

Лечение на артериалната хипертония: преди всичко не причинявай вреда

Основни данни от 6-тия годишен латиноамерикански и карибски симпозиум, Канкун, Мексико, 30.04.-02.05. 1999.

Експертна група от кардиолози се събра на симпозиум в Канкун, Мексико, за да разгледа новите клинични данни в подкрепа на приложението на инхибиторите на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ) за лечението на артериалната хипертония и дългосрочните усложнения. Освен това, бяха разгледани и данните, базиращи се на събрани доказателства за кардиопротективния ефект на АСЕ инхибиторите - в частност на Еналаприла. Тази статия представя основните данни от проведената среща, която беше ръководена съвместно от проф. Claude R. Benedict и проф. Oscar A. Carretero.

Необработените крайни резултати не са автентично средство за оценка на клиничната ефикасност в дългосрочен план. Целта на антихипертензивното лечение е да предотврати сърдечносъдовите усложнения от хипертонията, а не единствено да понижи повишените стойности на кръвното налягане.

Еналаприл е един от най-добре изучените АСЕ инхибиторите, които са в употреба. Неговият кардиопротективен ефект е добре документиран и е подкрепен с доказателствен материал. Стратегията на дозиране на медикамента е добре изградена, като се обхващат различните етапи в развитието на сърдечносъдовото заболяване - от повишаването на кръвното налягане до възникването на сърдечна недостатъчност.

Има събран значителен доказателствен материал, който подкрепя прилагането на АСЕ инхибиторите като средство на избор при лечението на артериална хипертония при пациенти със захарен диабет. Няколко сравнителни проучвания показват, че АСЕ инхибиторите са по-добри от калциевите антагонисти в редуцирането на големите сърдечносъдови инциденти при диабетците с артериална хипертония, независимо че наличието на повишено кръвно налягане е в еднаква степен.

Съществува хипотеза, че АСЕ инхибиторите също така може да доведат до намаление на риска от развитие на злокачествени заболявания и да намалят смъртността, предизвикана от други причини. Тези ефекти са допълнителни към вече известното антихипертензивно и кардиопротективно действие.

За разлика от калциевите антагонисти, данните относно безопасността от използването на АСЕ инхибиторите са базирани върху повече от 100 000 пациента/година. Няколко проучвания показват, че дългосрочната употреба на калциевите антагонисти може да доведе до потенциално сериозни странични действия, което противоречи на основното правило при лечението на артериалната хипертония - преди всичко не причинявай вреда!

Данните от SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) показват наличието на значителни клинични и икономически ползи от лечението с Еналаприл на хипертоници с левокамерна дисфункция, като се намалява нуждата от хоспитализация, което води до икономия от 1656 USD (нетни спестявания установени чрез изчисления) на пациент за 40 месеца.

Изследванията на АСЕ инхибиторите продължават с бързи темпове. Провеждат се нови проучвания, които са насочени към установяване на ролята на АСЕ инхибиторите за лечението на ендотелната дисфункция, атеросклерозата и миокардната исхемия, както и за понижаването на риска от внезапна сърдечна смърт.

Лечението на сърдечносъдовите заболявания трябва да се основава на клиничните доказателства, а не на екстраполирането на данните.

МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА ТРЯБВА ДА СЕ ОСНОВАВА НА КЛИНИЧНИТЕ ДОКАЗАТЕЛСТВА, А НЕ НА ЕКСТРАПОЛАЦИИТЕ.

Лекарите вече започнаха да разбират, че способността на антихипертензивните медика-

менти да предотвратят заболяемостта и смъртността представлява съществен елемент при избора на подходяща терапевтична стратегия, обясни професор Claude R. Benedict (Секция по кардиология, Департамент по вътрешни болести, Тексаски университет - Център за медицински науки, Хюстън, Тексас, САЩ). Възприемането на тази концепция се превърна в стимул за развитието на медицинската практика, базирана на доказателствата. Поради това, лекарите ще трябва да вземат решение относно отделните пациенти въз основа на интегрирането на клиничния си опит с доказателствения материал, придобит чрез провеждането на количествени клинични проучвания. "Решенията, основани единствено на индивидуалния клиничен опит и постигнат консенсус, може да се окажат грешни, затова е много важно да се имат предвид данни от рандомизирани клинични проучвания," заяви д-р Benedict.

