

Pārdomas par antihipertensīvās terapijas nozīmi un iespējamām kombinācijām

Oskars Kalējs,

Dr.med., RSU profesors, RSU Iekšējā slimību katedra, Latvijas Kardioloģijas centrs

Īsumā

Raksta uzdevums nav pārskatīt un jau nez kuro reizi pārskatīt dažādās hipertensijas ārstēšanā izmantojamās kombinācijas, diskutēt par to, par ko jau sen izdiskutēts, proti – vai arteriālās hipertensijas ārstēšanā pietiek ar vienu medikamentu vai diviem, vai varbūt trijiem, vai ar devu paaugstināšanu vien ir gana, bet palūkoties citādi – kāpēc tieši šādas un ne citādas kombinācijas? Un, ja ir iespējamas citas kombinācijas, kāpēc to nav vai tās lietojam maz... Līdzīgas domas padu vairākus gadus iepriekš... Šīs tas pasaulē mainījies, bet arteriālās hipertensijas tēmas aktualitāte joprojām palikusi.

Jau 20. gadsimta pirmajā pusē tika konstatēta saistība starp paaugstinātu arteriālo asinsspiedienu (AAS) un paaugstinātu pacientu mirstību. Tomēr vēl 40. un 50. gados valdīja uzskats, ka paaugstināta AAS pazemina ir kaitīga, jo pasliktina vitāli svarīgu orgānu perfūziju un tādējādi paaugstina kardiovaskulāro slimību risku. Pirmie raksti, kuros apliecināta nepieciešamība samazināt un regulēt paaugstināto AAS, parādījās ap 1950. gadu.

Kāpēc šāds ievads? Pirmkārt – arteriālās hipertensijas ārstēšanas un adekvātas un stabilas ārstēšanas nozīmība bija aktuāla jau pietiekami sen. Otrkārt – daudz kas jaunais nereti ir ļoti aizmirsts vecais. Atkal jāatgādina Konfūcija sacītais: "Ja vēlies paraudzīties nākotnē, vispirms apgūsti pagājušo." Gan diētas, gan vārāmā sāls lietošanas ierobežojumi, par ko vairāk sāka runāt ar rakstīt 20. gadsimta otrajā pusē, mūsdienās ir vieni no terapijas stūrakmeņiem, savukārt rezistentas hipertensijas ārstēšanā ar panākumiem tiek lietotas invazīvas metodes – piemēram, nieru denervācija, kas ir un tiek veikta arī Latvijas Kardioloģijas centrā.

Svarīgs jautājums hipertensijas sakarā ir par jēdzieniem **optimāla farmakoterapija** un **adekvāta arteriālā asinsspiediena kontrole**.

Un šeit jau nonākam pie iespējamās diskusijas par to, kāpēc hipertensijas ārstēšanā lietojam tieši šādas un ne citādas kombinācijas? Jo īpaši, ja uz šo procesu paraugas stratēģiski.

Galvenie un joprojām aktuālie jautājumi:

- Vai sākt ārstēšanu ar monoterapiju vai uzreiz ar kombinētu terapiju (divu vai pat trīs zāļu kombināciju)?

- Un kāpēc tieši ar šādiem un nevis citiem medikamentiem?

Kā jau pierasts, atbildi varam meklēt vadlīnijās un liela apjoma metaanalīzēs. 2009. gadā *Journal of Hypertension* publicētajās **Eiropas hipertensijas ārstēšanas vadlīnijās** [7] ir sniegta gana konkrēta atbilde:

