

## ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ И ТЕНДЕНЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

Р. ТЪРНОВСКА-КЪДРЕВА И Т. ЯНЕВА-СИРАКОВА

*Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска” – София*

## MAJOR PROBLEMS AND TENDENCIES IN ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT

R. TARNOVSKA-KADREVA, T. YANEVA-SIRAKOVA

*Clinic of Cardiology, University Hospital “Alexandrovska”, Sofia*

**Резюме:** Основните ръководни насоки за лечение на артериалната хипертония (АХ) на Европейското дружество по кардиология, на Американска колегия по кардиология, на Американската сърдечна асоциация и Седмият американски доклад са публикувани през периода 2003-2007 г. През 2005 г. е публикуван и „Консенсус за моно- и комбинирана терапия на артериалната хипертония в България.” През последните три години обаче се натрупаха достатъчно резултати от големи проучвания и бяха представени нови класове антихипертензивни медикаменти. Това наложи преразглеждане на препоръките с акцент върху разширените показания за приложение на комбинирана терапия. Излязоха и първите резултати от големи проучвания с нови нефармакологични методи на лечение на АХ. Наличието на голям брой рандомизирани проучвания даде възможност за провеждане на метаанализи, които поставиха важни нови проблеми пред клинициста, свързани с лечението на АХ при съпътстващи други заболявания. Все повече значение се отдава и на етническите различия при лечението на АХ. Вече са налице интересни резултати от проучвания с изолирани етнически общности

**Ключови думи:** артериална хипертония, комбинирана терапия, резистентна хипертония.

**Summary:** The major recommendations for arterial hypertension treatment of the European Society of Cardiology, American Heart Association, American Cardiology Association and the Seventh report were published in the 2003-2007 period. The “Consensus on mono- and combined therapy of arterial hypertension in Bulgaria” was published in 2005. In the last three years, the results of several major trials were published and new antihypertensive drug classes were introduced to the market. This necessitated a revision of the recommendations with an accent on the extended indications for administering combined therapies. The first results of large trials with new non-pharmacological treatment methods of arterial hypertension were published. The results of a number of randomized controlled trials have enabled the work-out of meta-analyses, which have posed to clinicians new important problems associated with hypertension treatment in patients with concomitant diseases. The question of ethnical differences in hypertension treatment is gaining importance. Currently, there are some interesting results of trials in isolated ethnical groups.

**Key words:** arterial hypertension, combination therapy, resistant hypertension

Артериалната хипертония (АХ) като болест е позната от около един век, като активно се търси лечение от около половин век. За това кратко време са проведени

многобройни проучвания в търсене на оптималните стойности на артериалното налягане (АН) и начини за достигането им. Основни постановки са отречени, проучват

се нови (вкл. и нефармакологични) методи за лечение. Въпреки това АХ в световен мащаб остава значим социален проблем.

Рискът от равнище на АХ I ст. през оставащия живот за хора в средна и напреднала възраст е 90% според кохортата от проучването Framingham. За АХ II ст. и по-тежка рискът е редуциран. Усилията на специалистите обаче са насочени в посока първична профилактика на АХ [40]. Това е голям здравен проблем, тъй като АХ е основен рисков фактор (РФ) за исхемична болест на сърцето (ИБС) и за мозъчносъдова болест (МСБ), които са водещите причини за смърт. През последните години се постави акцент на профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания и в частност на АХ. Въпреки широката международна кампания за превенция и повишаване качеството на контрол на АХ, все още значим брой от държавите нямат национална стратегия за решаване на проблема, нито регионални препоръки за лечение.

В България има положителна връзка между честотата на АХ и високата сърдечно-съдова смъртност. По данни от 2005 г. честотата на АХ за възрастта 25-64 г. е 40,1%; за възрастта над 45 г. - 50,3%, като при много от тези пациенти става дума за натрупване на РФ. За България е посочено, че 57% от хипертониците имат повече от два допълнителни РФ, което е значим терапевтичен проблем. При пациентите с клинично изяви атеросклеротични заболявания (ИБС, МСБ и периферносъдова болест) АХ се установява в 89,9% [47].

Доказано е, че медикаментозното понижаване на АН профилактира появата на свързаните с хипертонията сърдечно-съдови усложнения, [8, 31] но въпреки това лекуваните хипертоници имат по-висок сърдечно-съдов риск в сравнение с нормотониците [30]. Могат да бъдат посочени следните причини за непълната протективна роля на антихипертензивната терапия:

– Антихипертензивно лечение се започва, когато вече има увреждания на целевите органи, които не са напълно обратими и сами по себе си са свързани с по-висок сърдечно-съдов риск въпреки терапията.

– Хипертонията е само един от РФ за сърдечно-съдовите заболявания, а доскоро не беше обръщано достатъчно внимание на корекцията на всички налични сърдечно-съдови РФ [15]. Само при част от лекуваните хипертоници се наблюдава действително нормализиране на АН по време на антихипертензивното лечение (“правилото на половинките”) [24].

Факторите, отговорни за незадоволителния контрол на АН, са: недостатъчната мотивация на лекарите да понижат АН на пациентите си до определените прицелни стойности; липсата на лекарства, притежаващи способността да нормализират задоволително АН; сложните терапевтични схеми; неспазването на назначената антихипертензивна терапия от страна на пациентите.