Въпреки, че данните от големи, рандомизирани клинични проучвания с доказани крайни резултати от клиничен характер (напр. обща смъртност и брой хоспитализации във връзка със сърдечна недостатъчност или миокарден инфаркт [МИ]) се считат като най-валидните клинични доказателства, клиницистите често са принудени да се съобразяват с резултатите от проучвания, които имат за цел постигане на "първични" крайни резултати (напр. понижаване на кръвното налягане или регресия на левокамерната хипертрофия). Д-р Benedict обаче обясни "В общи линии първичните крайни резултати не винаги са адекватен критерий за определяне на клиничната ефикасност," и съществуват много грешки във връзка с използването на "първични" крайни резултати:

Първичните крайни резултати е възможно да не отразяват подлежащите патологични промени, които водят до прогресиране на заболяването и възникването на страничните клинични крайни резултати.

Интервенциите, базирани само на първичните крайни резултати, може да доведат до увеличаване на болестността и смъртността.

Промяната в първичните крайни резултати може да не корелира с предотвратяването на увреждането на таргетния орган от същия болестен процес.

Д-р Benedict отбеляза: "В случая с базираната на доказателствата медицинска практика ние трябва да имаме предвид не само благоприятните ефекти от провежданото лечение, но и профила на страничните действия." Той продължи: "Стигнахме до заключението, че лекарствата от един клас макар и да притежават еднакви благоприятни терапевтични свойства, може да имат напълно различни профили на странични дейст-

вия. Това е от изключително значение, когато се планира използване на тези медикаменти за продължителен период от време." Затова са необходими големи, рандомизирани и продължителни клинични проучвания, за да се установи благоприятния терапевтичен ефект на всяко лекарство, макар че то може да е част от група лекарства с вече доказани качества. Неговото заключение беше: "Медицинската практика трябва да се базира на клиничните доказателства, а не на екстраполациите".

Доказателства за подобряване на прогнозата по отношение на сърдечносъдовата система и отделителната система при хипертоници с диабетна нефропатия, които се лекуват с Еналаприл

Не всички антихипертензивни медикаменти имат благоприятното въздействие на Еналаприл по отношение на предотвратяване или забавяне на влошаването на бъбречната функция при диабетниците с артериална хипертония.

Заболеваемостта от захарен диабет в световен мащаб се колебае, като около 2,1% от цялата популация (приблизително 124 000 000 души) страдат от захарен диабет. Д-р Leon Ferder (Държавен университет, Буенос Айрес, Аржентина) обясни, че инсулинонезависимият захарен диабет (ИНЗД или тип II) е най-често срещания вид диабет (97% от всички случаи). И двата типа диабет, обаче са често асоциирани с разнообразни усложнения като сърдечносъдови заболявания, инсулт и нефропатия. Предлагани са разнообразни терапевтични стратегии, насочени към предотвратяване на прогресирането на диабетната нефропатия - вкл. антихипертензивно лечение, в това число ACE инхибиторите, какъвто е Еналаприлът; стриктен контрол на нивото на кръвната захар; лечение на хиперлипидемията.

Артериалната хипертония се счита за ключов рисков фактор за развитието на нефропатия при диабетниците. По тази причина ефективният контрол на кръвното налягане е от изключително важно значение за лечението на диабетниците. Чрез него се стабилизират скоростта на гломерулната филтрация, креатининовия клирънс и албуминурията. Днес съществува значително количество от доказателства, които подкрепят използването на ACE инхибиторите, какъвто е Еналаприл като първолинейна терапия при диабетници с артериална хипертония.

Не всички антихипертензивни медикаменти имат благоприятното въздействие на Еналаприл по отношение на предотвратяване или забавяне

на влошаването на бъбречната функция при диабетниците с артериална хипертония. Например при пациенти с диабет от тип II и артериална хипертония, прилагането на Нифедипин и Еналаприл води до еднакво понижение на кръвното налягане, но само Еналаприл води до значимо понижение на протеинурията ($P = 0,001$). Резултатите от проучването ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetics) показаха, че лечението с Еналаприл (АСЕ инхибиторите) представлява най-благоприятният начин на антихипертензивно лечение за болните със захарен диабет тип II. В проучването ABCD бяха включени общо 950 диабетници, от които 470 бяха класифицирани в началото като хипертоници и бяха проследени в продължение на средно 5 години. Тези пациенти бяха рандомизирани към терапия с дългодействащ калциев антагонист - Низолдипин (дихидропиридин) ($N=235$) или Еналаприл (АСЕ инхибиторите) ($N=235$). Д-р Ferder обясни, че в кохортата на хипертониците, честотата на фаталните и нефаталните инфаркти на миокарда за период от 5 години на проследяване е била значимо по-висока сред лекуваните с Низолдипин в сравнение с тези лекувани с Еналаприл (25 срещу 5; $P=0,001$, табл. 1). Фактът, че пациентите лекувани с Еналаприл са имали по-малко фатални и нефатални инфаркти на миокарда в сравнение с тези лекувани с Низолдипин, е бил достатъчно добре подкрепен, поради което комитетите мониториращи събирането на данните и безопасността на проучването ABCD са препоръчали преминаване към терапия с Еналаприл преди още самото проучване да е приключило официално. Въз основа на това и други проучвания, д-р Felder заключи, че АСЕ инхибиторите като Еналаприл са средството на избор за лечение на артериалната хипертония при няколко вида пациенти със захарен диабет, в това число:

