

# Enalapril u Hydrochlorothiazide при есенциална хипертония

Изборът на подходящо терапевтично средство за лечение на умерена артериална хипертония при еквивалентна ефикасност на отделните медикаменти се определя до голяма степен от абсолютните и относителните контраиндикации. Така например бета-блокери са противопоказани при бронхоспазм, но са показани при тахикардия. Метаболитните отклонения при пациентите със захарен диабет обуславя предпочитането на ACE-инхибиторите вместо тиазидните диуретици.

Дългосрочната поносимост на даден медикамент може да се повлияе от проявата на странични действия или биохимични отклонения, причинени от специфичните фармакокинетични и фармакодинамични особености на медикамента. В това отношение широкото приложение на ACE-инхибиторите в практиката се обуславя от доказаната им ефикасност, съчетана с малобройни контраиндикации и изключително благоприятен профил на безопасност. Самостоятелното приложение на ACE-инхибиторите при неселектирани пациенти с артериална хипертония води до понижаване на кръвното налягане до прицелните стойности при едва 50 % от тях, което е причина за включване на втори медикамент към терапията. В настоящия обзор са обобщени наличните данни и доказателства за ефикасността и безопасността на комбинацията Enalapril u Hydrochlorothiazide (HCTZ).

## Предпоставки за прилагане на комбинирана терапия

Целта на комбинираната терапия е потенциране на терапевтичната ефективност при минимизиране на страничните ефекти. От фармакодинамична гледна точка терапевтичните комбинации са съставени от два или повече агониста, повлияващи различни етапи от патогенезата на заболяването, или от агонисти и антагонисти, неутрализиращи характерните за всеки един от препаратите негативни въздействия по отношение на ефективност и/или поносимост. Смесиеният тип комбинация обединява препарати, проявяващи се като агонисти или антагонисти по отношение на някои от механизмите на действие на медикаментите.

Класически пример за антихипертензивна ком-

бинация от последния тип е съчетаването на бета-блокери с дихидропиридинов калциев антагонист. И двата медикамента в тази комбинация имат адитивен ефект по отношение на контрола на кръвното налягане. Действието на бета-блокери потиска проявата на страничните действия на калциевия антагонист (напр. тахикардия, главоболие, "флаш"), а калциевият антагонист до голяма степен неутрализира брадикардния ефект на бета-блокери.

Комбинирането на ACE-инхибитор с диуретик оказва адитивен ефект по отношение на контрола на кръвното налягане при взаимно антагонистично потискане на страничните ефекти.

## Enalapril/Hydrochlorothiazide като агонистична комбинация

Лечението с диуретици е свързано с ексцесивна натрийуреза, която активира ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Повишената плазмена концентрация на ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция, увеличаване на алдостероновата секреция, която причинява задръжка на натрий. Тези промени стимулират центъра на жаждата и секрецията на антидиуретичен хормон (АДХ), който понижава диурезата.

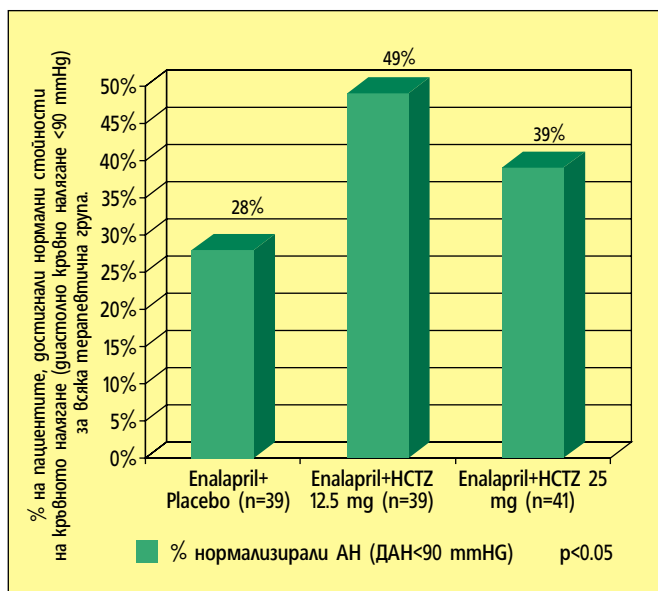
Активирането на механизмите, потискащи натрийурезата и диурезата, е основна причина за ограничаване на ефективността на диуретиците. При прилагането на комбинацията Enalapril/Hydrochlorothiazide стимулирането на РААС се потиска от Enalapril, което дава възможност за пълна изява на антихипертензивния ефект на диуретика. Добавянето на диуретик към терапията на пациенти, повлияващи се частично от Enalapril, предизвиква отделяне на натрий и вода. Този процес не е обект на хормонална контрарегулация, тъй като РААС е блокирана.

