. 2. Нежелани лекарствени реакции при пациенти, приемали 18-седмично лечение с фиксирана медикаментозна комбинация amlodipine/ramipril или с монотерапия amlodipine в терапевтични дози до 10 mg/10 mg за комбинацията и до 10 mg за монотерапията с amlodipine

Комбинациите РААС-блокери с КА и РААС-блокери с тиазиден диуретик са най-често предмет на избор.

Болшинството от пациентите с тежкостепенна хипертония са с висок сърдечно-съдов риск и се нуждаят от агресивно антихипертензивно лечение с комбинирана терапия, за да постигнат прицелното налягане.

Проведено е 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, което сравнява начална терапия с комбинация валсартан/хидрохлоротиазид 160/12.5 mg с титриране до доза 320/25 mg след 2 седмици сравни монотерапия валсартан 160 mg, титриран до 320 mg след 4 седмици. Пациентите са на възраст 18 до 80 години с тежкостепенна есенциална хипертония (средно диастолно налягане >110 mmHg и <120 mmHg и систолно налягане >140 mmHg и <200 mmHg). Целта на проучването е да се сравни честотата на постигнат контрол на хипертонията (средно налягане под 140/90 mmHg) на четвъртата седмица и поносимостта посредством оценка на проявите на нежелани лекарствени реакции, както и на промените в лабораторните показатели. Рандомизирани са 608 пациенти, които покриват входящи критерии за лечение с комбинирана терапия валсартан/хидрохлоротиазид (n=307) или монотерапия с валсартан (n=301).

Сигнификантно по-голям брой пациенти постигат контрол на АН (под 140/90 mmHg) на седмица 4 от лекуваните с валсартан/хидрохлоротиазид в сравнение с лекуваните с монотерапия валсартан (39.6% срещу 21.8%, p<0.0001). На седмица 6 разликата между двете групи се увеличава (48.2 срещу 27.2%, p<0.0001). Проявите на нежелани лекарствени реакции са без разлика за двете групи (34.9% срещу 36.7%). Заключение е, че комбинираната терапия валсартан/хидрохлоротиазид в дозова комбинация 160/12.5 mg, титрирана до 320/25 mg, каквито са дозите във фиксираните медикаментозни комбинации, има бърз ефект и висока ефективност при добра поносимост.¹⁷

В последните години фармацевтичната индустрия се насочи към производството на широк набор от фиксирани медикаментозни комбинации за лечение на артериалната хипертония. Така за лекарите са предоставени широки възможности за избор. Началните притеснения, че фиксираните медикаментозни комбинации ще ограничат възможностите

за индивидуален избор от страна на лекуващия лекар се опровергаха. Понастоящем българските лекари, които лекуват пациенти с артериална хипертония, имат на разположение много широка гама от фиксирани медикаменти с представители от различни класове и то в различни дози.^{18, 19} Това налага и необходимостта да насочим вниманието към избора на онези от тях, които имат определени предимства, доказани от големи клинични проучвания.

Вече бяха посочени предимствата на РААС-блокери като протектори на прицелните органи. Комбинациите РААС-блокери с ДХПКА и РААС-блокери с тиазиден диуретик са най-често предмет на избор.

Заклучение

Комбинираното антихипертензивно лечение и специално фиксираните медикаментозни комбинации (ФМК) доказаха предимствата си като начална и като поддържаща терапия за широк кръг популации пациенти с артериална хипертония. Намаленият брой таблетки и в редица случаи и намаленият брой дневни приеми осигуряват много по-добро придържане на пациентите към предписаната схема на лечение и значително по-малко случаи на прекратяване на лечението.

За ФМК изборът на класовете медикаменти, както и титрирането на дозовите режими, са оценени предварително, многостранно и на високо професионално ниво преди да бъдат предложени за приложение в клиничната практика.

Изборът на ФМК като начално лечение се препоръчва по правило за високорискови пациенти с артериална хипертония. Както вече беше посочено, това са пациенти с артериална хипертония, с преживени сърдечно-съдови събития, със съпътстващи рискови фактори и с маркери за увреждане на прицелните органи. Изборът на ФМК принципно не се различава от избора на монотерапията, като трябва да се съобразят както противопоказанията, така и специалните индикации на медикаментите, които са в състава на ФМК.

Коя фиксирана медикаментозна комбинация да изберем от толкова големия брой, с който разполагаме?

Отговорът идва от големи рандомизирани проучвания, които всяка такава комбинация трябва да има, за да осигури надеждни и сигурни доказателства.

Книгопис

1. Mancia G. Gye de Backer, A.Dominiczak et al. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J of Hypertens* 2009; 27.

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