- пациенти с тип I захарен диабет с микроалбуминурия
- пациенти с тип II захарен диабет с микроалбуминурия и хипертония
- пациенти с тип II захарен диабет и хипертония
- пациенти нормотоници с тип I и тип II захарен диабет (вероятно)

Видове лечение на артериалната хипертония - сравняване на рисковете и ползите

ЦЕЛТА НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ Е ДА СЕ ПРЕДОТВРАТЯТ СЪРДЕЧНОСЪДОВИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ ОТ ХИПЕРТОНИЯТА, А НЕ ПРОСТО ДА СЕ ПОНИЖИ ПОВИШЕНОТО КРЪВНО НАЛЯГАНЕ.

“Пациентите, клиницистите и работещите в сферата на здравеопазването са в правото си да

Проучвания с АСЕ инхибиторите			
	Низолдипин n=235	Еналаприл n=235	P
Фатални и нефатални инфаркти на миокарда	25	5	0,001
Нефатални инфаркти на миокарда	22	5	0,001
Мозъчносъдови инциденти	11	7	незначимо
Застойна сърдечна недостатъчност	6	5	незначимо
Смърт от сърдечно-съдови инциденти	10	5	незначимо
Смъртност обща	17	13	незначимо

Таблица 1: Проучването ABCD показва, че терапията с Еналаприл е свързана със значимо намаление на честотата на фаталните и нефаталните инфаркти на миокарда при диабетниците с хипертония в сравнение с лекуваните с Низолдипин. Има тенденция за намаляване на честотата на мозъчносъдовите инциденти, случаите на застойна сърдечна недостатъчност, случаите на смърт в резултат на сърдечносъдови инциденти и на общата смъртност. Адаптирано по Estacio RO et al, *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652

очакват наличието на адекватна документация за ефикасността и безопасността на предлаганите на пазара лекарствени средства”, заяви професор Curt Furberg (Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina, USA). Медикаментите, които са предназначени за доживотна употреба, каквито са лекарствата за лечение на артериалната хипертония, в идеалния случай трябва да бъдат проучени в изпитвания с голяма продължителност. На практика обаче се приемат и резултатите от проучвания на големи групи от пациенти с продължителност от порядъка на 4-5 години. Той каза, че “наличието на регулиращи изисквания не означава, че съществува такава информация.” Често липсва адекватна клинична документация за ефектите на тези медикаменти върху сърдечносъдовата болестност и смъртност и дългосрочните усложнения.

Д-р Furberg потвърди, че целта на антихипертензивното лечение е да предотврати сърдечно-съдовите усложнения на хипертонията, а не само да понижи повишеното кръвно налягане. Рандомизирани клинични проучвания са документирали благоприятното съотношение риск-полза само за диуретиците в ниска доза, бета-блокериите и АСЕ инхибиторите. Д-р Furberg направи обзор на един скорошен метаанализ на 18 рандомизирани, контролирани проучвания, които оценяват ефекта на диуретиците и бета-блокериите върху развитието на основните крайни сърдечносъдови събития при хипертоници. Той отбеляза, че диуретиците във висока доза и бета-

блокери са намалили честотата на сърдечната недостатъчност и инсулта, докато диуретиците в ниски дози не само са имали посочения ефект, но са намалили и общата смъртност. "ACE инхибиторите са показали същия благоприятен ефект при хипертониците, каквито примежават вече утвърдените първолинейни медикаменти - диуретици (в ниска доза) и бета-блокери", поясни той. В проучването CAPP (Captopril Prevention Project), което включва приблизително 11 000 хипертоници, тези които са били на лечение с ACE инхибитори, са имали комбиниран риск за развитие на инсулт, миокарден инфаркт и смъртен изход, поради сърдечно-съдови усложнения, подобен на този при пациентите лекувани с диуретици и бета-блокери.

