

Антихипертензивна терапия при артериална хипертония и метаболитни нарушения

Е. Димитрова

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, София

Артериалната хипертония е най-често срещаното сърдечно-съдово заболяване в практиката и остава водеща причина за смърт и инвалидизация в развитите държави. Ползата от понижаването на артериалното налягане е категорично доказана, като съгласно актуалните препоръки при повечето пациенти се налага използване на комбинация от медикаменти. Първи избор, особено при пациенти с придружаващи метаболитни нарушения/захарен диабет, е комбинацията ACE инхибитор/калциев антагонист. Сред най-добре проучените такива е комбинацията рамиприл/амлодипин.

Ключови думи: артериална хипертония, метаболитни нарушения/захарен диабет, антихипертензивна терапия, ACE инхибитор, калциев антагонист

Въведение

Артериалната хипертония (АХ) се дефинира като офисни стойности на систолното артериално налягане (АН) ≥ 140 mmHg и/или стойности на диастолното АН ≥ 90 mmHg. Честотата на АХ непрекъснато се увеличава поради застаряването на населението, заседналият начин на живот и повишаването на телесната маса, като при лица над 60 години АХ се установява при повече от 60%. (1,2) В световен мащаб повишеното АН е водещ фактор за преждевременна смърт и инвалидизация, като е доказано, че както офисното, така и извънофисното АН имат връзка с честотата на сърдечно-съдовите събития (хеморагичен и исхемичен инсулт, миокарден инфаркт, внезапна смърт, сърдечна недостатъчност, периферна артериална болест), крайния стадий на хронично бъбречно заболяване, възникването на предсърдно мъждене и деменция. (1,3) Освен това още от Фрамингамското проучване е известно, че АХ рядко се среща изолирано и обикновено е в комбинация с други сърдечно-съдови рискови фактори като дислипидемия и нарушен въглероден толеранс/захарен диабет. (4) Това стратифициране на рисковите фактори води до мултиплициране на сърдечно-съдовия риск, поради което при всеки пациент с АХ са изключително важни комплексната оценка на общия сърдечно-съдов риск и стремежът за модифицирането му, включително при избора на подходяща антихипертензивна терапия. Има категорични доказателства за ползите от контрола на АН – медикаментозната редукция на систолното АН с 10 mmHg води до

намаляване на големите сърдечно-съдови събития с 20%, на общата смъртност с 13%, на инсулта с 27%, на исхемичната болест на сърцето със 17% и на сърдечната недостатъчност с 28%, независимо от изходното АН, нивото на сърдечно-съдовия риск, коморбидностите, възрастта, пола и етническата принадлежност. (1,5) Трябва да се подчертае обаче, че въпреки натрупаните данни и възможностите за медикаментозно лечение на АХ по-малко от половината хипертонични знаят за заболяването си и, макар повечето да получават антихипертензивна терапия, едва 32,5% от тях постигат контрол на АН. (2)

Съвременни препоръки за лечение на АХ

АН може да бъде понижено чрез две основни стратегии: промяна в начина на живот и/или медикаментозна терапия, като най-често те се прилагат в комбинация. В практиката се използват и някои базирани на устройства терапии, но те са по-слабо подкрепени от доказателствата. При всички пациенти се цели първо понижаване на АН $< 140/90$ mmHg и, ако лечението се понася добре, при повечето пациенти се препоръчват таргетни стойности $130/80$ mmHg или по-ниски. При лекувани пациенти систолното АН не трябва да бъде < 120 mmHg. (1) По отношение избора на медикаментозна терапия в съображение влизат петте основни класа антихипертензивни медикаменти – ACE инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери, бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици. Всички те имат специфични противопоказания и употребата им

се предпочита при определени съпътстващи състояния. Има и някои други класове медикаменти (алфа-блокери, централнодействащи медикаменти и други), които обаче са по-слабо проучени или с по-висок риск за нежелани реакции, поради което те могат да бъдат полезно допълнение към терапията, но не се препоръчват като първи избор. Важно е да се подчертае, че съвременните препоръки дават предимство на началната комбинирана терапия, като единствено при нисък сърдечно-съдов риск и степен 1 АХ (САН <150 mmHg) или при много възрастни или немощни („frail“) пациенти може да се обсъжда монотерапия. Началната комбинирана терапия е по-ефективна от монотерапия в максимална доза, въздейства едновременно върху различни патофизиологични механизми и по този начин действа синергично, има добра безопасност и поносимост и осигурява по-бързо постигане на контрол на АН. Освен това в препоръките се дава предимство на фиксирани комбинации в една таблетка, които се отличават с много по-добро придържане към терапията и съответно по-добър контрол на АН. (1)

