

Колебанията в стойностите на артериалното налягане и връзката им със сърдечно-съдовите инциденти

Нина Петкова

Продуктов мениджър „Abbott Laboratories“

При мнозинството от пациентите артериалното налягане се характеризира със специфични генонощни колебания – с понижаване по време на сън (отчетени най-ниски стойности в 3 часа сутрин) и рязко покачване около часа на събуждане (20% повишаване около 6–8 часа сутрин). Паралелно на ранното сутрешно покачване на налягането е и повишаването на риска за фатални сърдечно-съдови инциденти като миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт и мозъчен инсулт.

Циркадната вариация на исхемичните синдроми сочи връзката между повишената сърдечна честота и повишеното артериално налягане и риска от остър миокарден инфаркт, инсулт и внезапна сърдечна смърт в ранните сутрешни часове. Други сърдечно-съдови събития, възникващи най-често по това време на генонощията, са сърдечен арест, симптоматично предсърдно мъжжение, ST-промени, съпроводени с исхемия (установено при ЕКГ-холтер мониториране). Всичко изброено по-горе би могло да доведе до руптура на атеросклеротична плака и като следствие до коронарна или мозъчно-съдова тромбоза. Ранно-сутрешните часове, около часа на събуждане, преминаването на тялото в изправено положение и началото на ежедневните активности са свързани с изразено покачване на плазмените катехоламинови нива. Катехоламините повишават коронарния съдов тонус, намаляват съдовия лумен и оказват положителни инотропни и хронотропни ефекти върху сърцето. По същото време на деня се установява покачване и на нивото на плазмения кортизол (повишаващ чувствителността на съдовете към катехоламините), повишаване на тромбоцитната агрегация и на вискозитета на кръвта, което не се елиминира от уравновесяващото повишаване на тъканния плазминогенов активатор. Тези фактори, заедно с повишението на артериалното налягане и сърдечната честота, водят до нарастване на кислородните нужди на миокарда на фона на понижената кислородна набавка и допринасят за установяване на хиперкоагулантно състояние. Това едновременно

и внезапно струпуване на повишени изисквания към сърдечно-съдовата система вероятно лежи в основата на сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти в първите часове след събуждането.

Данни в подкрепа на връзката между сутрешното повишаване на артериалното налягане и сърдечно-съдовите инциденти

Обобщените резултати от проведените мета-анализи показаха повишената честота на сърдечно-съдовите инциденти в сутрешните часове.

В мета-анализа на Cohen и сътр., обобщаващ резултатите от 29 проучвания, включващи 83 929 пациенти, се установява, че честотата на миокардните инфаркти ($n=66\ 635$) е повишена с 40% в периода 6–12 часа на обяд в сравнение с остатъка от генонощията.

Проследени са и случаите на внезапна сърдечна смърт, като се установява същата зависимост – 29% повишение на риска от внезапна сърдечна смърт, в часовете между 6 и 12 на обяд.

Мета-анализът на 31 проучвания (с общ брой включени пациенти 11 816) по отношение на мозъчните инсулти показва повишаване на риска от инсулти с 49% в сутрешните часове (в сравнение с очаквания резултат при едно равномерно разпределение в хода на генонощията).

Всяка от тези тенденции може да се свърже със сутрешното покачване на артериалното налягане. Най-категорично е потвърждението, получено в проспективното проучване на Martens и сътр., отчитащо часа от генонощията, в който са приети обажданията за спешна помощ поради сърдечен арест при пациенти на възраст над 18 години. Периодът на проследяване е 7-годишен. Заключение от проучването показва изявена циркадност на случаите на сърдечен арест в резултат на сърдечно-съдово заболяване с начало около 6 часа и пик около 10 часа преди обяд; подобна зависимост не се установява при случаите, в които е потърсена спешна помощ поради сърдечен арест вследст-

вие на извънсърдечно-съдова причина.

В подкрепа на резултатите на Martens и сътр. са и изводите на Fromm RE Jr и сътр. за циркажната вариация на случаите на поискан хеликоптерен транспорт на спешни кардиологични пациенти в щата Тексас, където поради големите разстояния този начин на експедитивен транспорт намира приложение. От 1102 последователно транспортирани пациенти, 787 са транспортирани поради сърдечно-съдов инцидент и 315 – по извън сърдечно-съдови причини. Анализирани са и точните часове на поискване на хеликоптерния транспорт. Резултатите сочат явна циркажност в групата на пациентите със сърдечно-съдови инциденти, като подчертаният пик е между 6 и 12 часа на обяд, докато картината в групата на останалите пациенти, транспортирани по други, не-сърдечно-съдови причини, показва равномерно разпределение в генонощието.