Клиничната полза от лечението с ACE инхибиторите по отношение на намаление на риска от основни сърдечно-съдови усложнения е особено ясна при пациентите със захарен диабет. Няколко сравнителни проучвания (напр. "ABCD", "FACET = Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial", "MIDAS = Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study") са демонстрирали, че ACE инхибиторите и ниските дози диуретик са по-добри от блокери на калциевите канали за намаление на основните сърдечно-съдови инциденти при хипертоници със захарен диабет / или "преддиабет" (нарушен въглехидратен толеранс), въпреки че по отношение на понижаването на кръвното налягане ефектът им е еднакъв. Наред с това много други проучвания са показали, че ACE инхибиторите примежават допълнителни благоприятни ефекти във връзка със засягането на малките съдове (микроциркулацията) при диабетниците. По този начин се забавя развитието и прогресирането на нефропатията, забавя се развитието и прогресирането на ретинопатията и се подобряват симптомите на периферната невропатия. В светлината на резултатите от тези проучвания, д-р Furberg обобщил: "ACE инхибиторите трябва да се считат за средството на избор при хипертониците с тип II захарен диабет".

В днешно време има голямо количество литературна информация за профила на безопасност на ACE инхибиторите, диуретиците и бета-блокери, която е базирана на опита при над 100 000 пациента/година. Същевременно информацията, касаеща дългосрочната безопасност при използването на блокери на калциевите канали, алфа-блокери и блокери на ангиотензин II е недостатъчна. С оглед на безопасността при използването на блокери на калциевите канали няколко наблюдателни проучвания и метаанализи са показали, че продължителната употреба на тези медикаменти е свързана с редица потенциално сериозни странични действия. Д-р Furberg отбеляза: "Последните

данни повдигат въпросите за преодоляване на страничните действия на тези медикаменти". Докато резултатите от няколко големи, провеждани се в момента дългосрочни проучвания като ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack), не станат известни, лекарите ще трябва да обосновават своите решения с помощта на съществуващите в момента данни от клиничните проучвания.

Лечението на артериалната хипертония като прогресиращо заболяване - доказателствата, които подкрепят използването на ACE инхибиторите.

"През 90-те години беше призната в по-голяма степен важността за намаляване на болестността и смъртността от сърдечно-съдови заболявания като производни резултати от лечението на артериалната хипертония", уточнил професор Carlos Ferrario (Wake-Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA). Неконтролираната артериална хипертония може да причини голям брой сърдечно-съдови заболявания, включително левокамерна хипертрофия, която е основен сърдечно-съдов рисков фактор, а също така и сърдечна недостатъчност с евентуално смъртен изход. Клиничните доказателства, които подкрепят тезата за кардиопротективния ефект на ACE инхибиторите, по-специално Еналаприл, по време на различните етапи от развитието на артериалната хипертония и усложняването ѝ с формиране на сърдечна недостатъчност, са внушителни, особено когато се сравнят с ограничените клинични доказателства в полза на другите антихипертензивни средства - блокери на калциевите канали, например.

Превъзходството на ACE инхибиторите над другите класове антихипертензивни средства по отношение на реверзибилността на левокамерната хипертрофия, която е мощен индикатор за летален изход и сърдечно-съдови инциденти при хипертониците, се илюстрира с метаанализ на 109 клинични проучвания. В този анализ ACE инхибиторите са били много по-ефективни в намаляването на левокамерната хипертрофия от калциевите антагонисти, диуретиците или бета-блокери.

Еналаприл не само води до регресия на левокамерната хипертрофия при хипертониците, но също така намалява миокардната исхемия и подобрява болковата симптоматика. В проучването SOLVD, което е сред базисните проучвания, са включени 7000 пациенти със сърдечна дисфункция поради прекаран миокарден инфаркт или развита сърдечна недостатъчност. Лечението с Еналаприл при тях е довело до значимо намаление на

риска от миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, сърдечна смърт. В края на периода от 48 месеца пациентите, които са взимали Еналаприл са имали с 23% по-ниска честота на инфарктите в сравнение с тези, които са взимали плацебо ($P < 0,001$) и с 20% по-ниска честота на нестабилната стенокардия ($P < 0,001$). Допълнителен анализ на материала от SOLVD установи благоприятен ефект на лечението с Еналаприл върху смъртността и исхемичните инциденти при пациентите с левокамерна дисфункция повишено диастолично или систолно артериално налягане. При пациентите с артериална хипертония и левокамерна хипертрофия, инхибиращият ефект на Еналаприл върху левокамерната хипертрофия беше асоцииран с подобрение на проявите на миокардна исхемия и на стенокардия при усилие. Това дава основание да се счита, че приложението на Еналаприл може да намали честотата на основните исхемични инциденти със засягане на миокарда в ранните етапи на прогресирането на сърдечносъдовото заболяване - от хипертония към сърдечна недостатъчност. Д-р Ferrario отбеляза, че антиисхемичните ефекти на ACE инхибиторите може да се свържат с блокирането на ангиотензин медираната симпатикова активация и повишението на нивото на брадикинина, които предизвикват образуването на вазодилататора азотен оксид, намаляване на следнатоварването на миокарда и подобрение на коронарния кръвоток.