В исторически план се наблюдава повече на ролята на диастоличното налягане като предсказващ РФ за мозъчносъдова и коронарна болест. В големите рандомизирани проучвания върху контрола на хипертонията до 90-те години на XX в. почти винаги се използват стойностите на диастоличното налягане като критерий за включване [8]. Лицата с изолирана систолна хипертония бяха изключвани от такива проучвания. Събирането на множество данни от проучвания преди и от 90-те години насам [27, 32, 33, 34, 45] потвърждават, че и систолното, и диастоличното налягане показват непрекъсната степенуванa независима връзка с риска от инсулт и коронарен инцидент. Връзката между систолното налягане и относителния риск за инсулт е много по-силна, отколкото тази между систолното налягане и относителния риск за коронарни инциденти, което отразява по-тясната етиологична връзка на систоличното налягане с инсулта.

Резултатите от клиничните проучвания показват, че голямото пулсово налягане е по-добър предиктор за неблагоприятен сърдечно-съдов изход, отколкото систолното или диастоличното налягане, взети поотделно, както и че то определя пациентите със систолна хипертония, които са с особено висок риск. В най-големия метаанализ на данни, получени чрез наблюдението на почти 1 млн. пациенти в 61 проучвания (70% от които в Европа), 27 беше доказано, че както

сistolното, така и диастолното, а също и пулсовото налягане са независими предсказващи РФ за смърт от инсулт и коронарен инцидент. Значението на пулсовото налягане за сърдечно-съдовия риск се увеличава след 55-годишна възраст.

Патологичният циркаден ритъм на АН – в частност липсата на нощен спад в стойностите, абнормно голям нощен спад или покачване, патологично ранно сутрешно покачване, повишена вариабилност на АН също са свързани с повишен сърдечно-съдов риск.

### **ЦЕЛИ НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНАТА ТЕРАПИЯ**

Основната цел на терапията при пациент с високо АН е да се постигне максимално намаляване на дългосрочния общ риск за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Това изисква контрол на всички установени рискови фактори, включително тютюнопушенето, дислипидемията и диабета, и подходящо лечение на придружаващите клинични състояния, както и лечение на повишеното АН *per se* [2, 14, 37, 22, 23].

Препоръката за прицелни стойности на АН под 130/80 mmHg при пациенти със захарен диабет и/или с много висок сърдечно-съдов риск изглежда логична, но не е основана на резултати от големи клинични проучвания. При тези пациенти много често се наблюдава нарушена авторегулация на кръвообращението на таргетните органи, което е свързано с повишаване на прага на стойностите на АН, необходим за оптимална органна перфузия. Не съществуват също неоспорими доказателства за ползата от понижаването на стойностите на АН при високорискови пациенти (с диабет и бъбречно заболяване) под 130/80 mm Hg. На настоящия етап могат да се препоръчат прицелни стойности на АН в границите 130-139/80-85 mm Hg. До момента не са ясно посочени таргетни стойности при възрастни пациенти над 80 години. В HYVET се установи значимо понижаване на заболяемостта в резултат на лечението на АХ, като достигнатите стойности на АН са 144/78 mm Hg. Знае се, че понижаването на стойностите на АН при възрастни води до 30% реду-

кция на честотата на инсултите, 64% редуция на застойната сърдечна недостатъчност и до 21% редуция в честотата на общата смъртност. Но въпреки това въз основа на известната до момента информация не може категорично да се препоръча понижаване на АН под 140/90 mmHg при пациенти в напреднала възраст.

### **ИЗБОР НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ МЕДИКАМЕНТИ**

Многочислените рандомизирани проучвания ясно потвърждават препоръките на Европейските дружества, [2, 3, 24] на VII Американски доклад [37] и на докладите на СЗО/МДХ, [14], че основните ползи от антихипертензивната терапия се дължат в голяма степен на понижаването на АН *per se*, независимо от това кой медикамент се използва.

Съществуват доказателства за различните действия на отделните класове медикаменти, както и за разликите в ефекта им при определени групи пациенти (табл. 1) [2, 14, 35, 38, 44]. Ангиотензин-1 (АТ1) рецепторните блокери (АРБ) са по-ефективни по отношение на предпазването от инсулт в сравнение с  $\beta$ -блокери или с обичайната терапия, особено при пациентите с левокамерна (ЛК) хипертрофия и в напреднала възраст. Тиазидните диуретици – самостоятелно или в комбинация, могат да бъдат полезни при профилактиката на сърдечната недостатъчност [36, 37]. АСЕ инхибиторите и АРБ забавят влошаването на бъбречната функция при диабетна и недиабетна нефропатия; [39, 41] АРБ и АСЕ инхибиторите показват по-голяма ефективност от  $\beta$ -блокерите по отношение на обратното развитие на ЛК хипертрофия. Са-антагонисти са по-ефективни от диуретиците и  $\beta$ -блокерите, а АСЕ инхибиторите са по-ефективни от диуретиците при забавяне прогресията на атеросклерозата на каротидната артерия. Медикаментите не са еднакви и по отношение на предизвикваните от тях нежелани ефекти, а предпочитанията на пациента са предпоставка за съдействие и за успех на терапията.

**Таблица 1.** Клинични проучвания за задължителните индикации на основните класове антихипертензивни медикаменти (модификация по VII Американски доклад)

Високорискови състояния със задължителни индикации	Препоръчвани медикаменти						Базисни клинични проучвания
	Диуретици	Бета-блокери	АСЕ инхибитори	АРБ	Са-антагонисти	Алдостеронов антагонист	
Сърдечна недостатъчност	•	•	•	•		•	ACA/AHA/ESC ръководства, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
След миокарден инфаркт		•	•			•	ACA/AHA/ESC ръководства, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
Висок коронарен риск	•	•	•		•		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCENCE, EUROPA
Захарен диабет	•	•	•	•	•		NKF-ADA ръководство, UKPDS, ALLHAT
Хронично бъбречно заболяване			•	•			NKF ръководство, Captopril Trial RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Профилактика на повторен мозъчен инсулт	•		•				PROGRESS