- lielākajai daļai hipertensijas pacientu efektīva arteriālā spiediena kontrole ir sasniedzama ar vismaz divu antihipertensīvo medikamentu kombināciju;
- ja vien iespējams, izmantojamas fiksētās devas (jeb viena tablete), kas būtiski ietekmē līdzestību un medikamenta lietošanas regularitāti;
- divu antihipertensīvo līdzekļu kombināciju var izmantot kā sākotnēju ārstēšanas taktiku, jo īpaši pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku, kuriem agrīna AAS kontrole ir jo īpaši nepieciešama;
- līdzīgi kā 2007 ESH/ESC vadlīnijās, klīniskai lietošanai iespējamas vairākas medikamentu kombinācijas. Klīniskie pierādījumi apliecina efektīvāku ietekmi uz iznākumu, kombinējot diurētiskos līdzekļus ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem (AKEI) vai ar angiotensīna receptoru antagonistiem, vai ar kalcija antagonistiem. Pamatojoties uz lielā daļā klīnisko pētījumu konstatēto, priekšroka ir AKE inhibitoru/kalcija kanālu blokatoru (KKB) kombinācijai. Angiotensīna receptoru antagonistu/kalcija kanālu blokatoru kombinācija arī ir uzskatāma par pietiekami efektīvu, līdz ar to šīs abas tiek uzskatītas par prioritārām kombinācijām arteriālās hipertensijas ārstēšanā;

- lai gan ir atsevišķi pozitīvi rezultāti, β blokatoru/diurētisko līdzekļu kombinācija būtiski paaugstina diabēta risku, un no šīs kombinācijas lietošanas jāizvairās, izņemot atsevišķus klīniski pamatotus gadījumus;

- ne mazāk kā 15–20% hipertensīvo pacientu adekvātu AAS kontroli neizdodas sasniegt ar diviem antihipertensīviem līdzekļiem. Kā racionālākais risinājums tiek ieteikts pievienot renīna–angiotensīna sistēmu bloķējošu medikamentu, kalcija kanālu blokatoru vai diurētisko līdzekli adekvātā devā;

- jebkura citas klases medikamenta pievienošanai jābalstās uz ārstēšanas rekomendācijām un pierādījumiem. Nepamatotu farmakoterapeitisko līdzekļu pievienošana var izraisīt subjektīvas blaknes vai arī medikamenta blakus efektus, kas ne tikai nesniedz ārstniecības efektu, bet arī var izraisīt citu patoloģisku klīnisku stāvokļu pievienošanos;

- AKE inhibitoru un angiotensīna receptoru antagonistu kombināciju neiesaka kā standarta metodi sakarā ar potenciālo blakņu risku, kas ir augstāks nekā potenciālie ieguvumi. Kombināciju ir mērķtiecīgi lietot nefropātijas pacientiem sakarā ar nefroprotektīvo (antiproteinūrijas) efektu, kas apliecināts vairākos daudzcentru pētījumos.

It kā ar to varētu apskatu arī noslēgt. Ir gana rakstīts, ir gana publicēts, ir vadlīnijas, un punkts. Tomēr joprojām, sākot terapiju, ārstiem rodas jautājumi...

Tātad: vai monoterapija pret kombinētu terapiju vai tomēr tās ir līdzvērtīgas? Vai uzreiz vai pakāpeniski?

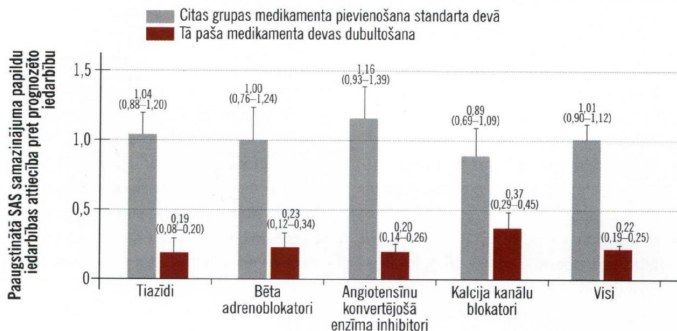
Vadlīnijas atbild konkrēti, taču... *American Journal of Medicine* 2009. gada marta numurā [8] publicēta 42 dažādu klīnisko pētījumu metaanalīze par kombinētās terapijas salīdzinājumu ar monoterapiju. Tajā uzsvērts:

- monoterapija ir sākotnējais standarts paaugstināta AAS samazināšanā, kur devas pakāpeniski paaugstina, līdz tiek sasniegt mērķa AAS rādītāji;

- medikamentu kombinācijām ir priekšroka augsta AAS ārstēšanā, jau to sākot;
- dažādu klašu medikamentu kombinācijas ir piecas reizes efektīvākas AAS pazemināšanā nekā monoterapijas devu paaugstināšana.