По отношение на смъртността, клиничните данни от 5 големи добре контролирани проучвания със сигурност демонстрираха, че терапията с ACE инхибиторите я намалява с 18% до 40% съответно за пациенти със сърдечна недостатъчност и такива с прекаран миокарден инфаркт (табл.2). Освен това е било установено, че приложението на ACE инхибиторите намаляват симптомите на сърдечна недостатъчност, намаляват броя на хоспитализациите и цялостната цена на терапията на този синдром. "Тези благоприятни ефекти се наблюдават устойчиво в няколко проучвания върху пациенти с левокамерна дисфункция, причинена от исхемични и неисхемични причини", каза д-р Ferrario. Той потвърди, че проучването CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) е било първото, което е показало подобрение на преживяемостта на пациентите със сърдечна недостатъчност при всеки един от терапевтичните режими. Добавянето на Еналаприл към конвенционалната терапия доведе до намаление на 6 месечната смъртност с 40% и с 31% на едногодишната смъртност, в сравнение със случаите, когато се използва само конвенционална терапия. В началото на 1999 година станаха известни данните от проучването CONSENSUS за период на проследяване от 10 години. Резултатите показа-

ха, че ползата от използването на Еналаприл надхвърля периода от 5 месеца лечение и може да се установи за период от най-малко 4 години. При проучването, базирано на проследяването на пациентите, Еналаприл е удължил преживяемостта на пациентите със сърдечна недостатъчност клас IV с 50% (от 521 дни на 781 дни).

Д-р Ferrario заяви: "Ние не може да си представим възможността пациентите със сърдечна недостатъчност или левокамерна дисфункция да не се лекуват с ACE инхибиторите, тъй като това са първите медикаменти, които имат селективно действие по отношение на неврохормоналните процеси, участващи във влошаването на левокамерната функция. Другите медикаменти, които се използват, променят симптомите, но не влияят върху механизмите на влошаване на левокамерната функция".

Проучвания с ACE инхибитори				
проучване	гата	контингент болни	ACE инхибитор	понижение на смъртността
V-HeFT	1991	NYHA I,II	Еналаприл	-33%
CONSENSUS	1987	NYHA IV	Еналаприл	-40%
SAVE	1992	след миокарден инфаркт	Каптоприл	-19%
SOLVD	1991	NYHA II, III	Еналаприл	-18%
AIRE	1993	след миокарден инфаркт	Рамиприл	-27%

Таблица 2: Обзор на клиничните проучвания, демонстриращи, че лечението с ACE инхибиторите намалява смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност или прекарвали миокарден инфаркт.

Икономически въпроси на кардиопротекцията с Еналаприл

ACE ИНХИБИТОРИТЕ ТРЯБВА ДА БЪДАТ СЧИТАНИ ЗА СРЕДСТВО НА ИЗБОР ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА КРАЙНИТЕ КЛИНИЧНИ СЪБИТИЯ ПРИ ХИПЕРТОНИЦИТЕ С ЛЕВОКАМЕРНА ДИСФУНКЦИЯ.

Професор John B. Kostis, председател, (Department of Medicine, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey, USA)

При извършването на избора на антихипертензивен препарат, трябва да бъдат оценени пет различни възможности за въздействие:

-Въздействие върху сърдечно-съдовите рискови фактори (напр. възлехидратен и липиден метаболизъм)

-Въздействие върху сърдечно-съдовите патофизиологични фактори (напр. артериален комплайнс и протеинурия)

-Въздействие върху структурните промени, свързани с хипертонията (напр. левокамерна хипертрофия)

-въздействие върху клиничните инциденти като инсулт, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, бъбречно заболяване, смърт -индексът цена/ефективност на лечението

Ако изборът на медикамент е базиран само на способността му да понижава кръвното налягане, левокамерната хипертрофия или степента на протеинурия, всяко от които представлява първоначално крайно събитие за сърдечносъдово заболяване, д-р Kostis заяви: "Ние няма да спазим напълно обещанието към нашите пациенти за намаляване на клиничните събития". Във връзка с това той допълни: "ACE инхибиторите трябва да бъдат считани за средство на избор за намаляване на крайните клинични събития при хипертониците с левокамерна дисфункция". При анализ на подгрупа хипертоници с левокамерна дисфункция, включени в проучването SOLVD, беше установено, че използването на Еналаприл намалява смъртността с 18% ($P=0,033$), исхемичните инциденти с 24% ($P<0,01$) и хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност с 37% ($P<0,001$). Сравнението е с плацебо.