Основните класове антихипертензивни медикаменти – диуретици,  $\beta$ -блокери, Са-антагонисти, АСЕ инхибитори и АРБ, са подходящи за започване и поддържане на антихипертензивната терапия [2, 27]. Макар че доказателствата в полза на  $\alpha$ -блокери са по-оскъдни от тези за другите антихипертензивни медикаменти, те също могат да бъдат прилагани при комбинирана терапия. Централнодействащите медикаменти –  $\alpha$ 2-адрено- и имидазолин I1- рецепторните агонисти могат да се използват както за монотерапия, така и в комбинация с други антихипертензивни медикаменти. Определянето на класа медикаменти на пръв избор отстъпва място на осъзнаването, че за постигане на желан ефект при повечето пациенти е необходима комбинация от две или повече лекарства, особено когато изходните стойности на АН са по-високи, при увреда на таргетните органи или при наличие на придружаващи заболявания.

Изборът може да бъде повлиян от редица фактори, включително от [2]:

- миналия, благоприятен или неблагоприятен опит на пациента с определен клас медикаменти;
- цената на лекарствата, въпреки че съображения, свързани с цената, не трябва да стоят над ефикасността и поносимостта;
- профила на сърдечно-съдовия риск при дадения пациент;
- наличието на увреда на таргетните органи, на клинично изявено сърдечно-съдово заболяване, бъбречно заболяване и диабет;
- наличието на други съпътстващи заболявания, които могат да благоприятстват или да ограничат използването на определени класове антихипертензивни медикаменти;
- възможността за взаимодействия с медикаменти, използвани за други налични в момента заболявания на пациента.

Лекарят трябва да прецизира внимателно избора на медикаменти за всеки отделен пациент, като има предвид всички тези фактори плюс предпочитанията на пациента [2, 37, 43].

## **ВЪЗМОЖНО ЛИ Е ПОСТИГАНЕ НА ОПТИМАЛЕН КОНТРОЛ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ?**

На настоящия етап не може да се говори за медикаменти на първи, втори и т.н. избор. Може да се говори за монотерапия или при все повече разширяващи се показания – за комбинирана терапия.

### *Контрол на АН с монотерапия*

Есенциалната хипертония е хетерогенно заболяване, причинено от сложни взаимодействия между генетични фактори и фактори на околната среда [44]. Следователно, не може да се очаква даден антихипертензивен медикамент да осигури нормализиране на АН при всички хипертоници. Отговорът към антихипертензивното лечение не може да бъде предвиден при конкретния пациент в надеждна степен. Тази непредсказуемост е показана в кръстосани проучвания, при които всеки пациент е получавал последователно медикаменти от различни терапевтични класове. Някои пациенти са нормализирали кръвното си налягане с всички видове медикаменти, независимо от техния механизъм на действие, други пациенти са били рефрактерни на всички монотерапии, а малък брой пациенти са реагирали благоприятно само на едно лекарство. Невъзможно е да бъде постигнат контрол на АН при всички хипертоници с монотерапия. Вероятността за нормализиране на АН може да нарасне, ако човек е готов да тества няколко терапевтични варианта на принципа “опит-грешка” (“секвенциална монотерапия”) [14, 18, 44]. Този подход не е неправилен, но е досаден и отнема време, тъй като всеки медикамент трябва да бъде прилаган за 4-6 седмици с цел достигане на максималния му антихипертензивен ефект. Това може да доведе пациента до заключението, че той има резистентна на фармакологично лечение АХ, до съмнение в способностите на лекуващия лекар и в крайна сметка да демотивира някои пациенти за необходимостта от провеждане на антихипертензивно лечение.

Установи се, че дори субоптомалният контрол на АН е самостоятелен РФ за развитие на диабет, ИБС и МСБ. Лечението на АХ може да започне с всеки един от ос-

новните класове медикаменти: АСЕ инхибитори, АРБ, калциеви антагониси, бета-блокери и диуретици. Нуждата от повлияване на различни патогенетични механизми на АХ и постигане на оптимален контрол при по-голям брой и различни групи пациенти доведе до необходимостта от голям брой групи медикаменти. Монотерапията често предизвиква компенсаторна активация на друг патогенетичен механизъм, което компроментира отговора към използвания медикамент – в плацебо контролирани проучвания средното понижаване на АН при монотерапия е 9,1/5,5 mm Hg, като таргетни стойности под 140/90 mm Hg са достигнати само при 33% и то само за диастолично АН. 75% от пациентите с АХ са показани или имат нужда от комбинирана терапия и затова в актуалните насоки се дава предимство на комбинираната терапия. При пациенти с изходно високо АН или с висок/много висок сърдечно-съдов риск тя се препоръчва в началото на лечението. Този подход се основава на разнообразните етиологични фактори при всеки отделен пациент [симпатиковата нервна система, съдовото съпротивление, ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), генетични фактори, диета, фактори на средата] и специфичните протективни ефекти на отделните групи медикаменти извън изолираното понижаване на АН.

### *Контрол на АН с комбинация от антихипертензивни медикаменти*

Принципът на комбинираната терапия при лечение на хипертонията намира все по-широко приложение през последните години [7, 10, 43]. Все по-популярни стават комбинациите с фиксирана доза, като съществуват и комбинации от 3 медикамента в една лекарствена форма. В исторически план тази еволюция буди интерес, тъй като в миналото такива комбинации се оценяваха високо от общопрактикуващите лекари, а същевременно бяха критикувани от фармаколози и водещи специалисти в областта на хипертонията [43]. Скептицизмът идваше най-вече от факта, че фиксираните комбинации не дават възможност за съобразяване на дозата, което се считаше за лимитиращ ефикасността на лекарствената комбинация фактор.

