

Комбинирана антихипертензивна терапия с АСЕ-инхибитори

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Артериалната хипертония е най-масовото социално-значимо заболяване на сърдечно-съдовата система. Въпреки големия брой нови антихипертензивни медикаменти и нови класове лекарства, установяваме, че огромен е броят на неконтролираните хипертоници. Дори в държавите с най-добре развита здравна система при не повече от 25% от хипертониците се установява траен контрол на налягането под прицелните стойности. За болшинството европейски страни този процент е под 10-15%.

Силите на всички – лекари, учени и обществени организации, са насочени към избора на правилна антихипертензивна терапия с цел намаляване на риска от мозъчен инсулт, усложнения на коронарната болест, сърдечна недостатъчност, периферни съдови заболявания, бъбречна недостатъчност и др.

Международната хипертензиологична общественаност прие прицелните стойности на налягането, под които то трябва да се поддържа непрекъснато. Тези стойности на систолното и диастолно налягане са съобразени с наличието или липсата на органични увреди и придружаващи заболявания (табл. 1). Изборът на терапия се съобразява и с рисковата стратификация на болните според стойностите на артериалното налягане и съпътстващия риск (табл. 2).

Мета-анализи на големи клинични проучвания уста-

новиха, че новите антихипертензивни медикаменти (калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери) са поне толкова добри, колкото и класическите (диуретици и бета-блокери) от препоръките на VI доклад на Обединения комитет на САЩ по установяване, измерване и контрол на хипертонията. В тези мета-анализи обаче се установи също така, че систолното артериално налягане се контролира много по-трудно от диастолното. Международните клинични проучвания, които за съжаление не отразяват реалния живот, а оценяват ефекта на терапията върху параметри на сърдечно-съдовата патология, доказваха, че за да се постигне оптимален контрол на налягането с цел минимализиране на риска на пациента, е необходимо да се прилагат повече от два антихипертензивни медикамента. Тези разсъждения залегнаха в основите на съвременната комбинирана антихипертензивна терапия.

За комбинирана терапия се говори много по-отдавна. Още в първите световни препоръки за лечение на хипертонията се препоръчват комбинации на бета-блокери с диуретици или с калциеви антагонисти от нифедипиновата група. Стандартният подход в много международни документи до 2003 г. бе да се прилагат конвенционалните медикаменти за неусложнена хипертония (диуретици и бета-блокери) в повишаваща се доза до максимално допустимата с цел оптимално понижаване на налягане. Обаче колкото повече се увеличава дозата на старите групи антихипертензивни медикаменти, толкова по-голяма е вероятността за изява на странични ефекти и несъучастие на пациента в лечението – т.е. самоволно преустановяване на терапията. Това е напълно нормално от гледна точка на болния човек, който не страда от високото налягане, няма съществена симптоматика и не осъзнава необходимостта от доживотен прием на медикаменти. Всеки нов дискомфорт или страничен ефект се възприема от болния като нежелан от него и, когато стра-

Минимални прицелни нива на АН под терапия	
Препоръчителни (САН/ДАН mmHg)	
Болни с:	JNC VI
Неусложнена АХ	< 140/90
Усложнена АХ	< 130/85
АХ със захарен диабет	< 130/80*
Сърдечна недостатъчност	< 130/85
Хипертония със засягане на бъбреците†	< 125/75

Табл. 1. *National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group.

†протеинурия > 1 g/24h.

Класификация на риска според АН			
Други рискови фактори & история на заболяването	СТЕПЕН 1 (лека хипертония) САН 140-159 или ДАН 90-99	СТЕПЕН 2 (средно тежка хипертония) САН 160-179 или ДАН 100-109	СТЕПЕН 3 (тежка хипертония) САН >180 или ДАН >110
I. Без други рискови фактори	НИСЪК РИСК	СРЕДЕН РИСК	ВИСОК РИСК
II. 1-2 рискови фактори	СРЕДЕН РИСК	СРЕДЕН РИСК	МНОГО ВИСОК РИСК
III. 3 или повече рискови фактори или ТОУ или диабет	ВИСОК РИСК	ВИСОК РИСК	МНОГО ВИСОК РИСК
IV. Придружаващи сърдечни състояния	МНОГО ВИСОК РИСК	МНОГО ВИСОК РИСК	МНОГО ВИСОК РИСК

Табл. 2. 1999 WHO-ISH насоки за лечение на хипертония. ТОУ - таргетно органично увреждане.

ничните прояви на лечението станат много повече от установените от пациента ползи, той преустановява своето лечение. Най-честите причини за несъучастие на пациента към лечението са представени в табл. 3.