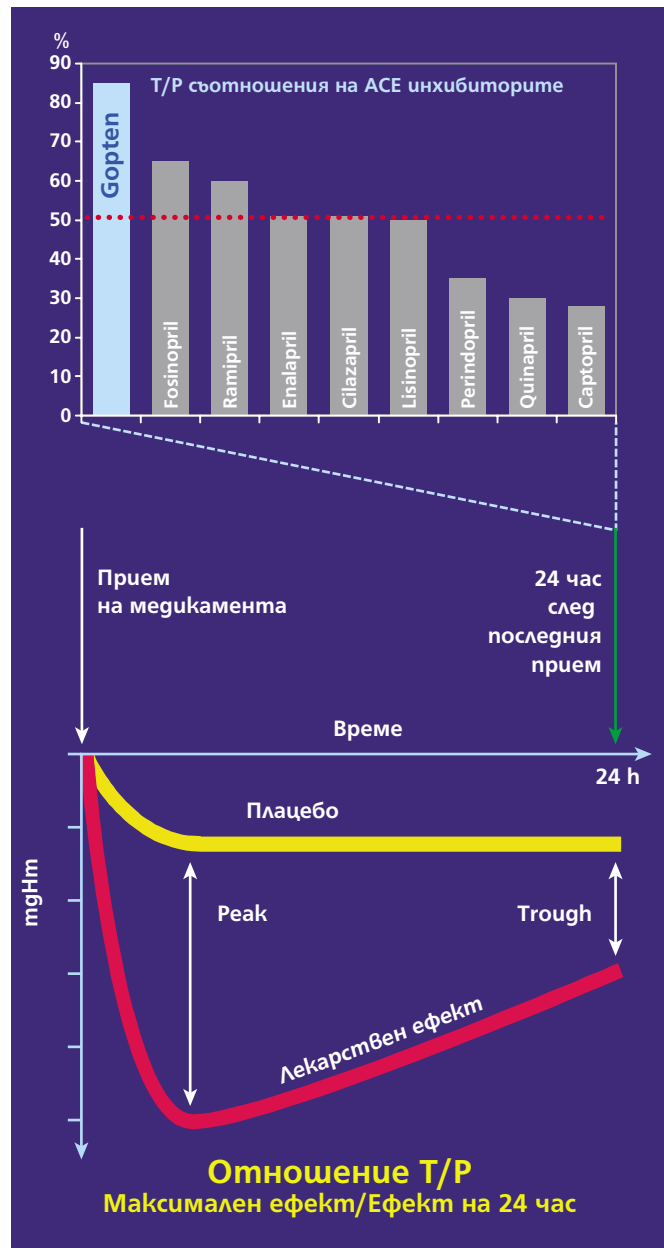
АСЕ-инхибиторите и как те контролират сутрешния пик на артериалното налягане?

Рандомизираните сравнителни проучвания за контрола на артериалното налягане в хода на генонощието и в критичните сутрешни часове показват значими различия между представителите от групата на АСЕ-инхибиторите.

Стойностите на артериалното налягане при 24-часово проследяване са предиктор по отношение на риска за сърдечно-съдов инцидент и успоредно с това 24-часовият контрол на артериалното налягане е неделима част от ефективно овладяната хипертония. Тъй като не всички "еднократни дневни" антихипертензивни агенти могат да осъществят такъв контрол, необходим е внимателен подбор както на вида, така и на подходящата ефективна доза на медикамента. Един от критериите в препоръките на лекарствените агенции за оценка на антихипертензивните медикаменти е продължителността на тяхното действие. Необходимостта от въвеждането на този критерий е в отговор на практиката за предписване по-висока доза от препоръчаната за постигане на "продължително антихипертензивно действие" при относително кратко действащи медикаменти.

За определяне на времетраенето на ефективния антихипертензивен ефект на медикамента се използва аритметичен индикатор - trough/peak съотношение, представляващо частното от максималния антихипертензивен ефект на АСЕ-инхибитора в mmHg и остатъчният му ефект в края на дозовия интервал, където **trough** показва какво понижение на артериалното налягане, измерено в mmHg , е останало в края на дозовия интервал – на 24 тия час, а **peak** показва колко mmHg е максималният анти-

хипертензивен ефект на медикамента. Т/Р-съотношението се изразява в % (фиг. 1).



Фиг. 1

Освен че в края на дозовия интервал е необходимо да се установява наличие на антихипертензивен ефект спрямо плацебо, необходимо е той да бъде поне 50% от максимално постигнатия ефект на понижаване на налягането.

Също така от значение са и абсолютните стойности на понижението на артериалното налягане: Например при отчетен максимален антихипертензивен ефект от 5 mmHg (**peak**) е необходимо по-високо от 50% **trough/peak** съотношение – най-малко около 60-70%, за да бъде адекватен контролът на налягането.

Резултатите от преките сравнителните проучвания на АСЕ-инхибиторите показват значимите различия между тях в това отношение.