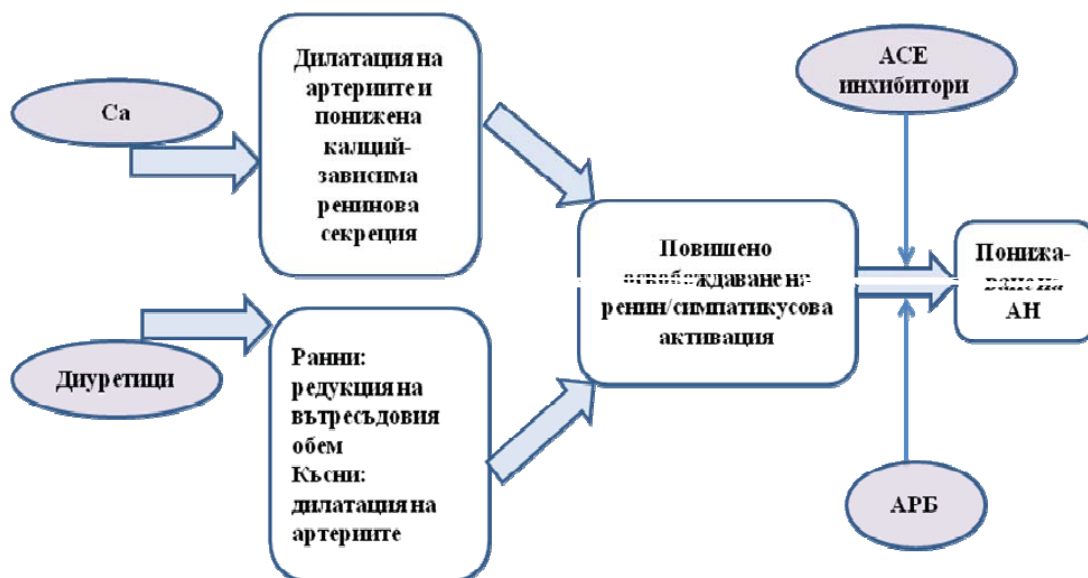
**Таблица 2. Възможности за комбинирана терапия\***

Предпочитани комбинации	АСЕ инхибитори или АРБ и диуретик АСЕ инхибитори или АРБ и Са-антагонисти
Приемливи	Бета-блокери и диуретик Са-антагонисти (дихидропиридинов) и бета-блокери Ренинов инхибитор и диуретик Ренинов инхибитор и АРБ Тиазиден диуретик и К-съхраняващ диуретик
С по-малка ефективност	АСЕ инхибитори и АРБ АСЕ инхибитори или АРБ и бета-блокери Недихидропиридинов Са-антагонисти и бета-блокери Централно действащ медикамент и бета-блокери

\*Адаптирано от ASH Position Article [3]. Journal of the American Society of Hypertension 4, 2010, № 1, 42-50. В Европейските препоръки комбинациите с тиазиден диуретик нямат предимство пред тези с Са-антагонист и комбинацията тиазиден диуретик + бета-блокери, макар и ефективна, също не се предпочита (освен в случаите с показания извън изолираното понижаване на АН).

Основание за лекарствени комбинации от антихипертензивни медикаменти с различен механизъм на действие е очакваното засилване на антихипертензивната ефективност. Възможно е и настъпване на допълнителен понижаваш АН ефект, дължащ се на потискането на контрарегулаторните

механизми, които се включват при всяка фармакологична намеса и които намаляват лекарствения спад на АН. Загубата на натрий, предизвикана от диуретиците, активира РААС, която от своя страна ограничава антихипертензивния ефект. Последствията за АН от тази реактивна хиперренинемия могат да бъдат предотвратени чрез едновременна блокада на РААС с АСЕ инхибитор или АРБ. Понижаването на АН с дихидропиридинов калциев антагонист може да предизвика рефлекторно активиране на симпатиковия тонус, което се изразява в увеличаване на сърдечната честота (СЧ) и стимулация на рениновата секреция. Изглежда примамливо към дихидропиридинов Са-антагонист да се добави медикамент, противодействащ на симпатикуса и РААС, например бета-блокери, АСЕ инхибитор или АРБ. Основно предимство на едновременното прилагане на лекарства, действащи по различен механизъм, е фактът, че ниските дози от двете съставки са обикновено достатъчни и същевременно водят до отлична поносимост. Диуретиците по принцип не предизвикват сериозни метаболитни странични действия, когато се комбинират с блокери на РААС.

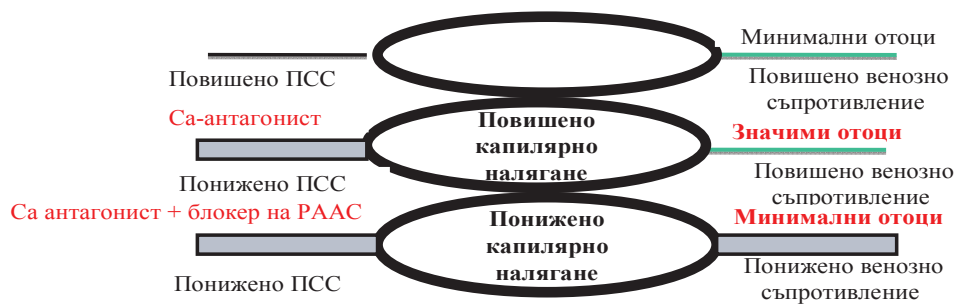


**Фиг. 1. Необходимост от комбиниране на Са-антагонисти или диуретици с блокери на РААС\***

\*Адаптирано от Epstein B, et al. Dihydropyridine Calcium channel antagonists in the management of hypertension