Фактори	Намаляване на съучастие в лечението
Хронични заболявания	Хронични заболявания
Асимптомни заболявания	Асимптомни заболявания
Продължителност на лечението	Дълъг период на лечение
Прием на медикаменти	Много медикаменти, комплексно лечение
Странични ефекти на медикаментите	Усещани странични ефекти
Пациент - възраст - социален статус - образование	- млади болни - нисък социален статус - по-слабо образовани, нарушена когнитивност
Тежест на болестта	Чувстващите се здрави
Поведение	Страх от диагнозата, приемащи роля на болен
Лекар	Когато не се даде ясно обяснение на болестта
Среда на лечение	В извънболнична среда

Табл. 3

Достигането на прицелните стойности както на систолното, така и на диастолното налягане се постига трудно при болшинството болни на монотерапия. При тях в миналото се подхождало до по-бавно или по-бързо увеличаване на дозата на диуретика или бета-блокера, докато болният не се повлияе оптимално или не отпадне от лечението поради страничните ефекти.

Новите групи антихипертензивни медикаменти са с по-добра поносимост и по-малко странични ефекти, което създава условия при монотерапия повече болни да останат на продължително лечение. (фиг. 1, табл. 4)

Изборът на лечение се свързва пряко с определението на Weber за хипертоничен синдром.

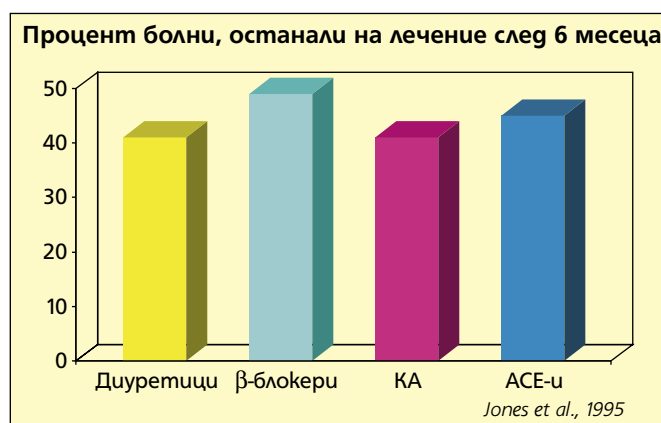
Характеристика на хипертоничния синдром
• Повишено АН
• Дислипидемии
• Инсулинова резистентност
• Андрогенен тип затлъстяване
• Микроалбуминурия; ранни промени в бъбречните функционални резерви
• Повишена активност на съдовите коагулационни фактори
• Редуциран артериален камплайънс
• Хипертрофия и нарушена диастолна функция на лявата камера

Целта на лечението е не само понижаване на налягането, а също така повлияване на другите фактори на хипертоничния синдром или неразрешаване за поява на метаболитни отклонения, които ще увеличат коронарния или диабетния риск на болния.

Във всички международни и национални препоръки за лечение на хипертонията до 2003 г. се препоръчваше за начало на неусложнената хипертония да се прилагат диуретици или бета-блокери. Едва на по-късен етап от лечението към началната терапия можеше да се приложи медикамент от по-новите групи.

През последните години АСЕ-инхибиторите навлязоха масово в ежедневната терапия. Препоръките за лечение на хипертонията в VII доклад на Обединения национален комитет на САЩ по превенция, откриване, оценка и лечение на високото артериално налягане и в документите на Европейската асоциация по хипертония и по кардиология изтеглиха АСЕ-инхибиторите като възможна начална терапия на неусложнената хипертония. За медикаментите от този клас е известно, че най-мощно намаляват левокамерната хипертрофия, значимо намаляват протеинурията, подобряват артериалния камплайънс, забавят диабетната нефропатия и ретинопатията. Известна е ролята на ангиотензин II върху ендотелната дисфункция, което обяснява защо АСЕ-инхибиторите имат потенциален протективен ефект при болестите на ендотела, особено при забавяне на еволюцията на атеросклерозата. Мета-анализ на проучвания, оценяващи ефекта на различни антихипертензивни медикаменти върху регресията на левокамерната хипертрофия, доказва, че АСЕ-инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери най-мощно намаляват левокамерната маса при болни с хипертония и левокамерна хипертрофия (фиг. 2). В европейското проучване EUROASPIRE II се установява, че АСЕ-инхибитори се прилагат при 38% от хипертониците в Европа.