Проучването на Vaur и сътр. оценява продължителността на ефективния антихипертензивен ефект на Gopten (trandolapril) в сравнение с enalapril.

Проучването е двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно групово и включва пациенти с лека до умерена хипертония. След начална плацебо-фаза на включване пациентите са рандомизирани в две групи: група на терапия с Gopten, 2 mg еднократно дневно, и група на терапия с enalapril, 20 mg еднократно дневно, за период от три седмици, като медикаментите са приемани всяка сутрин в 8 часа, в съгласие с възприетия протокол на проучването.

Проучването има три фази:

Първа фаза: Плацебо – всички пациенти получават плацебо за период от три седмици. В края на тази фаза са измерени стойностите на артериалното налягане за определяне на входящите стойности на САН и ДАН.

Втора фаза: Активно лечение с продължителност 3 седмици – пациентите се рандомизират на Gopten, 2 mg, или enalapril, 20 mg, еднократно дневно. През тази фаза се проследяват стойностите на артериалното налягане чрез 24-часово мониториране на налягането за оценка на максималното постигнато понижение на налягането и каква част от него се запазва на 24 час след последния прием.

Трета фаза: Мониториране на налягането при пропуснат прием на Gopten или enalapril – на 22 ден след началото на фазата на активно лечение и двете групи получават плацебо, като се отчита хода на кривата на налягането до изтичане на 48 час от последния реален прием.

Тази фаза дава информация за това за какъв период след последния прием на медикаментите ще бъде контролирано артериалното налягане и кой от двата сравнявани медикамента ще осигурява по-добра протекция за пациентите във времева зона, обхващаща ранните сутрешни часове или периода на пропуснат прием. Целта е да се определи има ли даденият медикамент необходимия резерв по отношение на антихипертензивния си ефект (достатъчно високо ли е **trough/peak** съотношението му), за да контролира налягането на пациента докато следващата приета доза разгърне ефекта си и

поеме контрола.

Защото, ако даденият медикамент притежава ефект до 24 час и на 24 час пациентът приеме следващата доза, какъвто е общият случай, то до поемането на контрола на налягането от новата доза само случайността владее кръвното налягане. И случайно ли е най-висока честотата на сърдечно-съдовите инциденти в тази времева зона?

Контрол на налягането

И в двете групи средните стойности на артериалното налягане, измерено за период от 24 часа, са значимо понижени: в групата на терапия на Gopten от $148 \pm 14 / 92 \pm 10$ mm Hg средна изходна стойност – на $135 \pm 14 / 83 \pm 10$ mmHg; в групата на терапия на enalapril от $143 \pm 13 / 91 \pm 5$ mmHg средна изходна стойност – на $133 \pm 15 / 83 \pm 8$ mmHg.

Резултатите за Trough/peak съотношенията

Отчетени са резултатите за максималния ефект от терапията върху артериалното налягане и ефекта на 24 час при двете групи пациенти по време на фазата на активно лечение и при пропуснат прием на медикамента, като е направена съответната корекция с измерените стойности по време на плацебо-фазата. Максималният ефект е измерван на 5–6 час след приема на антихипертензивните медикаменти.

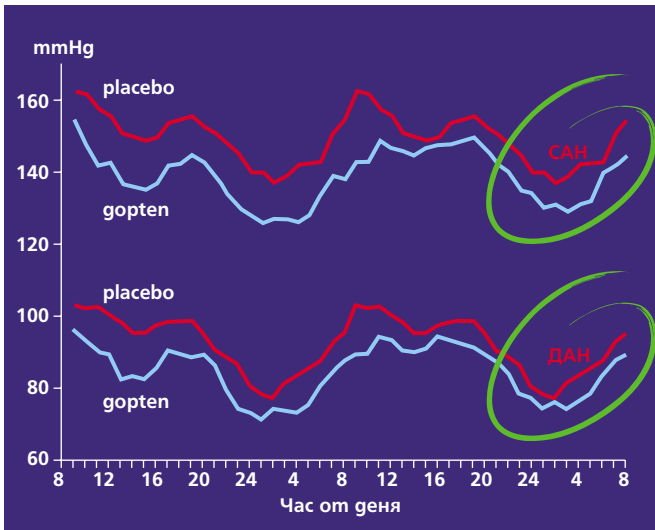
В таблица 1 са представени абсолютното понижение на артериалното налягане, както и Т/Р-съотношението, представено като % от максималния ефект. Под активно лечение Т/Р-съотношенията на Gopten и за САН, и за ДАН – 90% и 54%, са значимо по-добри от тези на enalapril, при които Т/Р за САН и ДАН са по 45%.

При пропуснатата доза остатъчният ефект (Trough/Peak-съотношението) на 48 час след последния прием за групата на терапия с Gopten е 58% и 36% съответно за САН и ДАН, докато за групата на терапия с enalapril те са едва 10% и 19% съответно за САН и ДАН.