Комбинацията от блокатор на РААС и Са-антагонист е с напълно адитивен ефект по отношение на понижаването на АН, намаляването на страничните ефекти, повишаването на поносимостта и сътрудничеството на пациента. ACE инхибитори/АРБ имат известен симпатиколитичен ефект, който балансира възможно покачване на СЧ при лечение с дихидропиридинов Са-антагонист. От друга страна, инхибиторите на РААС могат да противодействат на оточния синдром при приложение на високи дози Са-антагонисти. Това става чрез венодилатация, която противодейства на артериалната дилатация, придизвикана от Са-антагонисти. В Syst-Eur, [31, 45] Syst China [45] и HOT [29] използваната комбинация от дихидропиридинов Са-антагонист и ACE инхибитор доведе до ефективно понижаване на стойностите на АН и до достигане на

прицелните стойности. В INVEST [25] комбинацията от недихидропиридинов Са-антагонист и ACE инхибитор има положителни ефекти, съизмерими с комбинацията бета-блокатор и диуретик, докато в ASCOT8 дихидропиридинов Са-антагонист в комбинация с ACE-инхибитор е по-ефективна от комбинацията бета-блокатор–тиазиден диуретик. ACCOMPLISH [16] показва, че случаите с миокарден инфаркт при пациенти с АХ са значимо по-малко в групата с ACE инхибитор + Са-антагонист, в сравнение с тези в групата ACE инхибитор + диуретик. В STAR [5] бяха изследвани пациенти с нарушена гликемия на гладно. Наблюдаваха се подобри резултати при обременяване с глюкоза сред пациентите на комбинирана терапия ACE инхибитор + Са-антагонист в сравнение с тези на терапия с ACE инхибитор + диуретик.



\* PSS- периферно съдово съпротивление

Фиг. 2. Механизъм на понижената честота на странични ефекти при комбинирана терапия

\*Адаптирано от Epstein B, et al. Dihydropyridine Calcium channel antagonists in the management of hypertension

При комбинацията Са-антагонист + диуретик двата компонента имат частично адитивен антихипертензивен ефект. Това се дължи на частично припокриващите се механизми на действие – наличие на слаб натриуретичен ефект на Са-антагонисти и същевременно вазодилатиращ ефект на диуретиците при продължително приложение. За разлика от комбинациите на Са-антагонисти с инхибитори на РААС, комбинацията с диуретик не води до намаляване на страничните ефекти на Са-антагонисти.

Доказано е, че комбинацията от ACE инхибитор + Са-антагонист е с 20% по-ефективна от ACE инхибитор + диуретик по отношение понижаване на комбинирания показател за сърдечно-съдова смъртност, смъртност от инфаркт и от инсулт. Изводът от ACCOMPLISH [17] е, че комбинацията от инхибитор на РААС (в частност ACE инхибитор) и Са-антагонист е предпочитана пред ACE инхибитор + диуретик при високорискови пациенти със захарен диабет и/или подлежаща ИБС.

Очакват се резултати за ползата от комбинираното лечение и с АРБ + Са-антагонисти по отношение на преживяемостта. Обещаващи са също така изводите от проучването RENAAL, [6] в което добавянето на АРБ (Losatan) към други антихипертензивни медикаменти, вкл. и Са-антагонисти, е довело до значимо забавяне на прогресията на бъбречната дисфункция и развитието на краен стадий бъбречна недостатъчност.

Комбинациите АСЕ инхибитор + Са-антагонист и АРБ + Са-антагонист се смятат за еквивалентни по отношение на ефективност при понижаване на стойностите на АН. Предимството на комбинацията АРБ + Са-антагонист, както се потвърждава от редица по-малки проучвания, е изключително добрата ѝ поносимост в сравнение с комбинациите АСЕ инхибитор + Са-антагонист по отношение на странични ефект (кашлица, ангиоедем, претибиални отоци, които са основна причина за смяна в терапията или нисък към-плаънс от страна на пациента) [10, 12].

Комбинирането на блокер на РААС (АСЕ инхибитор, АРБ, директен ренинов инхибитор) и диуретик има напълно допълващ се ефект, изразяващ се в блокиране на контрарегулаторните механизми (активация на РААС, резорбция на Na, вода, вазоконстрикция) и балансиране на задръжката на К. В PROGRESS [31] комбинацията е довела до значимо понижаване на честотата на инсултите, а в ADVANCE – до понижаване на честотата на диабетните усложнения.

Медикаменти с напълно допълващ се ефект са и бета-блокери и диуретиците, тъй като бета-блокери повлияват контрарегулаторните механизми, активирани при употребата на диуретици. Комбинацията обаче не е сред предпочитаните поради повишаване на риска за нарушения в глюкозния метаболизъм, умора и смущения в половата функция.

Добавянето на калий-съхраняващ диуретик към тиазиден балансира калиевата концентрация. При пациенти със затлъстяване особено ефективна е комбинацията спиронолактон и хидрохлоротиазид.

Въпреки първоначалния ентузиазъм от COOPERATE [42] до момента няма сигурни препоръки за комбиниране на АСЕ инхиби-

тор и АРБ. В ONTARGET [28] и в други проучвания не се регистрира допълнителен протективен ефект върху таргетните органи, вкл. и при диабет.

Метаанализи показват значимо понижаване на стойностите на АН при комбиниране на Са-антагонисти с диуретици или с бета-блокери в сравнение с удвояване на дозата Са-антагонист като монотерапия. Положителният ефект на комбинацията Са-антагонист и диуретик се потвърждава във FEVER, [21] ELSA [46] и VALUE [19] Комбинацията Са-антагонист и бета-блокери е използвана като втора възможна в HOT [29].