Salīdzinājumos minēti gan diurētiskie līdzekļi, gan β adrenoblokatori, gan angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI), gan kalcija kanālu blokatori. Visiem minētajiem medikamentiem metaanalīzē tika atzīmēts līdzvērtīgs klīniskais efekts uz arteriālā spiediena pazeminājumu, bet tai pašā laikā jebkurai no minētajām grupām, pievienojot citas klases medikamentu, AAS pazeminošais efekts būtiski pieaug. Vēl būtiskāk, ja paraugāmiem gan G. Mančas (G. Mancía) [7], gan M. Lova (M. Law) [8] publikācijās minētajos salīdzinājumos – monoterapijā lietotā medikamenta deva salīdzinājumā ar šā paša medikamenta devu kombinētajā terapijā tiek dubultota. 1. attēlā redzams, ka kombinētās terapijas efektivitāte ir pārliecinoši augstāka nekā monoterapijai. Tas attiecas uz visiem minētajiem medikamentiem.

1. attēls | Arteriālā asinsspiediena pazemināšana, izmantojot dažādu taktiku [adaptēts no 8]



Optimāla izvēle ir kombinētā terapija, kurā iespēju robežās būtu apvienoti vairāki medikamenti.

Kāpēc tieši šādu un nevis citu medikamentu kombinācija?

Vadlīnijas [7] kā izvēles kombināciju iesaka AKEI plus dihidropiridīnu klases KKB. Lo ar līdzautoriem [8] akcentē lipofilo AKEI lomu kardiovaskulārā riska samazināšanā.

Skaidrojums balstās uz AKEI un KKB mijietekmi un saistītajiem efektiem ne tikai uz AAS, bet arī uz endotēliju un nefroprotektīvajām īpašībām. Lipofilajiem AKEI ir raksturīga augstāka jutība audos, un tie vairāk sekmē bradikinīna pozitīvās izpausmes. Bradikinīna pozitīvos efektus kardiovaskulārajā prevencijā saista ar ietekmi uz endoteliālajām cilmes šūnām (ECS) un to aktivāciju.

- Bradikinīna efekti uz ECS lokalizēšanos un endotēlija stabilizāciju ir viens no pamatskaidrojumiem, kāpēc koronārās sirds slimības gadījumā AKEI ir pārāki par angiotensīna receptoru blokatoriem (ARB);
 - ECS jutīgums pret bradikinīnu (*B2R/BK signaling*) ir samazināts pacientiem ar KSS;
 - pazemināts jutīgums pret bradikinīnu izraisa samazinātu ECS piesaisti išēmijas/bojājuma vietai;
 - bradikinīna inducētā ECS migrācija ir būtiska endotēliālo cilmes šūnu lokalizācijai un endotēlija stabilizācijai. [10, 11]
- Ja jautājums attiecināms uz izvēli, tad kombinētās terapijas pamatā ir dažādu kļu medikamentu saistītie klīniskie efekti. Protams, neviens pat nedomā noliegt β adreno-blokatoru lomu pacientiem pēc miokarda infarkta, pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju, taču arteriālās hipertensijas pacientiem kā kombinētās farmakoterapijas etalons atbilstoši 2009. un 2013. gada vadlīnijām minami AKEI (priekšroka lipofilajiem AKEI) un KKB (priekšroka dihidropiridīniem).