На фиг. 2 и фиг. 3 са представени профилите на антихипертензивните ефекти на двата медикамента в сравнение с плацебо за 24-часовия период след последния обичаен дозов интервал.

	Gopten (2 mg o. d.)			Enalapril (20 mg o. d.)		
	Максимален антихипертензивен ефект	Остатъчен ефект на 24 час (% от максималния ефект – trough/peak съотношение)	Остатъчен ефект на 48 час (% от максималния ефект след пропускане на доза)	Максимален антихипертензивен ефект	Остатъчен ефект на 24 час (% от максималния ефект trough/peak съотношение)	Остатъчен ефект на 48 час (% от максималния ефект след пропускане на доза)
САН mmHg	- 17,2	-15,5(90%)	-9,9 (58%)	- 18,3	-9,1 (49%)	- 1,8 (10%)
ДАН mmHg	- 14,5	- 7,8(54%)	- 5,2 (36%)	-13,1	- 6,5 (49%)	-12,5 (19%)

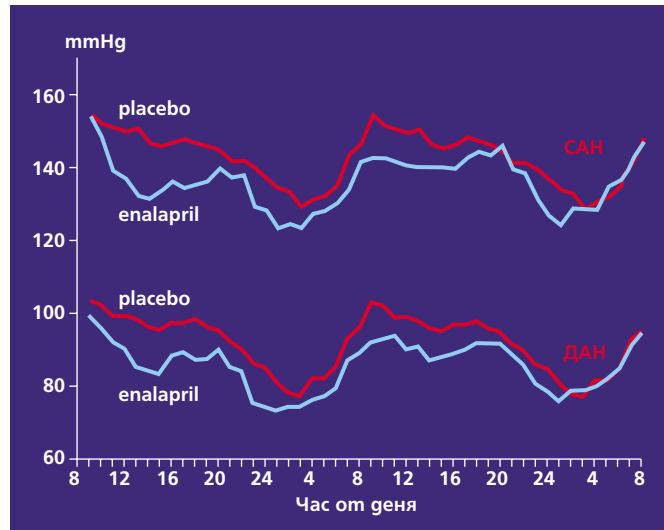
Табл. 1



Фиг. 2. Средни стойности на артериалното налягане, отчетени при терапия с Gopten, 2 mg, прилаган еднократно дневно. Мониторингът на артериалното налягане е осъществено на 21 ден след началото на активна терапия и след "пропускане" на доза – на 22 ден, според дизайна на проучването, спрямо изходните стойности (placebo).

От анализа на кривите следва, че контролът на кръвното налягане през последния 24-часов период (48 часа след последния прием на реална терапия) се осъществява по-ефективно от Gopten (trandolapril) в сравнение с enalapril - кривата на артериалното налягане при терапия с enalapril при пропускане на прием се слива с тази на placebo.

В заключение, при активна терапия и двата медикамента понижават значимо артериалното налягане, но при определянето на Trough/Peak-съотношението терапията с Gopten значимо превъзхожда тази с enalapril. По-високата стойност на Т/Р-съотношението на Gopten намира отражение и в интервала 24-48 часа след последния прием. Отчетените стойности и за САН, и за ДАН в групата на терапия с Gopten (trandolapril) се запазват сигнификантно по-ниски от плацебо през целия 48-часов период за разлика от групата пациенти, лекувана с enalapril, където се отчита загуба на ефективност през нощния и ранно-сутрешния период при активно лечение и при пропускане на до-



Фиг. 3. Средни стойности на артериалното налягане, отчетени при терапия с Enalapril, 20 mg, прилаган еднократно дневно. Мониторингът на артериалното налягане е осъществено на 21 ден след началото на активната терапия и след "пропускане" на доза – на 22 ден, според дизайна на проучването, спрямо изходните стойности (placebo)

за (на 48 час след последния прием). Сравнението на ефектите на медикаментите Gopten (trandolapril), 2 mg, и enalapril, 20 mg, прилагани еднократно дневно спрямо placebo, показва, че Gopten се характеризира с по-дълготраен антихипертензивен ефект от enalapril и с необходимото постоянство на антихипертензивната сила.

Всичко гореизложено показва, че при дозиране един път дневно терапията с Gopten, 2 mg, за разлика от тази с enalapril, 20 mg, осигурява необходимия контрол на налягането за по-продължителен период от 24 часа – контрол дори и при пропуснат прием. И докато пропускането на доза не се случва всеки ден, то всеки ден, при недостатъчно дълго действащите антихипертензивни медикаменти, съществува рисковата часова зона, в която ефектът на последната приета доза вече се е изчерпал, а новата доза от медикамента все още не е развила пълния си клиничен си ефект – онази зона, характеризираща се с най-висока честота на миокардните инфаркти и мозъчните инсулти.