Значителна част от пациентите трябва да се използват поне два медикамента за контрол на АН. Комбинираната терапия не трябва да е избор едва след неуспех на монотерапията. Тя има предимства и като първи избор за лечение. С доказана ефективност са комбинациите от блокери на РААС и Са-антагонист, като при необходимост може да се добави тиазиден диуретик (тройна комбинация). Добавянето на бета-блокери или алфа-блокери е в зависимост от клиничното състояние и от придружаващите заболявания.

Важен довод в подкрепа на комбинираната терапия е времето, за което се достигат прицелните стойности на АН. Редица проучвания показват, че достигането на прицелните стойности в рамките на 6 месеца от началото на терапията е с по-добър резултат по отношение понижаване на сърдечно-съдовия риск. Това може да се постигне ефективно с комбинирана терапия – само около 72% от пациентите на монотерапия са постигнали прицелни стойности осем седмици след началото на терапията, докато при начало с комбинирана терапия процентът е 92%. Това може да разшири индикациите за приложение на комбинирана терапия и в случаите с артериална хипертония I ст.

### **ЦИРКАДЕН РИТЪМ НА АН И АНТИХИПЕРТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ [26]**

Отново се повдига въпросът за хронотерапията. Вариациите в стойностите на АН в границите на денонощието са свързани с допълнителен сърдечно-съдов риск. Антихипертензивно лечение, което е насочено към максимално запазване на циркадния ритъм

на АН (понижаване през нощта, без патологично изразено сутрешно покачване) има допълнителен протективен ефект. 24-часовото амбулаторно мониториране на АН (АМАН) корелира по-добре от офисното АН с общия сърдечно-съдов риск. Нормалният ход на АН е с малък постпрандиален спад, по-голям (10-20%) нощен спад и сутрешно покачване в определени граници. Патологично понижаване на АН през нощта (non-dipper) или повишаване на стойностите е свързано с повишен риск. Индивидуализирането на лекарствения прием според циркадния ход на АН (съобразено с фармакокинетичните особености на медикаментите) при конкретния пациент може да осигури по-добър контрол на АН в проблемни часове и да доведе до допълнително понижаване на риска. Например, ефективността на доксазозин (ГИТС-гастроинтестинална терапевтична система) зависи от часа на прием; валсартан в часовете преди заспиване осигурява по-добро отношение дневни/нощни стойности на АН, намаляване на албуминурията при хипертоници и по-добър контрол.

### НОВИ ГРУПИ МЕДИКАМЕНТИ

*Директните ренинови инхибитори* са сравнително нов клас медикаменти за лечение на АХ. Имат доказан антихипертензивен ефект при невисоки стойности на АН като начална терапия или в комбинация с АРБ при пациенти със захарен диабет тип 2. Приложението им е свързано с намаляване на протеинурията и органна протекция.

*Селективни антагонисти на ендотелиновия рецептор.* Има обещаващи резултати от проучвания с дарусентан при пациенти с резистентна хипертония. Добяването му към стандартната терапия е довело до удвояване броя на пациентите, достигнали оптимален контрол на АН за срок от 14 седмици. Все още липсват сигурни препоръки и дългосрочен резултат.

### СИМПАТИКУСОВА ДЕНЕРВАЦИЯ [20]

Важно значение в контрола на АН имат симпатиковите и парасимпатиковите нерви, които вървят с *a. renalis*, и в частност повишената еферентна симпатикусова стимула-

ция. Смята се, че денервацията на бъбречната артерия води до ефективно и трайно понижаване на стойностите на АН. По технически причини опитите с този тип медикаментозно лечение не са имали очаквания резултат. С развитието на радиофреквентната катетърна аблация денервацията на реналния симпатикус става възможна. В няколко проучвания са регистрирани много добри резултати (понижаване на стойностите на АН с 27 mm Hg) и задържане на антихипертензивния ефект до 12-ия месец. Вероятно симпатикусовата денервация на *a. renalis* едновременно с оптимална медикаментозна терапия ще бъде решение на проблема с резистентната хипертония и понижаване на сърдечно-съдовия рисков профил.

### БАРОРЕЦЕПТОРНА СТИМУЛАЦИЯ [35, 16]

Опитите в миналото за лечение на резистентна хипертония чрез барорецепторна стимулация дълго време не са давали резултат. С подобряването на техническите възможности и появата на нови устройства се възроди интересът към барорецепторната стимулация. Проучванията показват положителен антихипертензивен ефект, но остават отворени редица въпроси, като задържането на постигнатия антихипертензивен ефект, възможна десензитизация при електрическа стимулация, зависимост от количеството стимулация, какви са дългосрочните рискове от имплантацията, икономическа целесъобразност.

### НЕРЕШЕНИ ПРОБЛЕМИ

*Маскирана хипертония и хипертония на „бялата престилка“*

Повечето от проучванията са проведени с офисно измерено АН – процедура, която е добре стандартизирана и има висока предиктивна стойност за сърдечно-съдова болестност и смъртност. Все повече обаче се използва 24-часовото АМАН като надежден, ефективен и по-близък до реалните стойности показател за оценка на риска. Съществува умеренно силна връзка между стойностите на офисното и амбулаторно измереното АН. Това е предпоставка известен брой от пациентите с АХ да не бъдат

диагностицирани, тъй като стойностите на офисно измереното АН са в норма. Това е т. нар. „маскирана хипертония“ (masked hypertension). Тя е свързана със значителен сърдечно-съдов и мозъчносъдов риск, защото пациентите не получават адекватно или въобще не получават лечение. Смята се, че 1/3 от хипертониците са с маскирана хипертония. Рискови фактори за това състояние са консумация на алкохол, кофеин, тютюнопушене, липсата на физическа активност. Противоположното състояние – „хипертония на бялата престилка“ (white-coat hypertension), е добре познато. Проблем е и сутрешното покачване на АН (morning surge), понеже то често остава незабелязано при офисно измерване на АН, а е свързано със значим съдов риск. Единственият начин да бъде установено е АМАН. Известен брой проучвания се провеждат и с измерено от пациента АН, като се смята, че може би то ще е най-точно. Все още обаче не е достатъчно добре унифициран методът и съществува висок риск от грешка при използване на неподходящи и невалидирани апарати. Надежди се възлагат на измерването на централно аортно налягане като най-точен показател за АН при прицелните органи в болнични условия.