Високата ефективност на тази комбинация в сравнение с други комбинации от два медикамента е била доказана в няколко проучвания, като при 90% от лекуваните пациенти е било постигнато нормализиране на кръвното налягане. Нейното мощно антихипертензивно действие позволява понижаване на дозите и ограничаване на необходимостта от включване на допъл-

нителни медикаменти за контрол на тежката по степен артериална хипертония.

Установяването на оптималната доза на диуретика, прилаган в комбинация с АСЕ-инхибитор, се основава на факта, че кривата доза-отговор при диуретиците достига плато при ниски дози. Това бе доказано от Dahlhof и съпр. 200 пациенти след 2-седмичен период на "очистване" са били подложени на терапия с Enalapril в доза 20 mg/дн. 134-мата пациенти, неповлияли се от лечението, били рандомизирани в двойно слъпо, с три групи, паралелно клинично проучване към прием на допълнителен медикамент към стандартното лечение с Enalapril 20 mg/дн. Допълнителната терапия била следната – плацебо, HCTZ 12,5 mg, HCTZ 25 mg/дн. Периодът на наблюдение бил 4 седмици. Резултатите от проучването са представени на фиг. 1. Комбинацията на Enalapril и с двете дози диуретик се оказала сигнификантно по-ефективна от комбинирането на Enalapril с плацебо. При това двете дози на диуретика били с еквивалентна ефикасност. Тези изводи доказват стабилното състояние, което достига кривата доза/ефект на диуретиците при комбинирането им с АСЕ-инхибитори.

По-късно две големи открити клинични проучвания потвърждават тези резултати. В първото от тях 183 пациенти с есенциална хипертония (диастолно кръвно налягане 95-115 mm Hg) след 2-седмичен период на изчистване били подложени на лечение с Enalapril с титриране на дозата от 10 mg до 20 mg/дн. При липса на повлияване от терапията (диастолно кръвно налягане в легнало положение >90 mmHg) бил добавен HCTZ в доза 12,5 mg/дн. при възможност за удвояване на дозата при отсъствие на ефект върху кръвното налягане след двуседмичен период.



Фиг. 1. Най-добър антихипертензивен адитивен ефект има добавянето на 12.5 mg HCTZ

При близо 93 % от пациентите на терапия с АСЕ-инхибитор, самостоятелно или в комбинация с диуретик, след 12 седмици било установено сигнификантно понижение на кръвното налягане. Добавянето на Hydrochlorothiazide към терапията с АСЕ-инхибитор осигурило постигане на желаните стойности на кръвното налягане при 20 % повече пациенти в сравнение с пациентите на монотерапия с Enalapril.

Второто проучване било проведено със 147 пациенти на възраст < 70 години с лека до умерена по степен артериална хипертония (диастолно кръвно налягане в легнало положение 100-120 mm Hg при прием на плацебо). Пациентите приемали Enalapril по схемата от предишния опит, като при липса на ефект бил добавян HCTZ 12,5 mg. При незадоволителен отговор дозите на двата препарата били удвоявани, а титрирането на медикаментите се осъществявало през интервал от 2 седмици.