Особено интересни са резултати на проучване сред лекарите в България, в което се установява, че АСЕ-инхибиторите заемат 40% от назначената антихипертензивна терапия от ОПЛ, 36% - при извънболничните специалисти и 38% при болничните пре-



Фиг. 1

Прекъсване на антихипертензивна терапия		
12 месеца (n = 21,723), 4 години (n = 15,000)		
АРБ	64%*	58%**
АСЕ-и	58%	48%
КА	50%	40%
ББ	48%	38%
Диуретици	38%	17%

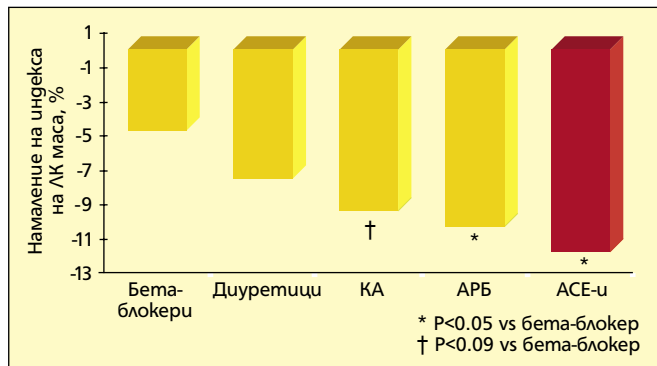
Табл. 4. *p = 0.007 vs ACEI, ** p < 0.01 vs ACEI

скрипции. 59% от ОПЛ считат АСЕ-инхибиторите за най-добрите медикаменти за антихипертензивно лечение. Прави впечатление, че бета-блокери и диуретиците са на по-заден план в избора на ежедневна терапия.

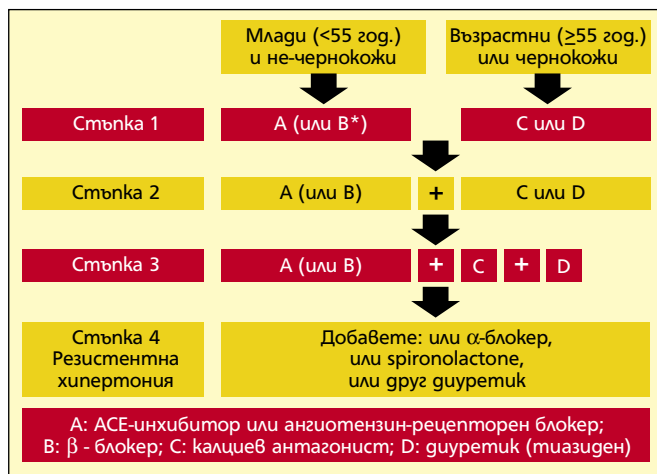
Големият световен опит в лечението на хипертонията установи, че незначителна част от болните с хипертония (предимно лека степен) могат да бъдат адекватно лекувани с монотерапия. Обикновено, за да се постигне желаната ефективност върху налягането, е нужно медикаментът да се прилага във високи дози.

Редица големи проучвания (AASK, ABCD, HOT, MDRD, UKPDS) доказват, че за да постигнем желаното понижаване на налягането под прицелните стойности, е необходимо прилагане на два и повече медикамента. В проучването HOT се установява, че при понижаването на диастолното налягане под 80 mmHg рискът от сърдечно-съдова смърт при диабетици намалява с 66% в сравнение с диастолно налягане под 90 mmHg и този антихипертензивен ефект при диабетиците се постига при повече от 3/4 от болните с комбинирана терапия. Затова през последните години все повече се препоръчва комбинирано лечение с ниски дози медикаменти с основна цел подобряване на ефикасността на терапията, намаляване на страничните ефекти и подобряване на комплайънса на пациента.

Комбинираната терапия с медикаменти от различ-



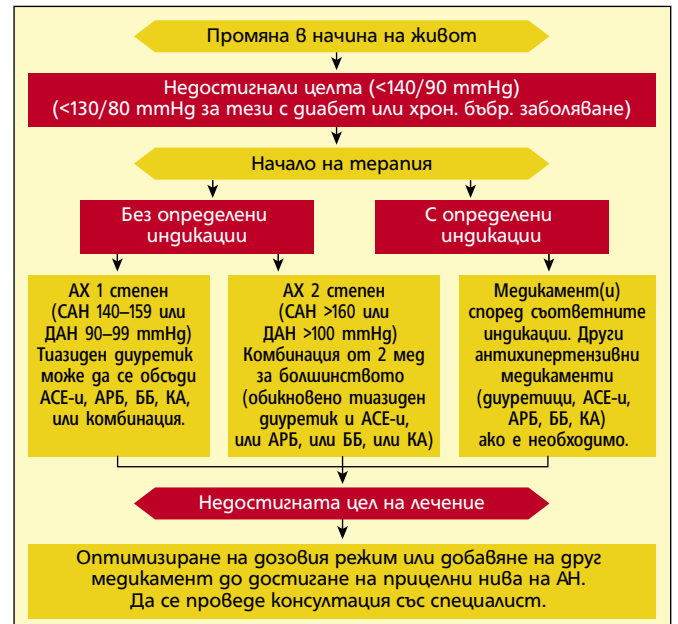
Фиг. 2. Регресия на ЛКХ: Метаанализ на 72 проучвания с 2,925 болни с еквивалентни стойности на АН