Un tomēr nedaudz provokatīvs turpinājums. Zināmas klasiskās kombinācijas – perindopils + amlodipīns, lisinopils + amlodipīns, virknei ARB ir lielas kombinācijas ar amlodipīnu, un ir loģiski, ka te ir sava vieta telmisartānam, valsartānam, olmesartānam. Bet kaut kā nepelnīti aizmirsta (piemirsta?) ir kombinācija trandolapils + verapamils. Latvijā reģistrēti lisinopila/amlodipīna un perindopila/amlodipīna kombinētie preparāti un enalapila/lerkanidipīna kombinētie preparāti. Vārbut vēl kas? Kāpēc nav fosinopils + lerkanidipīns vai, pamatojoties uz HOPE megapētījuma datiem, nemanām tādu potenciāli efektīvu kombināciju kā ramiprils (lipofils AKE inhibitoris) + amlodipīns? Un kāpēc tikai amlodipīns, kāpēc maz zināmas kombinācijas ar lerkanidipīnu? Pilnīgi pamatoti varam domāt, ka šādas kombinācijas varētu būt gana efektīvas.

Piemēram, izdevumā *Drugs* 2007. gadā P. Heirs (*Hair PI et al.*) ziņoja par lerkanidipīna un enalapila kombinācijas efektivitāti arteriālās hipertensijas pacienti, kuriem netika sasniegts vēlamo efekts ar monoterapiju. Devu variācijas bija gan 10 mg/10 mg, gan 10 mg lerkanidipīna plus 20 mg enalapila. [12] Efekts bija pārāks nekā viena vai otra medikamenta farmakoterapija ar minimālām blaknēm. Var diskutēt par enalapila mērķtiecīgu lietošanu šādām pacientu grupām, ņemot vērā ierobežojumus šī AKEI darbības mehānismos, taču rezultāti bija visai pārliecinoši.

Ja ir iebildumi pret enalapilu un, manuprāt, jo bieži visai objektīvi un pamatoti, tad varam pārvērties uz citām iespējamām kombinācijām. Cvetkovičs un Ploskers (*Cvetković RS, Plosker GL*) ziņoja par ramipila un felodipīna kombināciju. [13] Zināms, ka felodipīns nav pašas jaunākās paaudzes KKB, vienlaikus gana efektīvs, bet ramiprils kopā HOPE pētījuma un tā apakšpētījumu laikā ir viens no izcilākajiem lipofilajiem AKEI. Arī sasniegts pozitīvs rezultāts. Protams, atkal varam diskutēt, ka HOPE dati par pacientu ārstēšanas līmeni atšķiras no jaunākajiem kombinētās antihipertensīvās terapijas pētījumu datiem (mazāk pacientu tika ārstēti ar optimālu augsta riska uz pierādījumiem balstītu farmakoterapiju – statīni, antiagreganti, HOPE laikā vēl nebija tādi sasniegumi invazīvā kardioloģijā, maz datu vai pat nekādu nebija par sirds resinhronizācijas terapijas ierīču (CRT) un CRT defibrilatoru efektivitāti), taču... efekts tika sasniegts.

Visai loģiski rodas jautājums – kāpēc netiek kombinēti ramiprils ar amlodipīnu un, ja šādas kombinācijas praksē eksistē (un eksistē!), tad kādi ir rezultāti? J. Tomčāni (*János Tomcsanyi*) 2013. gada publikācijā analizē pētījuma RAMONA (*Monitoring the anti-hypertensive efficacy of combined ramipril and amlodipine treatment and related non-interventional data collection – RAMONA study*) datus [14]. 9169 pacientu datu analīze (visnotaļ reprezentatīvi dati) ar vidēji 9,8