След 6-седмично лечение с Enalapril 81 пациенти (55% от групата) преминали на комбинирана терапия. С нейна помощ било постигнато нормализиране на кръвното налягане при 60 от тях (диастолно кръвно налягане в легнало положение < 90 mm Hg). В края на проучването желаните таргетни стойности на кръвното налягане били постигнати при 86% от всички пациенти на лечение с Enalapril, самостоятелно или в комбинация с малка доза диуретик.

Комбинираната терапия от Enalapril с ниска доза на диуретик понижава кръвното налягане посредством намаление на периферното съпротивление, без повлияване на сърдечния дебит и сърдечната честота в покой и по време на натоварване. Това редуцира и кислородната консумация от миокарда. Провежданото лечение не причинява промяна и в регионалния кръвоток. В това отношение заслужава да се отбележи благоприятният ефект на комбинираната терапия върху бъбречната функция. Прилагането на тиазидни диуретици влошава бъбречната функция, особено при възрастни пациенти. За разлика от това употребата на Enalapril не променя или подобрява бъбречната функция при пациентите с неусложнена есенциална артериална хипертония. Трябва да се има предвид обаче, че терапията с АСЕ-инхибитори предизвиква сигнификантна хемодинамична редукция на билатералния ренален кръвоток при пациентите с билатерална стеноза на бъбречните артерии. При пациенти с нормална бъбречна функция комбинацията Enalapril/HCTZ нормализира кръвното налягане без да причинява промени в бъбречната хемодинамика. Нещо повече – при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 30 до 80 mL/min) продължителното лечение с комбинацията Enalapril/HCTZ подобрява бъбречната

	Пациенти с нормална бъбречна функция		Пациенти с лека до умерена по степен бъбречна недостатъчност, CrCl 30-80 mL/min	
	Плацебо	Enalapril/HCTZ 3 години	Плацебо	Enalapril/HCTZ 3 години
Кръвно налягане(mmHg)	158±15/ 105±54	129±21/81±2*	154±12/104±4	126±19/84±6*
Скорост на глом. филтр. (mL/min)	111±17	106±26	60±14	80±20*
Ефект. бър. плазмен ток (mL/min)	402±85	388±65	256±72	376±81*

Табл. 1. Ефект на комбинацията Enalapril/HCTZ при пациенти с нормална и намалена бъбречна функция. CrCl = креатининов клирънс; \*P<0,01 vs. плацебо

функция вероятно поради обратно развитие на функционалните промени (табл. 1).

## Enalapril/Hydrochlorothiazide – антагонистично взаимодействие

Лечението с тиазидни диуретици може да провокира развитието или обострянето на редица метаболитни нарушения. Тези промени възпрепятстват осъществяването на сърдечно-съдова протекция при пациентите с артериална хипертония. Метаболитните отклонения са в линейна зависимост от концентрацията на медикамента и са минимални при ниски дози. Чрез добавянето на ACE-инхибитор към ниска доза диуретик се постига адекватен контрол на кръвното налягане и практически се неутрализират дозозависимите странични метаболитни ефекти на диуретиците.

От особено значение е влиянието на комбинацията Enalapril с HCTZ върху концентрацията на калий и магнезий (основните електролити, регулиращи сърдечния ритъм). Въпреки че ролята на тези електролити в генезата на ритъмните нарушения не е дефинитивно доказана, съществуват достатъчно данни, че при индивиди, предразположени към развитие на ритъмни нарушения (например пациенти с исхемична болест) хипокалиемията увеличава риска от аритмии. Нормализирането на концентрацията на калия намалява честотата на подобни епизоди.

Магнезият е ко-фактор за активирането на Na/K-АТФ-аза. Добавянето му към стандартната калийзаместваща терапия значително редуцира риска от възникване на камерни ритъмни нарушения при пациенти на терапия с тиазидни диуретици (фиг. 2).