Фиг. 3. Препоръки на Британската асоциация по хипертония за комбинирана антихипертензивна терапия (2003)

ни класове осигурява по-значимо понижаване на артериалното налягане в сравнение с монотерапията с който и да е антихипертензивен медикамент. Комбинации с напълно адитивен ефект ще осигурят около два пъти по-голямо понижаване на налягането в сравнение с монотерапията. **Ефективните лекарствени комбинации са между диуретик и АСЕ-инхибитор, диуретик и ангиотензин-рецепторен блокери, диуретик и бета-блокери, калциев антагонист (дихлоротиридинови) и бета-блокери, калциев антагонист и АСЕ-инхибитор, алфа-блокери и бета-блокери. Ефективните лекарствени комбинации постигат адитивен ефект поради различия в механизма на действие, като едновременно с това намаляват влиянието на компенсаторните механизми, които допълнително ограничават понижаването на артериалното налягане. Препоръчаните антихипертензивни комбинации (наречани още логични комбинации) имат адитивен ефект поради механизма на действие върху различни патогенетични механизми на хипертонията. Тези препоръчани комбинации са: тиазиден диуретик и АСЕ-инхибитор, тиазиден диуретик и ангиотензин-рецепторен блокери, тиазиден диуретик и бета-блокери, тиазиден диуретик и медикамент с централен механизъм на действие, бета-блокери и калциев антагонист (дихлоротиридинови), АСЕ-инхибитор и калциев антагонист.**

От особен интерес са препоръките на Британската асоциация по хипертония за комбинирана антихипертензивна терапия от 2003 г., известни като ABCD-подход (фиг. 3). Началото на лечението започва с АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокери, или бета-блокери при млади пациенти, които не са чернокожи. Ако пациентите са над 55 години, лечението започва с калциев антагонист или диуретик. При липса на достатъчен ефект се добавя втори медикамент и комбинацията е АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокери, или бета-блокери плюс калциев антагонист или диуретик. При неоптимален ефект се пристъпва към тройна антихипертензив-



Фиг. 4. Алгоритъм за лечение на хипертонията (JNC VII, 2003)

на комбинация от АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер, или бета-блокер плюс калциев антагонист плюс диуретик. В Британските препоръки изрично се споменава, че комбинацията от диуретик и бета-блокер носи повишен риск за поява на диабет.

Безспорно най-значимият документ за поведение при болните с артериална хипертония е VII доклад на Обединения национален комитет на САЩ по превенция, откриване, оценка и лечение на високото артериално налягане от 2003 г. За първи път в световната хипертензиология подходът в терапията бе либерализиран (фиг. 4). Вече за начало на лечението се препоръчват както диуретици или бета-блокери, така и АСЕ-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери или калциеви антагонисти. За първи път в VII доклад на Обединения национален комитет на САЩ по превенция, откриване, оценка и лечение на високото артериално налягане бе препоръчано при болни с артериално налягане над 160 mmHg за систолното и/или над 100 mmHg за диастолното да се започне терапия с два антихипертензивни медикамента, тъй като вероятността за контрол на налягането с монотерапия е минимална. Най-често втори медикамент е тиазиден диуретик.

В препоръките за лечение на хипертонията на Европейското гружество по хипертония и Европейското гружество по кардиология от 2003 г. се дискутира въпросът за избор на терапевтичен подход (фиг. 5). Дава се по-голяма свобода в избора на монотерапия в по-големи дози, избор на нов медикамент или ниско-дозова комбинирана терапия. В доклада се предлагат и оптималните комбинации на антихипертензивни класове медикаменти (фиг. 6).

В проведено в страната проучване сред около 1/5 от извънболничните лекари, които изписват терапия на хипертоници, в 37% от комбинациите се прилага АСЕ-инхибитор, в 34% - диуретик, а от комбинациите 38% се падат на АСЕ-инхибитор плюс диуретик.

