

VISOK PROCENAT RESPONDERA NA ACEI KAO ZNAČAJAN FAKTOR USPEŠNOSTI U LEČENJU HIPERTENZIJE

HIGH PERCENTAGE OF RESPONDERS TO ACEI AS A SIGNIFICANT SUCCESS FACTOR IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Ivana Nedeljković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Ivana Nedeljković

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Višegradska 26, Beograd, Srbija

ivannanedeljkovic@yahoo.com

Sažetak

Povišen krvni pritisak (KP) je vodeći uzrok prevremene smrti, sa oko 10 miliona smrti i preko 200 miliona nesposobnosti prema godinama života. Uprkos lečenju, ova nesposobnost porasla je na 40% populacije osoba sa hipertenzijom (HTN). Nove preporuke za lečenje HTN insistiraju na značaju poboljšanja kontrole KP gde je za većinu pacijenata najbolja opcija primena jednog ili dva leka uz jednostavan algoritam po kome se terapija započinje inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) kombinovano sa blokatorima kalcijumskih kanala (BKK) i/ili diuretikom. Mi smo analizirali značaj dobrog odgovora na lečenje HTN, sa fokusom na primenu cilazaprila kao efikasnog, dugodelujućeg ACEI. Primenjen u svim hipertenzivnim grupama, kao i u specijalnim podgrupama pacijenata kao što su starije osobe sa poremećenom bubrežnom funkcijom, srčanom insuficijencijom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, cilazapril je pokazao efikasnost u jednoj dozi i dobru tolerabilnost kao monoterapija, ali i u kombinaciji sa hidrohlorotiazidom. Titriranje doze i dodatak diuretika dovodi do optimizacije kontrole KP i obezbeđuje visok stepen

respondera, čime se direktno smanjuje rizik od neželjenih kardiovaskularnih (KV) događaja.

Ključne reči: hipertenzija, responderi, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, cilazapril, faktori rizika za KV događaje

Povišen krvni pritisak (KP) je vodeći uzrok prevremene smrti, sa oko 10 miliona smrti i preko 200 miliona nesposobnosti prema godinama života. Uprkos lečenju, trajne posledice i nesposobnost beleže se kod 40% populacije pacijenata sa HTN. Procenjeno je da skoro 46% odraslih osoba sa HTN nije svesno svoje bolesti, da je manje od polovine obolelih od HTN (42%) dijagnostikovano i lečeno. Smatra se da sistolni krvni pritisak (SKP) ≥ 140 mmHg učestvuje u mortalitetu sa 70%, i da je bolji prediktor smrti posle 50. godine života, dok je dijastolni krvni pritisak (DKP) nosilac povećanog KV rizika kod osoba mlađih od 50 godina. Stalna povezanost KP i neželjenih događaja postoji u svim starosnim i etničkim grupama¹⁻³. Ovi procenti upravo ukazuju na značaj lečenja HTN i, samim tim, prevencije komplikacija^{1,2}.

Definicija hipertenzije i pristup lečenju

Hipertenzija je definisana postojanjem SKP ≥ 140 mmHg i/ili DKP ≥ 90 mmHg u ordinaciji¹. Definicija HTN i ciljne vrednosti pritiska proistekli su iz rezultata i zaključaka randomizovanih kliničkih studija koje su pokazale da je lečenje tih vrednosti KP korisno za pacijente. Pored toga, i najnovije preporuke za prevenciju KVB iz 2021. godine donose stroži stav prema pacijentima sa HTN I stepena kod kojih ranije nije bilo potrebno lečenje. Sada je i za njih preporuka dobra regulacija pritiska bazirana na proceni KV rizika, same vrednosti KP i prisustvo oštećenja ciljnih organa. Takođe se uzima u obzir da sa godinama starosti raste rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) i pri nižim vrednostima pritiska⁴.

Strategija lečenja HTN zasnovana je na naučnim dokazima i podrazumeva promenu stila života i primenu lekova

– antihipertenziva, a sama potreba za regulisanjem KP proistekla je iz zaključaka da smanjenje SKP za 10 mmHg i DKP za 5 mmHg dovode do značajnog smanjenja mortaliteta, koronarnih događaja, moždanog udara i srčane insuficijencije^{1,5}.

Prema novom konceptu za lečenje HTN, preporuke insistiraju na značaju poboljšanja kontrole KP gde je za većinu pacijenata najbolja opcija primena jednog ili dva leka uz jednostavan algoritam po kome se terapija započinje ACEI ili ARB kombinovano sa BKK i/ili diuretikom¹.