#### *Резистентна хипертония*

Основен проблем в съвременната практика е лечението на резистентната хипертония, която се среща при това са 15-20% от пациентите. С този термин се означава невъзможността за контрол на стойностите на АН с поне три медикамента в оптимална дозировка, един от които е диуретик.

#### *Феноменът на J-кривата*

През последните години има тенденция максимата „колкото по-ниско – по-добре“ да се отхвърли. Това е свързано с резултатите от някои проучвания и post-hoc анализи, според които сърдечно-съдовата смъртност нараства при понижаване на АН под 120-125/70-75 mm Hg, вероятно поради влошена органна перфузия. Съществува долна граница на АН за високорисковите пациенти около 120-140/70-80 mm Hg, в която разликите в сърдечно-съдовата смъртност за отделните прицелни стойности на АН са незначителни.

## **АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И СЪПЪТСТВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

### *Артериална хипертония и сърдечна недостатъчност*

Артериалната хипертония е основен РФ за развитие на сърдечна недостатъчност (СН), особено на левокамерна диастолна дисфункция и в последствие СН при запазена фракция на изтласкване. Достигането на прицелните стойности на АН при пациенти със СН е основна препоръка при лечението, като медикаменти на първи избор са АСЕ инхибиторите и АРБ. От друга страна, терапевтичен проблем представляват пациентите с хипотония и СН, тъй като медикаментите, подобряващи преживяемостта, имат антихипертензивен ефект.

### *Артериална хипертония и исхемичен мозъчен инсулт*

Според проучването ACCORD се установи положителна връзка между стойностите на АН и честотата на мозъчносъдовите инциденти – с понижаване на АН намалява честотата на мозъчния инсулт, като тенденцията се запазва и при стойности на АН под 120/70 mm Hg. Намалявайки риска от мозъчен инсулт с понижаване на АН, нараства рискът от развитие на когнитивни нарушения и в последствие деменция, особено при възрастни пациенти (над 80 г.), както и от понижаване на преживяемостта при пациенти с ИБС. Търсенето на баланс остава терапевтичен проблем.

### *Артериална хипертония и захарен диабет*

Дълги години при пациенти със захарен диабет се препоръчваха стойности на АН < 130/80 mm Hg. До момента обаче в големи рандомизирани проучвания тези стойности не са достигнати. Изглежда разумно достигането на тези прицелни стойности, но това е много трудно при пациентите с диабет и ползите от това не са базирани на доказателства от големи рандомизирани проучвания за момента. Най-често е необходима комбинирана терапия за ефективно понижаване на стойностите на АН, като сред предпочитаните медикаменти са блокерите на РААС (АСЕ инхибитори и АРБ) поради техния протективен ефект по отношение възникване и прогресия на диабетната не-

фропатия. Контролът на АН трябва да се осъществява едновременно със строг гликемичен контрол с оглед избягването на хипер- и хипогликемични състояния.

#### *Артериална хипертония и бъбречно заболяване*

Основна цел на лечението на АХ при пациенти с бъбречно заболяване е да се намали албуминурията и да се спре влошаването на бъбречната функция. С доказан ренопротективен ефект са блокерите на РААС.

#### *Артериална хипертония и когнитивни нарушения*

С нарастване на относителния дял на пациентите над средна възраст нараства и честотата на когнитивните нарушения. АХ е важен РФ за когнитивни нарушения, като връзката обаче не е еднопосочна. Доказано е, че повишените стойности на диастолното АН в млада възраст, на систолното АН в напреднала възраст, non-dipper или reverse-dipper статус са свързани с когнитивни нарушения в напреднала възраст. Едновременно с това, по-високите стойности на АН при пациенти над 80 години са свързани с подобрение на когнитивните функции. Търсят се възрастово-специфични таргетни стойности на АН.

#### *Артериална хипертония и еректилна дисфункция*

Проблем, на който се отдава все повече внимание, и с предиктивна стойност по отношение сърдечно-съдовата заболяемост. В много проучвания едновременното лечение и на еректилната дисфункция, която е чест проблем при хипертоници, се подобрява значимо придържането на пациента към терапията. С положителен ефект са Са-антагонисти, АСЕ инхибитори, АРБ и небиволол.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Въз основа на натрупаните до момента доказателства може да се препоръча лечение и прицелни стойности на артериалното налягане в съответствие със съпътстващите заболявания, възрастта и етническата принадлежност. Разширени са показанията за комбинирана терапия. Първичните резултати от новите методи за лечение в проблемната област на резистентната хипертония са обнадеждаващи.