Освен че има добро кардиопротективно действие при хипертониците с левокамерна дисфункция, д-р Kostis посочи, че Еналаприл представлява терапевтичен избор с добър индекс цена/ефективност. Той изчисли, че нетната полза от лечението на 100 пациенти с Еналаприл в доза 10 мг два пъти дневно в продължение приблизително на 40 месеца, е предотвратяването на 32 хоспитализации.

Намалението на нуждата от хоспитализации, благодарение на лечението с Еналаприл, е довело до нетни спестявания от 1,656 USD на пациент за периода на проучването от 40 месеца. Когато тези спестявания се екстраполират за времето на живот на пациентите, спестените средства, в резултат на проведеното лечение с Еналаприл в рамките на проучването SOLVD, са достигнали сумата от 1 344 USD.

ACE инхибиторите биха могли да удължат живота на пациентите с артериална хипертония и да имат протективно действие по отношение на развитието на злокачествени заболявания

НАМАЛЕНИЕ НА РЕЛАТИВНИЯ РИСК ЗА СМЪРТ ОТ ОБЩИ ПРИЧИНИ БЕШЕ УСТАНОВЕНО ПРЕДИ ВСИЧКО ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ ЛЕКУВАНИ С ACE ИНХИБИТОРИ

Освен техните добре известни антихипертензивни и кардиопротективни свойства, ACE инхибиторите е възможно да имат протективно действие по отношение на смъртността от общи причини и злокачествените заболявания,

обясни д-р Gordon T. McInnes (University Department of Medicine and Therapeutics, Western Infirmary, Glasgow, UK). Това заключение беше основано на обзора на ретроспективните данни за пациентите, посещавали Клиниката по артериално налягане в Глазгоу, където са запазени компютърните файлове на повече от 11 000 пациенти. Той заяви, че тези данни дават възможност да се изчисли релативния риск за развитие на рак и сърдечно-съдово заболяване на пациентите, които са били наблюдавани в клиниката и същият да бъде сравнен с този на външни контролни популации - 2,7 милиона в западната част на Шотландия, 0,8 милиона в Глазгоу и 15 411 души в Ренфрю и Пейсли.

Д-р McInnes каза, че релативният риск за смърт от общи причини сред пациентите в клиниката, в сравнение с този при контролните групи, е бил висок (2,0) от 1968 до 1980 година, но след това постепенно е намалял в следващите 16 години до 1,31. Д-р McInnes обясни, че причините за това намаление на релативния риск се изучават интензивно напоследък, но намалението на смъртността поради причини от общ характер може частично да бъде обяснено с въвеждането на ACE инхибиторите през 1980 година.

Д-р McInnes подчерта, че за времето от 01.01.1980 г. до 31.12.1995 г. антихипертензивни медикаменти са били изписани на общо 5207 пациенти. Данни от проследяване за време от 3 години има за повече от 50% от тях. За това време ACE инхибиторите са били предписани на общо 1559 хипертоници. За момента медикаментът Еналаприл е представлявал най-големият брой лечебни пациент-години.

Релативният риск за смърт поради общи причини, адаптиран за възраст, пол, време (години) на наблюдение и тютюнопушене, при пациентите, на които е бил изписан ACE инхибитор, е бил по-нисък от този, при пациентите на които никога не е бил изписан ACE инхибитор (съответно 1,01 срещу 1,39). Практически смъртността поради причини от общ характер при лекуваните с ACE инхибитори, беше намалена до ниво, което може да се сравнява с това при контролните популации. Д-р McInnes каза, че намалението на смъртността, поради причини от общ характер, е главно при лекуваните с ACE инхибитори пациенти. Подобно нещо не е наблюдавано при извършването на сравнение с групите, на които не е било или е било изписано лечение с калциеви антагонисти, бета-блокери или диуретици.

Д-р McInnes каза, "Намалението в развитието на сърдечносъдови заболявания и злокачествени заболявания (рак) е допринесло най-много за намалението на смъртността, поради причини от общ характер". Сравнението с контролно-