Značaj dobre kontrole krvnog pritiska i pojam respondera

Uprkos preporukama i naučnim dokazima, regulacija KP nije zadovoljavajuća širom Evrope i sveta. Kao posledica toga, hipertenzija je i dalje glavni uzrok KVB i svih uzroka smrti iako se one mogu sprečiti adekvatnim lečenjem.

Važno je istaći da je redukcija rizika nezavisna od početnih vrednosti KP, KV rizika i komorbiditeta (dijabetes, hronična bolest bubrega), starosti, pola i etničke pripadnosti⁶. Ključnu ulogu ima upravo odgovor na primenjenu terapiju, tačnije procenat respondera kod kojih je terapija dala dobre rezultate u optimizaciji KP. U lečenju koje se dobro toleriše dobrim responderom se smatraju osobe koje postižu vrednosti 130/80 mmHg ili čak i niže, a kod starijih od 65 godina između 130 i 140 mmHg.

Pored značaja dobrih respondera u opštoj populaciji, trebalo bi naglasiti i značaj respondera kod bolesnika sa komorbiditetima i onih koji se spremaju za hiruršku intervenciju. Zaključci ukazuju na veliki rizik pri DKP > 110 mmHg, gde je preporučeno čak odlaganje hirurgije i postepeno regulisanje KP pre intervencije. U sistematskoj metaanalizi 30 studija, preoperativna hipertenzija je bila udružena sa 35% povećanja rizika od KV komplikacija⁷. Pokazano je da kod osoba sa neregulisanom HTN i DKP \geq 110 mmHg postoji veliki rizik od šloga, infarkta miokarda i pogoršanja srčane insuficijencije odmah nakon operacije⁸. Nasuprot tome, vrednosti SKP bile su važne komplikacije posle operacije karotidnih arterija kao i bajpas operacije na srcu⁹. Pri uvođenju anestezije može doći do porasta simpatičke aktivnosti i porasta KP za 20–30 mmHg čak i kod normotenzivnih⁸. Ovaj preterani odgovor može da se desi kod nelečenih bolesnika, ali i u grupi loših respondera na terapiju. Dakle, nestabilnost KP je očekivana kod loših respondera, dok dobri responderi reaguju na operaciju kao i normotenzivni pacijenti¹⁰. Najveći rizik imaju najlošiji responderi kao i nelečeni pacijenti sa izraženom hipertenzijom (SKP > 210 mmHg i DKP > 105 mmHg) sa burnom reakcijom KP tokom indukcije anestezije¹¹.

Efikasnost cilazaprila u postizanju ciljnih vrednosti krvnog pritiska

Uzimajući u obzir ciljne vrednosti koje su zadate novim preporukama, pokazano je da su one postignute kod < 50% pacijenata i ukazuje se na ograničenu prevenciju KVB kod miliona ljudi širom sveta, tačnije na smanjen broj respondera. Da bi se prevazišao problem loše regulacije, KP preporuke daju algoritam lečenja HTN koji je zasnovan na jednostavnom principu. Da bi se kontrolisao efekat leka, preporuke na- lažu proveru posvećenosti uzimanja terapije u lečenju HTN¹.

ACEI su lekovi u prvoj terapijskoj liniji u lečenju HTN. Takođe su prva linija lečenja HTN i kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca, hroničnom bolesti bubrega, srčanom insuficijencijom sa redovnom ili očuvanom ejakcionom frakcijom i atrijalnom fibrilacijom^{1,12}. Oni efikasno snižavaju SKP i DKP i potvrđeni su u velikom broju randomizovanih studija¹³. Najnovije preporuke Američkog kardiološkog udruženja i Američkog koledža kardiologa (AHA/ACC) i Evropskog udruženja kardiologa (ESC) takođe preporučuju ACEI kao prvu liniju antihipertenzivnog lečenja, posebno kod bolesnika sa dijabetesom i KVB¹⁴.

Cilazapril je ACEI bez tiolske grupe dizajniran kao visokoselektivni blokator ciljnog enzima. Primenjen je u svim hipertenzivnim grupama kao i u specijalnim podgrupama pacijenata kao što su stariji, bolesnici sa poremećenom bubrežnom funkcijom, srčanom insuficijencijom, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Pokazao je efikasnost u jednoj dozi i dobru tolerabilnost¹⁵.