Тези факти обуславят предпочитанието към лечение, което не повлиява отрицателно електролитния баланс.

Приложението на тиазидни диуретици при

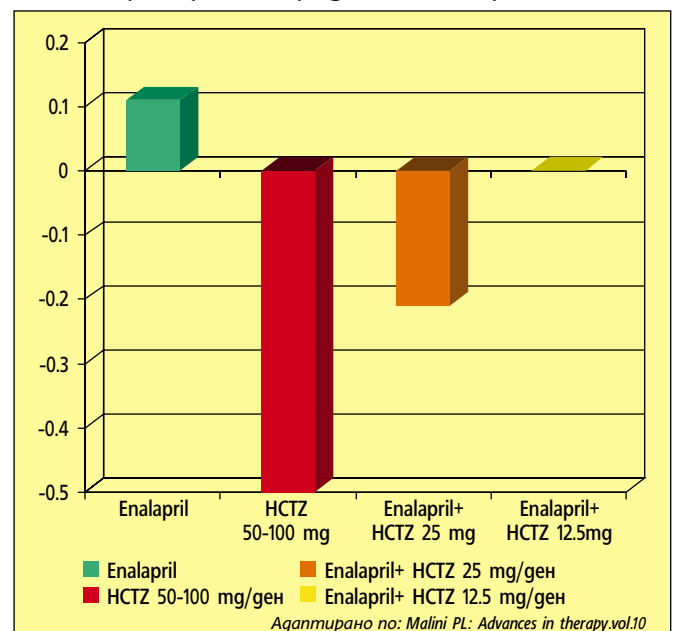
<b>Atenolol</b>	6.0 ± 0.33 mol/клетка
<b>Enalapril</b>	5.9 ± 0.30 mol/клетка
<b>Тиазиду</b>	5.1 ± 0.26 mol/клетка
<b>Enalapril + Тиазиду</b>	5.7 ± 0.18 mol/клетка
P < 0.05 срещу останалите групи	
Адаптирано по: Malini PL: Advances in therapy. vol. 10	

Фиг. 2. Ефект на антихипертензивните медикаменти върху вътреклетъчния магнезий.

чинява дозозависима загуба на калий, наблюдавана дори при доза 25 мг дневно. Понижавайки нивото на алдостерона, Enalapril минимизира загубата на калий, индуцирана от прилагания диуретик. Установено е, че хипокалиемията се компенсира напълно при достигане на дневна доза на ACE-инхибитора от 20 мг дневно в комбинация с HCTZ 12,5 mg (фиг. 3).

Антихипертензивното лечение е свързано с повишаване на концентрацията на пикочната киселина, която инцидентно може да достигне стойности, свързани с клинична изява на хиперурикемията (над 10 mg/dL). Въпреки че концентрацията на пикочната киселина при хипертониците най-често е с гранични стойности, използването на Enalapril ограничава повишението ѝ при терапия с тиазидни диуретици. По тази причина комбинацията Enalapril и HCTZ е за предпочитане при пациентите с артериална хипертония, които се нуждаят от комбинирано лечение и са с повишен риск от сигнификантна хиперурикемия, каквито са например възрастните пациенти.

Също толкова важни са промените в липидния профил и в глюкозния толеранс, предизвикани от лечението с диуретици. Те налагат стриктно контролиране поради неблагоприятната си



Фиг. 3. Enalapril и HCTZ и комбинациите им - влияние върху серумния калий

Метаболитни параметри	Плацебо	Enalapril/ HCTZ, 10 седмица
Глюкоза, mg/dL	94.1 ± 10	94.5 ± 11.3
Триглицериди, mg/dL	132 ± 62	137 ± 66
Холестерол, mg/dL	206 ± 39	199 ± 39
Азот/остатъчен/, mg/dL	37.6 ± 29	35.4 ± 14
Креатинин, mg/dL	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.2
Пикочна киселина, mg/dL	4.9 ± 1.2	5.2 ± 1.5
Натрий, mEq/L	141 ± 6	141 ± 7
Калий, mEq/L	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.5

Табл. 2. Enalapril и ниска доза Hydrochlorothiazide (HCTZ) – ефект върху някои метаболитни параметри.