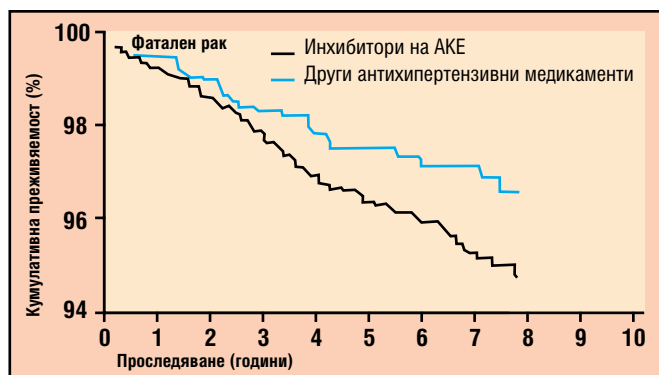
то население в Западна Шотландия показва, че релативния риск за развитие на инцидентно или на фатално ракови заболяване при пациентите, които са получавали ACE инхибиторите е бил съответно 0,72 и 0,65. Рискът за смърт от причини от общ характер (обща смъртност) е бил изключително нисък (0,56) при пациентите, които са получавали ACE инхибиторите в продължение на 3 или повече години. Намаление на релативния риск за инцидентно злокачествено образуване не е наблюдавано при пациентите, на които са били изписани антихипертензивни средства различни от ACE инхибиторите. Що се отнася до смъртта, причинена от рак, то пациентите, получавали ACE инхибиторите, са били с явно по-дълга преживяемост в сравнение с тези, които са получавали други медикаменти (фиг. 1)

Интересно е да се отбележи, че е бил необходим латентен период от приблизително 3-4 години, преди да може да се отчете ясно доловима разлика в кривите на пациентите, които са били лекувани с ACE инхибиторите и тези, които са били лекувани с други медикаменти. Д-р McInnes заяви: "Това е точно ситуацията, която бихме очаквали при медикаментозно влияние върху развитието на ракови заболяване".

Сравнението с контролните групи от западната част на Шотландия показва, че релативният риск от смърт, причинена от различни сърдечносъдови заболявания, е била по-ниска при пациентите, на които е била назначена терапия с ACE инхибиторите, за разлика от лекуваните с други различни антихипертензивни медикаменти (съответно 1,56 срещу 2,06).

Д-р McInnes заключи: "Данните от наблюденията в Глазгоу предполагат, че лечението с ACE инхибиторите може да удължат живота на пациентите с артериална хипертония". Освен това, тези медикаменти вероятно имат и други предимства - понижаване на риска за смърт от рак и сърдечносъдови заболявания. Все пак, д-р McInnes каза, че тези проучвания следва да се разглеждат преди всичко като пораждащи хипотези, а не като проверка на вече съществуваща хипотеза. Те налагат необходимостта от провеждане на още рандомизирани проучвания за използването на ACE инхибиторите при пациенти с артериална хипертония.

Данните от наблюденията в Глазгоу предполагат, че лечението с ACE инхибиторите може да удължи живота на пациентите с артериална хипертония". Освен това, тези медикаменти вероятно имат и други предимства - понижаване на риска за смърт от рак и сърдечносъдови заболявания.



Фигура 1: Карпан-Мейер анализ беше направен по отношение на фатално ракови заболяване сред пациентите на Клиниката по артериална хипертония в Глазгоу за период от 10 години, като са сравнявани получаваните ACE инхибитори с тези, които са получавали други антихипертензивни средства. Предимството е на страната на лекуваните с ACE инхибитори ($P=0,02$) след едно начално закъснение от около 3-4 години.

Бъдещо приложение на ACE инхибиторите

Д-р Jose Cervantes (Hospital Angeles del Pedegal, Mexico City, Mexico) отбеляза, че съществуващите данни са основание да се обсъжда използването на ACE инхибиторите в клиничната практика за лечение на ендотелната дисфункция, атеросклерозата, миокардната исхемия и също така за понижаване на риска от внезапна сърдечна смърт.

Ендотелната дисфункция е ранен патофизиологичен механизъм, който е в основата на клиничните прояви на сърдечносъдовите заболявания, вкл. исхемия, мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт. Тъканната ангиотонезинова система има централно място в регулирането на биологичните процеси, които са в основата на ендотелната дисфункция и развитието на сърдечносъдовите заболявания. ACE инхибиторите имат кардиопротективно и вазопротективно действие, не само поради понижението на ангиотонезин II, но и поради повишаването на медиаторите на вазодилатацията - брадикинин, азотен окис.