Szucs i saradnici su analizirali efikasnost cilazaprila u lečenju HTN na 4.500 bolesnika sa blagom do umerenom HTN u multinacionalnoj duplo slepoj placebo kontrolisanoj studiji¹⁶. Postignuta je redukcija DBP za približno 9 mmHg ($p < 0,01$) nakon 4 nedelje lečenja cilazaprilom u dozi 1,25–10 mg/dan. Ukupan procenat respondera na cilazapril bio je približno 50–60% u poređenju sa 30% u placebo grupi. Pokazano je da se procenat respondera može poboljšati sa 52% na 71% dodatkom hidrohlorotiazida u dozi 12,5 mg/dnevno na dozu cilazaprila od 5,0 mg/dnevno. Dugoročna primena monoterapije cilazaprilom tokom \geq 52 nedelje ili u kombinaciji sa hidrohlorotiazidom efikasno je održavala KP pod kontrolom. Čak i kod pacijenata sa izraženom HTN, procenat respondera na cilazapril sa hidrohlorotiazidom bio je 73%¹⁶.

Rosenthal i saradnici su pokazali kontrolu KP već posle 2–3 nedelje od početka lečenja cilazaprilom kod bolesnika sa blagom do umerenom HTN sa stabilnim efektom i do godinu dana praćenja. Kod dobrih respondera postoje i drugi blagotvorni efekti cilazaprila zbog smanjenja perifernog vaskularnog otpora i sniženja plućnog kapilarnog pritiska, cilazapril smanjuje i indeks mase leve komore unutar 6 meseci lečenja dozom 2,5–5 mg/dan. Tako dovodi do regresije hipertrofije uzrokovane HTN¹⁷.

Upoređivan je procenat respondera i bezbednosti dugodelujućeg cilazaprila (primenjenog u monodozi od 2,5 mg/dan) u odnosu na kaptopril (25 mg 2 puta dnevno). Po potrebi je titrirana doza oba leka na dva puta višu dozu, od 5 mg cilazaprila ili 50 mg kaptoprila, ili je dodat hidrohlorotiazid. Ukupan procenat respondera posle 8 nedelja je bio 47,1% za cilazapril u odnosu na 34% za kaptopril bez statistički značajne razlike¹⁸. Nakon 8 nedelja primene cilazaprila u studiji Kellaway i saradnika potvrđen je odličan procenat respondera od 72% pacijenata na dozi od 2.5 mg cilazaprila, sa poboljšanjem na 88% posle povećanja doze na 5 mg. Fiksna doza cilazaprila sa hidrohlorotiazidom je dodatno poboljšala procenat respondera na 83% i 96% za kombinaciju sa 2,5 i 5 mg cilazaprila¹⁹.

Dejstvo cilazaprila nezavisno od antihipertenzivnog efekta

Detaljnija istraživanja su pokazala da odličan dugoročni efekat lečenja cilazaprilom kod dobrih respondera ne leži samo u optimalnoj kontroli KP, već i u efektima na stabilizaciju aterosklerotskog plaka i antioksidantnim efektom koji, pored cilazaprila, imaju još perindopril i lizinopril²⁰. Takođe je povoljan efekat na insulinsku rezistenciju kao i antiinflamatorni efekat koji pored trandolaprila i perindoprila ima i

cilazapril. To potvrđuje da efekti cilazaprila praktično prevazilaze prostu regulaciju HTN²¹.

Mesto cilazaprila u lečenju hipertenzije tokom kovid 19 infekcije

Aktuelna epidemiološka situacija sa kovid 19 pandemijom dala je poseban značaj ACEI u lečenju bolesnika sa HTN i kovid 19 infekcijom, jer je poznato da koronavirusi koriste ACE2 receptor za olakšani ulazak u ćeliju domaćina. Na početku pandemije kovid 19, postojala je sumnja da inhibitori RAAS primenjeni u lečenju HTN, ACEI i ARB mogu da utiču na loš ishod pacijenata sa kovid 19 infekcijom. Međutim, istraživanja su pokazala upravo suprotno, da je primena ACEI/ARB upravo neutralna, pa čak i pozitivno utiče na oporavak. Sprovedene su 32 studije i metaanalize na ovu temu^{22, 23}.

Od početka pandemije istraživanja su pokazala da je HTN značajan nezavisni faktor rizika za kovid 19 infekciju, i da je HTN udružena sa lošijom prognozom bolesnika. ACEI su se upravo pokazali kao modulatori ne samo patofiziologije HTN već i simptoma udruženih sa SARS-Cov2 infekcijom^{24, 25}. Značaj ovih respondera na primenu ACEI je jasan kada se zna prevalenca HTN kod bolesnika sa kovid 19 infekcijom. Pojedinačne studije su pokazale veoma varijabilnu učestalost HTN od 16 do 57%²⁶⁻³⁰.