дългосрочна прогноза. При мащабно популационно проучване, било установено, че метаболитният профил на нелекуваните хипертоници е по-лош от този на нормотензивни лица. Така например честотата на хиперхолестеролемията е сигнификантно по-голяма при нелекуваните хипертоници. Нещо повече, пациентите, които провеждат хронична антихипертензивна терапия, са не само с повишен общ холестерол, но и със сигнификантно снижение на HDL-ХОЛ. Освен това при няколко проучвания е установено, че хипертонията е свързана с понижена на инсулиновата чувствителност.

Диуретиците обострят нарушенията в липидния профил при пациентите с артериална хипертония – дозозависимо се повишават общият холестерол и триглицеридите, а намалява концентрацията на HDL-ХОЛ. Тези промени се развиват от няколко седмици до няколко месеца след началото на терапията и персистират при продължително лечение. Широкото приложение на диуретиците като средства на първи избор за контрол на кръвното налягане обяснява наблюдаваните в посоченото по-горе проучване неблагоприятни промени в липидния профил при пациенти с хипертония, лекувани с диуретици.

Продължителното лечение с диуретик индуцира понижено на инсулиновата чувствителност, а последващото снижение на глюкозния толеранс е една от причините за възникване на нарушения в липидния профил.

Предполага се, че индуцираните от прилагането на диуретици промени в липидния и глюкозния метаболизъм могат да компрометират благоприятния ефект от редуцията на риска, постигната чрез понижаване на кръвното налягане. Дългосрочната прогноза при хипертониците се определя не само от понижението на кръвното налягане, а и от избора на подходяща

	Enalapril/HCTZ Прекъсване на лечението
Замаяност	0,7%
Главоболие	0,4%
Умора	0,8%
Кашлица	0,4%
Мускулни крампи	0,2%
Гадене	0,4%
Астения	0,3%
Ортостатизъм	<0,1%
Импотентност	0,5%
Диария	<0,1%

Табл. 3. Относителен дял (%) на пациентите (n = 1580) в контролирани проучвания, които съобщават за изява на странични ефекти.

антихипертензивна терапия.

Лечението с АСЕ-инхибитори в повечето случаи не предизвиква метаболитни нарушения и може да доведе до повишаване на чувствителността към инсулин, респективно подобряване на глюкозния толеранс. Взаимно балансиращите се ефекти на АСЕ-инхибиторите и HCTZ върху инсулиновата чувствителност обяснява липсата на вариации в липидния и глюкозния профил при едновременно прилагане на Enalapril и HCTZ (табл. 2). Ето защо комбинираната терапия с Enalapril и HCTZ не причиняват негативни метаболитни ефекти и осигурява сърдечно-съдова протекция.

### Индивидуална поносимост

Описаните в контролирани клинични проучвания странични ефекти не се различават от наблюдаваните при самостоятелно използване на съставните медикаменти от комбинацията. Не са известни допълнителни странични действия, които могат да бъдат свързани с комбинацията сама по себе си. От данните в табл. 3 се вижда, че броят на прекъснатите лечения пациенти е минимален.

В заключение може да се обобщи, че в сравнение с другите двукомпонентни комбинации, по-високата антихипертензивна ефикасност на комбинацията Enalapril/ниска доза тиазид не е свързана с по-висока честота на субективно изяви странични ефекти или на обективни промени в метаболитния статус. Ето защо тази комбинация е показана за лечението на пациенти с артериална хипертония с или без други рискови фактори.

По проф. P.L.Malini,

Институт по клинична фармакология, Болоня, Италия

Реферирал: г-р Александър Апостолов