Избор на терапия при АХ

и метаболитни нарушения/захарен диабет

АХ е често срещана при пациентите с метаболитни нарушения, включително захарен диабет тип 1 и особено тип 2. Ползите от контрола на АН при захарен диабет са категорични – доказана е редукция на макро- и микроваскуларните усложнения на заболяването, както и на смъртността. Започване на антихипертензивна терапия се препоръчва при стойности на офисното АН >140/90 mmHg, като освен промяна в начина на живот в повечето случаи следва да се предпочита комбинация, включваща блокер на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (АСЕ инхибитор/ангиотензин-рецепторен блокер) и калциев антагонист или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. Този подход гарантира включването в терапията на АСЕ инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокер, които доказано намаляват албуминурията и появата/прогресията на диабетната нефропатия по-ефективно от останалите класове антихипертензивни медикаменти. Комбинирането на АСЕ инхибитор с ангиотензин-рецепторен блокер е противопоказано поради значимо увеличаване на бъбречните нежелани събития. (1)

Едно от най-важните проучвания, които наложиха комбинацията калциев антагонист + АСЕ инхибитор като терапия на първи избор, е ASCOT-BPLA, в което комбинацията, базирана на бета-блокер (атенолол) с добавяне на диуретик, води до по-малка редукция на сърдечно-съдовите събития в сравнение с комбинацията, базирана на калциев антагонист с добавяне на АСЕ инхибитор (амлодипин + периндоприл). (6) Този резултат вероятно може да бъде обяснен с данните от

подпроучването CAFE, което доказва, че при еднаква редукция на брахиалното АН атенолол + диуретик води до по-малка редукция на централното аортно налягане в сравнение с амлодипин + периндоприл, като за този ефект се обсъждат различни механизми (7). Още една причина, поради която бета-блокерите не се препоръчват като начална терапия при неусложнена АХ, е техният неблагоприятен метаболитен профил и ефектите им върху липидния и глюкозния метаболизъм, които се свързват с увеличеното периферно съдово съпротивление и намаления кръвоток към периферните тъкани. Това важи за традиционните бета-блокери и не важи за високоселективните β_1 -блокери и за тези с вазодилатативен ефект, но като цяло при липса на други индикации за приложението им като съпътстваща коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност, аритмии и други по-редки състояния бета-блокерите не трябва да се използват при болни с метаболитен синдром или с висок риск за поява на диабет, особено в комбинация с тиазиден диуретик. (8)

Когато става дума за лечение на АХ, препоръките не дават предпочитание на АСЕ инхибиторите или ангиотензин-рецепторните блокери. Има много данни, включително един голям метаанализ на Heran et al., които не установяват достоверна разлика в антихипертензивния им ефект. (9) Както вече беше коментирано, и двата класа медикаменти намаляват протеинурията и прогресията на хроничното бъбречно заболяване, освен това по-ефективно от останалите предотвратяват или водят до регресия на хипертоничното органно увреждане като левокамерна хипертрофия и ремоделиране на малките артерии, намаляват честотата на нововъзникналото предсърдно мъждене и са показани след миокарден инфаркт и при сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване. (1) Някои данни в литературата обаче сочат разлики в допълнителните ефекти на двата класа медикаменти, които се обясняват с тъканната и плазмената АСЕ инхибиция и осигуряват допълнителна кардиопротекция отвъд ползата от понижаването на АН. Един поданализ на проучването EUROPA на Ceconi et al. например установява подобряване на ендотелната дисфункция и намаляване на аптозата и неврохуморалната активация при пациенти със стабилна коронарна болест, лекувани с АСЕ инхибитор периндоприл. (10) Подобни данни са установени и при малка група пациенти след преживян миокарден инфаркт, лекувани с периндоприл, но не и с валсартан. (11) Данните от проучването HOPE с рамиприл, проведено при предимно нормотензивни пациенти с висок риск за сърдечно-съдови събития, също сочат ползи от терапията с АСЕ инхибитор, които не се обясняват единствено с антихипертензивния ефект на медикамента, като те са още по-изразени в подгрупата със захарен диабет. (12)

Калциевите антагонисти са широко използвани за лечение на АХ и имат сходна ефективност с останалите класове антихипертензивни медикаменти както по отношение на редукцията на АН, така и по отношение на големите сърдечно-съдови събития и смъртността. Те обаче водят до по-значима редукция на мозъчните инсулти от останалите и са по-ефективни от бета-блокери в забавянето на прогресията на каротидната атеросклероза и в регресията на левокамерната хипертрофия и протеинурията. (1,5) Трябва да се има предвид, че калциевите антагонисти представляват хетерогенен клас медикаменти и повечето проучвания, доказващи ползите им, са проведени с дихидропиридинови калциеви антагонисти и в частност с амлодипин. (1)

Комбинирана терапия с рамиприл и амлодипин

Комбинацията рамиприл/амлодипин е тествана в няколко клинични проучвания.