### **Библиография**

1. Т о р б о в а , С., Н. Гочева, В. Сиракова, Р. Търновска, Т. Донов и В. Влахов. Консенсус за моно- и комбинирана терапия на артериалната хипертония в България. – Българска Кардиология **11**, 2005, № 5, 3-15.
2. 2 0 0 3 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. – J. Hypertension, **21**, 2003, 1011-1053.
3. 2 0 0 7 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The task Force for Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). – Eur. Heart J., **28**, 2007, 1462-1536.
4. A S H Position Article. – Journal of the American Society of Hypertension, **4**, 2010, № 1, 42-50.
5. B a k r i s , G. et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. – Diabetes Care., **29**, 2006, № 12, 2592-2597.
6. B r e n n e r , B. et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. – N. Engl. J. Med., **345**, 2001, 861-869.
7. C h a l m e r s , J. The importance of drug combinations for effective control of hypertension. – Clin. Exp. Hypertension., **21**, 1999, 875-884.
8. C o l l i n s , R. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. – Lancet, **335**, 1990, 827-838.
9. D a h l ö f , 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, **366**, 2005, 895-906.
10. E p s t e i n , B., K. Vogel et B. Palmer. Dihydropyridine Calcium channel antagonists in the management of hypertension. – Drugs, **67**, 2007, № 9, 1309-1327.
11. E p s t e i n , M. et G. Bakris. Newer approaches to anti-hypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. – Arch. Intern. Med., **156**, 1996, 1969-1978.
12. E s c o b a r , C. et V. Barrios. Calcium channel blocker-based combination therapy. The best approach in the treatment of high-risk hypertension? – Intern. J. Clin. Practice, **62**, 2008, № 5, 670-672.
13. F r i s h m a n , W. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. – Arch. Intern. Med., **154**, 1994, 1461-1468.
14. G u i d e l i n e s Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. – J. Hypertension., **17**, 1999, 151-183.
15. H a n s s o n , L. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. – Lancet, **351**, 1998, 1755-1762.
16. H e u s s e r , K. et al. Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. – Hypertension, **55**, 2010, 619-626.

17. Jamerson, K. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. – *N. Engl. J. Med.*, **359**, 2008, № 23, 2417-2428.
18. Jones, J. et al. Discontinuation of and changes of treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. – *BMJ*, **311**, 1995, 293-295.
19. Julius, S. et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. – *Am. J. Hypertension.*, **16**, 2003, № 7, 544-548.
20. Katholi, R. et K. Rocha-Singhb. The Role of Renal Sympathetic Nerves in Hypertension: Has Percutaneous Renal Denervation Refocused Attention on Their Clinical Significance? – *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **52**, 2009, № 3, 243-248.
21. Liu, L. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. – *J. Hypertension.*, **23**, 2005, № 12, 2157-2172.
22. Mancia, G., G. Backer et A. Dominiczak. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task Force for Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). – *Eur. Heart J.*, **28**, 2007, 1462-1536.
23. Mancia, G. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. – *J. Hypertension.*, **27**, 2009, 2121-2158.
24. Marques-Vidal, P. et J. Tuomilehto. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of halves" still valid? – *J. Hum. Hypertension*, **11**, 1997, 213-223.
25. Pepine, C. et al. Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. – *JAMA*, **290**, 2003, № 21, 2805-2816.
26. Portaluppi, F. et M. Smolensky. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. – *Chronobiology international*, **27**, № 8, 1652-1667.
27. Prospective Studies Collaboration. 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*, **360**, 2002, 1903-1913.
28. Ruilope, L. M., J. Segura et J. L. Zamorano. New clinical concepts after the ONTARGET trial. – *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **9**, 2011, № 6, 685-689.
29. Safar, M., J. Blacher et J. A. Staessen. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. – *Lancet*, **352**, 1998, № 9127, 573; author reply 574-5.
30. Samuelsson, O. et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. – *J. Hypertension*, **3**, 1985, 167-176.
31. Staessen, J. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. – *Lancet*, **350**, 1997, 757-764.
32. Staessen, J. et al. Risks of untreated and treated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. – *Lancet*, **355**, 2000, 865-872.
33. Staessen, J. et al. Update on the systolic hypertension in Europa (Syst-Eur) trial. – The Syst-Eur Investigators. *Hypertension*, **33**, 1999, 1476-1477.
34. Swales, J. Current clinical practice in hypertension: the EISBERG (Evaluation and Interventions for Systolic Blood pressure Elevation-Regional and Global) project. – *Am. Heart J.*, **138**, 1999, 231-237.
35. Taylor, J. et J. Bisognano. Baroreflex Stimulation in Antihypertensive Treatment. – *Current Hypertension Reports.*, **12**, 2010, № 3, 176-181.
36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). – *JAMA*, **288**, 2002, 2981-2997.
37. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. – *JAMA*, **289**, 2003, 2560-2573.
38. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. – *Arch. Intern. Med.*, **157**, 1997, 2413-2446.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. – *BML*, **317**, 1998, 703-713.
40. Vasan, S., A. Beiser et S. Seshadri. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men The Framingham Heart Study Ramachandran. – *JAMA*, **287**, 2002, 1003-1010.
41. Viviani, G. L. Lercanidipine in type II diabetes patients with mild to moderate arterial hypertension. *J. Cardiovasc. – Pharmacology.*, **40**, 2002, 133-139.
42. Vogt, L. et al. The COOPERATE trial. – *Lancet*, **361**, 2003, 1055-1056.
43. Weber, B. et H. Brunner. Combination antihypertensive therapy: does it have a role in rational therapy? – *Am. J. Hypertension.*, **10**, 1997, 131-137.
44. Weber, B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. – *Blood pressure*, **10**, 2001, 62-73.
45. Wang, J. et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. – *Arch. Intern. Med.*, **60**, 2000, № 2, 211-220.
46. Zanchetti, A et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. – *Circulation*, **106**, 2002, № 19, 2422-2427.

Постъпила – 18.11.2010 г.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева,  
Клиника по кардиология,  
УМБАЛ „Александровска“ ЕАД – София  
e-mail: r\_tarnovska@yahoo.de

✉ Address for correspondence:  
Assoc. prof. D-r Rumiana Tarnovska-Kadrevva,  
Clinic of Cardiology,  
University Hospital "Alexandrovskia" Sofia  
e-mail: r\_tarnovska@yahoo.de