Zaključak

Lečenje arterijske hipertenzije kombinacijom urednog stila života i lekova značajno redukuje rizik od KV događaja. Kod većine pacijenata krvni pritisak se može efikasno sniziti antihipertenzivnim lekovima prve linije ili kombinacijom dva leka. Prema preporukama ACEI i ARB su prva linija za započinjanje lečenja, gde je cilazapril lek dobrih karakteristika, dugodelujući i efikasan sa dobrim procentom respondera, što je proporcionalno korisnom efektu u prevenciji od KV komplikacija HTN. U savremenom pristupu lečenju, titriranje doze i kombinovanje sa hidrohlorotiazidom dodatno povećava dobar odgovor na lečenje i postizanje ciljnih vrednosti pritiska, što je imperativ savremenih preporuka za lečenje HTN.

Abstract

High blood pressure (BP) is the leading cause of premature death, with about 10 million deaths and over 200 million disabilities according to age. Despite treatment, this disability has increased in 40% of the population with hypertension (HTN). New recommendations for the treatment of HTN emphasize the importance of improving BP control where, for majority of patients, the best approach is to use 1 or 2 drugs with a simple algorithm. The inhibitors of angiotensin converting enzyme or angiotensin receptor blockers (ACEI or ARB) are the first line drugs alone or in combination with calcium channel blockers (CCS) and/or diuretics. We analyzed the treatment of HTN, with a focus on the use of cilazapril as an effective, long-acting ACEI. Cilazapril has shown efficacy in a single dose and good tolerability as monotherapy but also in combination with hydrochlorothiazide in all hypertensive groups as well as in special subgroups of patients such as the elderly, patients with impaired renal function, heart failure patients, chronic obstructive pulmonary disease.

Dose titration and addition of diuretics lead to optimization of BP control and a high level of responders, which directly reduces the risk of adverse cardiovascular (CV) events.

Keywords: hypertension, responders, angiotensin converting enzyme inhibitors, cilazapril, risk factors for cardiovascular adverse events

Literatura

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk,Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1117-23.
- Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007 Mar;20(3):338-41.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-337.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014 Dec;32(12):2285-95.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-67.
- Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth*. 2004 Apr;92(4):570-83.
- Wolfsthal SD. Is blood pressure control necessary before surgery? *Med Clin North Am*. 1993 Mar;77(2):349-63.
- Aronson S, Boisvert D, Lapp W. Isolated systolic hypertension is associated with adverse outcomes from coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg*. 2002 May;94(5):1079-84.
- Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology*. 1979 Apr;50(4):285-92.
- Foëx P, Meloche R, Prys-Roberts C. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. 3. Pulmonary gas exchange during spontaneous ventilation. *Br J Anaesth*. 1971 Jul;43(7):644-61.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 3;71(13):1474-82.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248.
- Szucs T. Cilazapril. A review. *Drugs*. 1991;41 Suppl 1:18-24.
- Rosenthal JH. Therapeutic experience with cilazapril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl 2:S65-9.
- Stevenson JG, Chideckel EW. Evaluation of cilazapril versus captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1994 Mar;16(2):179-96.
- Kellaway GS. A comparison of the efficacy of cilazapril versus cilazapril plus hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *Inhibace General Practice Study Group. Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(4):377-9.
- Holecki M, Szwedczek J, Chudek J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure-are they important for doctors? *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):740-51.
- Schiffrin EL. Remodeling of resistance arteries in human hypertension: effects of cilazapril, an angiotensin-I-converting enzyme inhibitor. *Cardiology*. 1995;86 Suppl 1:16-22.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*. 2020;106(19):1519-24.
- Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 Aug 24;22(10):61.
- Heinert S, Riggs R, Prendergast H. Emergency Department Management of Hypertension in the Context of COVID-19. *Curr Hypertens Rep*. 2022; 24:37-43.
- Naik GOA. COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clin Infect Dis*. 2020;72(6):1105-7.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar;8(1):e35.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538.
- Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, Emami A, Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 23;15(10):e0241265.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-9.
- Rodilla E, Saura A, Jiménez I, et al. Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(10):16-23].
- Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020 Sep 28;9(10):3136.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 16. 02. 2022.

Prihvaćeno: 25. 03. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.