Тази така често прилагана комбинация е логична не само поради доказания адитивен ефект на двата медикамента, но и поради ефекта на потискане от АСЕ-инхибитора на реактивния хипералдостеронизъм, който е в резултат от активирание на ренин-ангиотензин-алдостероновата система от диуретика.

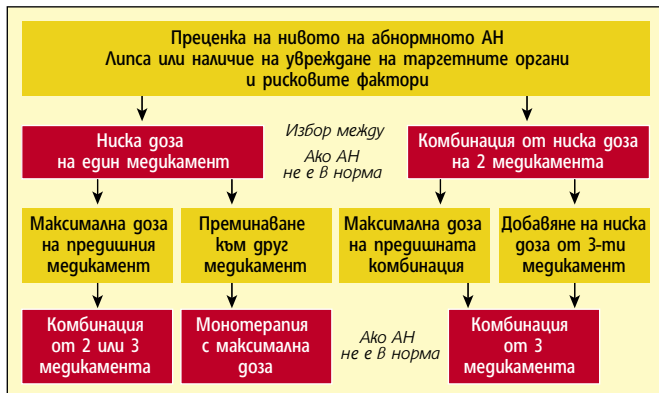
Безспорно златен стандарт в световната прак-

тика е комбинацията enalapril/hydrochlorothiazide (Co-Renitec). Тя е първата в света стандартизирана комбинация на АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик. Комбинираната терапия с Co-Renitec увеличава отговора на антихипертензивното лечение с 50-90%, удължава ефекта на АСЕ-инхибитора, намалява колебанята на артериалното налягане, не води до метаболитни нарушения, подобрява комплаенса на болния. В препоръките на VII доклад на Обединения национален комитет на САЩ по превенция, откриване, оценка и лечение на високото артериално налягане тази комбинация е подходяща при съпътстващи заболявания като сърдечна недостатъчност, захарен диабет, при високо-рискови болни и за профилактика на повторен мозъчен инсулт. Особен е интересът към болните със захарен диабет и хипертония. По дефиниция тези болни са високо-рискови. Според болшинството специалисти болните с диабет се нуждаят от медикамент на първи избор, който блокира ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Тук е място на АСЕ-инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери.

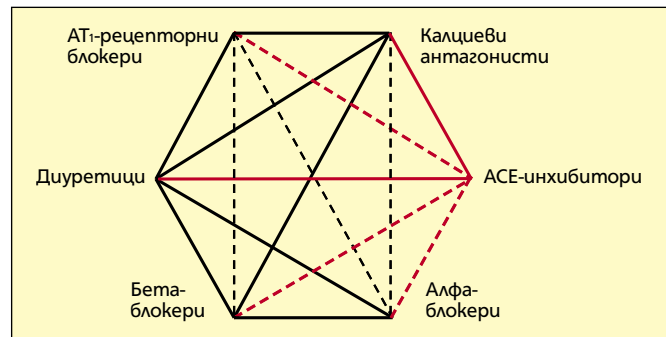
Монотерапията с АСЕ-инхибитор или диуретик е по-слаба от комбинацията при контрола на налягането. Доказано е, че комбинираната терапия ефективно понижава както систолното, така и диастолното налягане. Тестувана е оптималната комбинация на enalapril и hydrochlorothiazide. Доказано е, че оптималната адитивна доза на hydrochlorothiazide към 20 mg enalapril е 12,5 mg. При комбинирана терапия от enalapril 20 mg /hydrochlorothiazide 12,5 mg антихипертензивен контрол е постигнат при 90% от болните, а увеличаването на дозата на диуретика не се свързва с допълнително понижаване на артериалното налягане.

При избор на антихипертензивна терапия винаги трябва да се съобразяваме с ефекта на медикамента върху липидните и метаболитните параметри. Независимо, че комбинираната терапия съдържа тиазиден диуретик, който при монотерапия може да понижи серумния калий и магнезий, комбинираната форма не променя липидните и електролитните нива при системна продължителна терапия.

Фиксираната комбинирана антихипертензивна терапия enalapril 20 mg /hydrochlorothiazide 12,5 mg (Co-Renitec) е сред най-често прилаганите комбинации в световната практика. Тя е с доказан 24-часов контрол на артериалното налягане, по-мощна от монокомпонентите, с добър профил на поносимост при минимални странични ефекти.



Фиг. 5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines за лечение на артериална хипертония



Фиг. 6. Възможни комбинации между различните антихипертензивни класове (ESH/ESC, 2003)