Няколко големи клинични проучвания показаха, че ACE инхибиторите оказват благоприятно въздействие върху пациентите с миокардна исхемия и левокамерна дисфункция. Проучванията SOLVD и SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) бяха сред първите, които доказаха, че продължителното лечение с ACE инхибиторите на пациенти с левокамерна дисфункция и прекаран миокарден инфаркт, намаляват риска от реинфаркт или други инциденти с исхемична генеза. Тези проучвания, също така показаха, че ACE инхибиторите намаляват риска от миокарден инфаркт и други

големи, исхемични, инциденти при по-широк спектър от пациенти с повишен риск и съхранена левокамерна функция. Д-р Cervantes заяви, че резултатите от проучванията QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial) и TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) също показват, че ACE инхибиторите може да подпомогнат възстановяването на ендотелната функция при пациентите с налична коронарна болест и нормална камерна функция. Той каза: "Ще бъде необходимо да се изчакат резултатите от няколко проведени в момента проучвания (напр. HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation; PEACE = Prevention of Events with ACE Inhibitors; ALLHAT), за да се направят заключенията относно възможността ACE инхибиторите да понижат смъртността при пациентите с атеросклеротична кардиомиопатия и запазена камерна функция".

ACE инхибиторите може в бъдеще да се използват в клиничната практика за понижаване на риска от внезапна сърдечна смърт при пациентите с прекаран миокарден инфаркт, отбеляза д-р Cervantes. Резултатите от скорошен метаанализ показваха, че ACE инхибиторите понижават риска от внезапна сърдечна смърт (релативен риск - 0,80). Този ефект е ключов елемент от спектъра на благоприятните въздействия на ACE инхибиторите по отношение на преживяемостта при пациенти с прекаран миокарден инфаркт. Той заяви, че ACE инхибиторите биха могли да понижат риска от внезапна сърдечна смърт чрез редица въздействия, в това число и върху процеса на камерно ремоделиране и върху фибринолитичната система.

Ролята на Еналаприл в сърдечносъдовата медицина - минало, настояще и бъдеще.

Еналаприл притежава забележителна "биография", която обхваща период от повече от 15 години. След признаването му в световен мащаб като средство за лечение на артериалната хипертония през 1984 година, клиничните и фармакологичните характеристики на Еналаприл са били обект на повече от 6050 публикации. Днес Еналаприл се използва за лечението на повече от 27 милиона пациенти по света. С помощта на доказателствен материал са установени следните благоприятни ефекти в процеса на лечението на сърдечносъдовите заболявания:

- контрол на кръвното налягане; лечение на сърдечната недостатъчност
- подобряване на преживяемостта при пациентите със сърдечна недостатъчност*
- забавяне на прогресирането на левокамерната дисфункция*
- намаляване на броя на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и нестабилна стено-

кардия*

-намаляване на смъртността; намаляване на броя на миокардните инфаркти*

*При пациенти с налична левокамерна дисфункция

Съгласно твърдението на д-р Bertram Pitt (фиг. 2): "При доказаните си благоприятен ефект и добре изградената терапевтична стратегия, Еналаприл е един от най-широко изследваните достъпни ACE инхибитори с документирани доказателства за кардиопротективно действие".

Изучаването на ACE инхибиторите продължава с бързи темпове като ударението е върху механизмите на действие. ACE инхибиторите притежават множество благоприятни действия, които са в основата на кардиопротекцията. Все пак, изследователите продължават да определят дали основните благоприятни въздействия по отношение на сърдечносъдовата система са резултат на блокирането на продукцията на ангиотензин, разграждането на кинините или даже на разпада на АсSKDP - молекула с мощно антипролиферативно действие.

Проучвания с ACE инхибитори

Основана на доказателствата кардиопротекция - дефиниция "Прилагането на базираната на доказателствата медицинска практика е причина лекарите да се доверяват в по-голяма степен на медикаментите и терапевтичните схеми, които имат най-добра клинична документация и са били апробирани върху най-голям брой пациенти". "Докаато болшинството от ACE инхибиторите са ефективни при понижаване на кръвното налягане, то за малко от тях съществува подробно документиран клиничен опит по отношение на намаляване на сърдечните инциденти при използването на таргетна доза". "При доказаните си благоприятен ефект и добре изградената терапевтична стратегия, Еналаприл е един от най-широко изследваните достъпни ACE инхибитори с документирани доказателства за кардиопротективно действие".

Bertram Pitt, MD

Фигура 2: Дефиниция на "кардиопротекция базирана на доказателствата". Със съгласието на Bertram Pitt, MD

Тази публикация се представя с професионално съдействие на Merck & Co., Inc. Позициите, цитирани в нея представляват независимото мнение и опит на говорителите и не е задължително да се покриват с позицията на Merck & Co., Inc. или близките до тях структури. Всеки един от споменатите в тази публикация продукти, следва да се прилага съобразно указанията за изписване, съставени от производителя.

MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.*Търговско представителство - София, бул. "Евлоги Георгиев" 51, София 1000тел.: (02) 963 1076, 963 2789факс: (02) 963 1174*Филиал на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N. J., U.S.A.

© Copyright на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N. J., U.S.A.1999. Всички права запазени. Отпечатано в България.