gadu ilgu arteriālās hipertensijas analīzi ļāva secināt, ka dažādas devu kombinācijas, tās lietojot ar devu titrēšanas metodi (5/5, 5/10, 10/5, 10/10 ramiprils/amlodipīns), bija pietiekami efektīvas arteriālā spiediena stabilizācijā un mērķa spiediena sasniegšanā bez būtiskām blaknēm. Pacientu kopējais risks līmenis bija visai augsts – 33,6% tika konstatēti mērķa orgānu bojājumi, 21,8% pierādīta kreisā kambara hipertrofija. Interesanti, ka tikai 31% pacientu lietoja 10 mg ramipila devu, kas sevi apliecināja HOPE datus. To skaidro ar zināmu medikāļu konservatīvā, taču kā pārsteigums bija sirdsdarbības frekvences samazinājums vidēji par 5,5 sitieniem minūtē. Šai medikamentu kombinācijai nav tiešu negatīvo hronotropo efektu, taču atbilstoši skaidrojama ar simpātiskās sistēmas samazinājumu kā arteriālā spiediena samazinājuma izpausmi. Kā lai neatceras palielinātas frekvences negatīvo ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu? Tātad – stabilizējot arteriālo spiedienu, ieguvums nav tikai cipari!

2008. gadā Brazīlijas pētnieku grupa publicēja datus par ATAR (*The Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril*) pētījumu [15]. Ramipila kombinācija ar amlodipīnu sākas no devu titrēšanas 2,5/2,5 un uz augšu. Rezultāti samērojami ar RAMONA datiem. Var diskutēt, ka Brazīlijas etniskais sastāvs tomēr atšķiras no Eiropas populācijas, taču ATAR pacientu bāzes dati liecina par smagāku hipertensijas norisi.

Tātad AKEI un kalcija kanālu blokatoru kombinācijās ir visai plaša variāciju iespējamība. Un, lai arī medikamenti pieder vienai farmakoloģiskajai klasei un nereti arī paaudzei (ģenerācijai), mēs ļoti labi zinām vēl no tiem laikiem, kad augstskolā apgūvām 5 dažādas ķīmijas, ka katrai molekulai var būt un ir savas īpatnības. Tā vai citādi – lipofilo AKEI kombinācijām ar kalcija kanālu blokatoriem ir visai plaša spektra iespējas un klīniskās perspektīvas.

Bet par iespējamo kombināciju *pro* un *ari contra* – kādā citā izdevumā.

Literatūra

1. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948;4, 545-577.
2. Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension. *Am J Med* 1948;4, 744-59.
3. Freis ED, Wilkins RW. The effects of pentagline in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;64, 455-458.
4. Wilkins RW. New drug therapies in arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1952;37, 1144-1155.
5. Wilkins RW, Judson WE. The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med* 1953;248, 48-53.
6. Chobanian AV. The Hypertension Paradox - More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. *N Engl J Med* 2009;361:878-887.
7. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Marcia G. et al. *Journal of Hypertension* 2009, 27, 2121-2158.
8. Wald D. S., Law M., J. K. Morris, J. P. Bestwick, N. J. Wald. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American Journal of Medicine*, vol. 122, no. 3, pp. 290-300, 2009.
9. Gupta et al. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents A Meta-Analysis. *Hypertension*, 2010, 55, 399-407.
10. Kränkel N et al. Role of kinin B2 receptor signaling in the recruitment of circulating progenitor cells with neovascularization potential. *Circulation Res*. 2008, 103, 1335-1343.
11. Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with vascular disease. *Eur Heart J*, 2009, 30, 1307-1309.
12. Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs*. 2007;67(1):95-106; discussion 107-8.
13. Cvetković RS, Plosker GL. Ramipril/felodipine extended-release fixed-dose combination: a review of its use in the management of essential hypertension. *Drugs*. 2005;65(13):1851-68.
14. Tomcsanyi J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának Monitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17(1):1-8.
15. Roberto Dischinger Miranda, Decio Mion, Jr, Jofio Carlos Rocha et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: The assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clinical Therapeutics*, 2008/Volume 30, Number 9, 1618 - 1628.