АТАР е 18-седмично, проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, в което са включени пациенти с есенциална хипертония стадий 1 и 2, които са получавали рамиприл/амлодипин като фиксирана дозова комбинация или монотерапия с амлодипин, титрирани съответно до 10/10 мг и 10 мг според стойностите на АН. В края на проследяването средната промяна в систолното и диастолното АН, регистрирана чрез 24-часово амбулаторно мониториране на АН и чрез измерване в лекарския кабинет, е достоверно по-голяма в групата на комбинирана терапия спрямо монотерапия, с изключение единствено на офисното диастолно АН, където се установява числова разлика, но тя не достига статистическа значимост. По-голям процент от пациентите на монотерапия са имали поне 1 нежелано събитие, свързано с лекарството (30,6% спрямо 22,1%), като при тях е по-висока честотата на периферните отоци и е еднаква честотата на сухата кашлица. Не се установяват разлики в хематологичните и биохимичните показатели, които са проследени изходно и в края на проучването. (13) В отвореното проспективно проучване RAMONA са включени 6423 пациенти с лека до умерена АХ, при които таргетните стойности на АН не са били достигнати въпреки провежданото лечение. На фона на терапия с фиксирана комбинация рамиприл/амлодипин в различни дози средният спад на АН е бил 26,4/11,8 mmHg при изходни стойности 157/91 mmHg, като 52,4% от пациентите са достигнали таргетно АН. В подгрупата с тип 2 захарен диабет (19,9% от общия брой пациенти) таргетно АН, дефинирано като АН <140/85 mmHg, е достигнато при 69,8%, като допълнително са установени благоприятни ефекти по отношение на липидния профил, стойностите на кръвната захар на гладно и гликирания хемоглобин.

Заклучение

АХ представлява значим здравен проблем поради нарастващата си честота, незадоволителния контрол в общата популация и честата й асоциация с други сърдечно-съдови рискови фактори като метаболитни нарушения/захарен диабет. Съвременните препоръки дават предимство на използването на начална комбинирана терапия, като един от най-удачните варианти, особено при пациенти със захарен диабет, е едновременно приложение на АСЕ инхибитор и калциев антагонист. Комбинацията рамиприл/амлодипин е сред най-добре проучените и се отличава с ползи отвъд понижението на АН.

Библиография:

1. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. Chow CK, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013; 310 (9):959-968.
3. Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360 (9349): 1903-1913.
4. Bhatt DL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295 (2): 180-189.
5. Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387 (10022): 957-967.
6. Dahlöf B, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366 (9489): 895-906.
7. Williams B, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113 (9): 1213-1225.
8. Раев Д, Георгиев Б. Бета-блокери в лечението на артериалната хипертония. В: Бета-блокери в сърдечно-съдовия континуум. Арбилис, 2013.
9. Heran BS, et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2008 (4): CD003822.
10. Ceconi C, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73 (1): 237-46.
11. Cangiano E, et al. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiovasc Drugs 2011; 11 (3): 189-98.
12. Sleight P, et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. Lancet 2001; 358 (9299): 2130-2131.
13. Miranda RD, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (АТАР) study. Clin Ther 2008; 30 (9): 1618-1628.
14. Tomcsányi J. Monitoring of the blood pressure lowering effectiveness of ramipril-amlodipine fix combination – a non-interventional trial (RAMONA study). Hypertonia es Nephrologia 2013; 17: 34-38.



Твърди капсули: 5mg/5mg x 30 броя; 10mg/5mg x 30 броя; 10mg/10mg x 30 броя

Повлиява СЕГА, предпазва УТРЕ!



Отличен с награда
за иновация



Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 08.10.2021 г. Моля, преди да предпришете Егирамлон, прочетете кратката характеристика на продукта.

За пълна информация: Търговско представителство EGIS Pharmaceuticals
гр. София 1113, ул. „Александър Жендов“ №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg

