

# Начално лечение на артериалната хипертония чрез използване на комбинация от медикаменти в ниска доза

Доц. Нина Гочева

Национална кардиологична болница

Голям брой проучвания доказваха необходимостта от понижаване на стойностите на артериалното налягане при всички форми на хипертония. Метаанализи, сравняващи различни степени, интензитет и скорост на понижаване на артериалното налягане, категорично демонстрират, че по-агресивното и бързо начално снижаване на стойностите на артериалното налягане (напр. стойности на диастолното артериално налягане <85 mmHg в сравнение с по-високи нива) водят до по-значимо, 15-20% намаление на риска от мозъчен инсулт, коронарни усложнения и други големи сърдечно-съдови инциденти. В резултат на многобройни проучвания бяха дефинирани таргетните стойности на артериалното налягане при различни групи пациенти, определени съобразно нивото на сърдечно-съдовия риск, придружаващи заболявания, наличие на органични увреждания или усложнения (ESH/ESC Guidelines 2003 и JNC-7). Резултатите от същите проучвания показваха, че за постигане на основната цел т.е. за намаление на сърдечно-съдовия риск при болните с артериална хипертония, е необходим плътен контрол върху провежданото лечение.

Ретроспективни анализи върху резултатите от големите клинични проучвания показваха също така, че въпреки появата и наличието на съвременни усъвършенствани антихипертензивни медикаменти, една голяма част от лекуваните пациенти не достига определените таргетни нива и следователно при голяма част от лекуваните пациенти (50-60%) нивата на сърдечно-съдовия риск не се понижават в достатъчна степен.

Поставя се въпросът дали постигането на оптимален контрол на артериалното налягане е една невъзможна задача на съвременната кардиология, какви са причините за това и могат ли те да бъдат превъзможнати. Анализаторите обсъждат субективни и обективни фактори, определящи влиянията върху възможностите

за ефективно (т.е. трайно нормализиране в дългосрочен план; малка честота на случаите, които се нуждаят от корекция на схемата; по-голям процент на отговорилите на приложеното лечение) поддържане на нормални стойности на артериалното налягане.

Преди всичко не трябва да се забравя, че **артериалната хипертония е многофакторна болест**, което е едно от основанията за трудностите в осъществяване на контрол върху стойностите на артериалното налягане.

Става въпрос за наличие на генетични фактори (генетичен полиморфизъм), на фактори от обкръжаващата среда, различни патогенетични връзки в развитието на хипертензивното състояние, индивидуалност в предиспозицията, биологични фактори. Хетерогенността на всички тези влияния определя от една страна възможност за взаимодействия, често пъти по непредвидим начин, а от друга – различията в отговора към медикаментозното лечение.

Кръстосани контролни изследвания показват, че пациенти, отговарящи на един клас медикаменти, не отговарят на друг клас. При популации, лекувани в кръстосан опит с монотерапия, не повече от 25-50% от тях достигат добър контрол на артериалното налягане.

Недостатъчната ефективност в лечението на артериалната хипертония, свързана с хетерогенността на участващите патофизиологични вериги, се определя и от възможността даден **медикамент да индуцира активността на контрарегулаторни механизми**, които потискат изявата на антихипертензивния отговор. Например, приложението на диуретици се свързва с намаление на плазменния обем, което от своя страна намалява бъбречната перфузия, и активиране на системата ренин/ангиотензин и едновременно с това - на симпатиковия тонус.

Намаляването на ефективността в контрола на артериалната хипертония може да се свър-

же с проявата на лекарствени взаимодействия или с нарушаване на диетичния режим, например, приложението на нестероидни противовоспалителни средства или консумацията на големи количества сол понижава антихипертензивната ефикасност на някои лекарствени средства – АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери. Приемът на големи количества сол би могъл да доведе до противопоставяне на ефекта от използването на диуретиците и блокерите на ренин-ангиотензиновата система.

От изключително голяма важност за провеждане на адекватно антихипертензивно лечение е **комплаянсът на пациентите**. В много страни комплаянсът е изведен в критерий за качество на терапията и е в тясна връзка с цената ѝ. Почти 1/3 от разходите за лечение на артериалната хипертония се дължат на промяна или спиране на началната антихипертензивна терапия. Тези разходи се увеличават с около 20% при пациенти, променили лечението си. Принципно, промяната в схемата на лечение се дължи на няколко фактора: лош контрол на стойностите на артериалното налягане и субективните оплаквания като проява на странични ефекти на използваното лекарство и фармакологични взаимодействия.

Друг фактор с основно влияние за осъществяване на ефективен контрол на стойностите на артериалната хипертония е **изборът на началното лекарствено средство и провеждане на монотерапия**.

Правилният избор трябва да бъде съобразен с патогенезата на заболяването, индивидуалните особености на пациента, коморбидните състояния, фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикамента. Резултатите от множеството проучвания са еднозначни: монотерапията, като начално лечение дори в максимални дози, е недостатъчно ефективна при по-голяма част от пациентите (над 50%). Сравнителен анализ на 6 антихипертензивни средства (атенолол, каптоприл, клонидин, дилтиазем, хидрохлоротиазид и празозин) с плацебо показва, че само 31-72% от пациентите достигат стойности на артериалното налягане под 140/90 mmHg. Тези недостатъчно удовлетворителни резултати се постигат въпреки увеличаването на дозите до максимално възможните. Най-чести причини за неадекватен контрол на артериалното налягане при приложение на едно антихипертензивно средство са: тригерирането на компенсаторни механизми, лечение, което не се прицелва в патофизиологичните механизми, странични ефекти при минимално ефективна доза, резистентна хипертония. Метаанализи доказват, че достигането на таргетни нива на систолното артериално налягане например изисква използването на средно 3.2 различни ле-

карствени средства при едни и същи пациенти.

Различни проучвания показват, че между 51% и 70% от изследваните пациенти се нуждаят от комбинирано лечение, за да се постигне ефективен контрол на артериалното налягане (MRC II, SHEP, STOP, IPPPSH). Увеличаването на дозата на лекарственото средство в стремеж за постигане на по-ефективен контрол чрез монотерапия в по-голям брой от случаите обаче води до прекъсване на лечението поради възникване на сериозни странични ефекти (HOT study, UKPDS, ABCD, AASK).

Един от най-честите въпроси, които се поставят пред лекуващите лекари при лечение на пациенти с артериална хипертония, е какъв да бъде подходът в случаите, когато артериалното налягане остане високо и не се повлиява от началната терапия. Възможни са три варианта на действие: увеличаване на дозата в търсене на по-голяма ефективност (стъпаловиден подход), смяна на медикамента или провеждане на комбинирано лечение. Разрешението на този въпрос изглежда не е лесно, тъй като в действителност пациентите често продължително се лекуват с една и съща доза на един и същи медикамент или една и съща комбинация, въпреки факта, че стойностите на артериалното налягане не са достигнали определените цели.

- **Подходът чрез увеличаване на дозата (стъпков подход – 1977 година)** на началния медикамент изглежда основателен, само ако се документира отчетливо повишаване на антихипертензивната активност и ако цената е разумна. По-голяма част от антихипертензивните медикаменти имат доста плоска дозозависима крива на ефикасността и повишаването на дозата следователно не води до добавъчен ефект.
- **Заместването** на едно с друго антихипертензивно средство понякога изглежда основателно, но задължително трябва да се базира основно върху характера и особеностите на патофизиологичните причини в генерирането на хипертензивното състояние. Подобна стъпка се предприема главно в случаите, когато отсъства антихипертензивна ефикасност при оптимална доза на съответния медикамент.
- **Принципът на комбинация** от медикаменти е практически почти общоприет за пациенти, които не отговарят на лечението само с един препарат. Комбинираното лечение много по-често води до постигане на успешно бързо понижаване на артериалното налягане, до по-интензивен контрол върху сърдечно-съдовия риск и до увеличение на вероятността за продължително поддържане на комплаянса на пациентите.

**Основанията за начална терапия с комбина-**

ция с антихипертензивни медикаменти са: увеличаване на възможността за действие още в началния етап от лечението върху различни физиологични системи – синергичен и адитивен ефект, възможност за блокиране на контрарегулаторни механизми, намаляване на вероятността за възникване на дозозависими странични ефекти, повишаване на толерантността към провежданото лечение (увеличен комплайнс), повишаване на положителните ефекти върху таргетните органи, използване на метаболитно-активни медикаменти в ниски дози. Установено е, че приложението на комбинирано лечение като начална стъпка в терапевтичната схема на артериалната хипертония редуцира съществено броя на визитите и диагностичните процедури, което се отразява върху финансовата тежест, понесена от осигурителните институции. Допуска се, че ако след едногодишно лечение артериалното налягане остане в границите на нормата, единият от агентите би могъл да бъде отстранен от медикатозната схема.

**По принцип изискванията за ефективна и безопасна комбинация** на антихипертензивни медикаменти включват: механизмите на действие на медикаментите от комбинацията да са различни, но да се допълват; антихипертензивната ефикасност да е по-голяма от ефикасността при индивидуално приложение (по-добре действието на медикаментите да е адитивно или по-голямо от адитивно в сравнение с това на всеки един от тях, приложен самостоятелно); да е налице частична или сумирана тъканно-протективна ефективност на отделните медикаменти, участващи в комбинацията; минимизиране на хемодинамичните и хуморалните противодействия; ограничаване на страничните ефекти.

Лечението с антихипертензивни медикаменти се осъществява чрез фиксирани или свободни комбинации. Предимствата на свободната комбинация се определят от възможността за избор на доза и медикамент съобразно предпочитанията на лекуващия лекар и създават условия за оптимална медикация. Свободната комбинация създава също така понякога реална опасност от приложение на нецелесъобразно по-високи дози и удължава периода на титриране. Използването на свободни комбинации предполага много добри познания за фармакодинамиката и фармакокинетиката на препаратите и техните взаимодействия, в противен случай се създават предпоставки за сериозни грешки и дори за плаха от поява на усложнения.

**Фиксираните комбинации** са по-удобни за практическо приложение, подобряват комплайнса на пациента (от 40-50% до 70-80%), намаляват вероятността от възникване на лечеб-

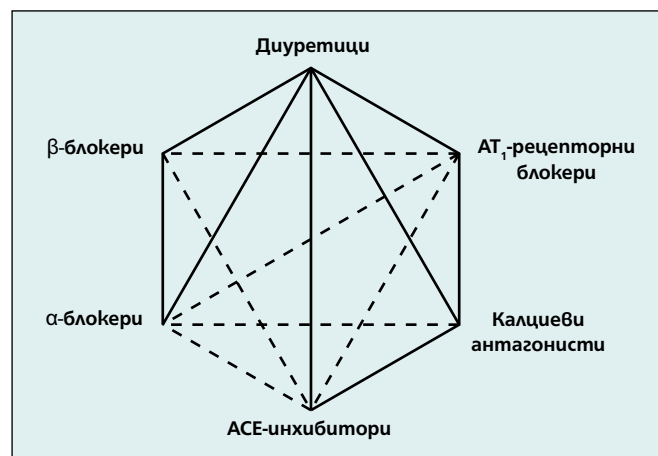
ни грешки, използват се **по-ниски дози от отделните активни субстанции, допускат се по-малко странични ефекти.**

Медикатозните комбинации с доказана ефективност в големи проучвания са: АСЕ-инхибитори или  $\beta$ -блокери или ангиотензин II-рецепторни блокери с диуретици, АСЕ-инхибитори с недихидропиридинови калциеви антагонисти (фиг. 1).

Резултатите показват, че комбинираната терапия подобрява прогнозата не само чрез контрол върху стойностите на артериалното налягане, но също така и чрез механизми, осъществяващи бъбречна и съдова протекция извън този контрол. Досега няма проучвания с подходящ дизайн, които целят да определят оптималната селекция на агенти за провеждане на комбинирано лечение.

**Най-важният въпрос в момента не се фокусира върху избора на антихипертензивен клас медикамент за начало на лечението, а върху това коя комбинация е най-добра за подобряване на клиничното протичане, респективно за намаляване на смъртността и морбидността при пациентите с артериална хипертония.** Предизвикателство е да се определи вида на тази специфична комбинация, която би допринесла за най-ефективна протекция на таргетните органи, освен понижаването на артериалното налягане.

Комбинираната терапия, като първа стъпка за лечение на артериална хипертония, се посочва в „Препоръките за лечение на артериалната хипертония“ – **JNC-7 – 2003 год.** Според ръководството трябва да се има предвид започване на лечение с две средства, едното от които е необходимо да бъде диуретик от тиазиден тип. Приема се, че по-голяма част от болните с артериална хипертония изискват два или повече антихипертензивни медикаменти, за да достигнат таргетни нива (<140/90 mmHg или <130/80 mmHg за пациенти със захарен диабет или хронично бъбречно заболяване).



Фиг. 1

В случай, че артериалното налягане е с повече от 20/10 mmHg над определената цел, по-добре лечебната схема да включва два или повече медикамента.

**Използването на комбинация от по-ниски дози би могло да доведе до по-изразено понижение на артериалното налягане при по-малка честота на страничните ефекти, което подобрява мотивацията на пациентите.**

**Европейското ръководство на ESH/ESC – 2003 година за лечение на артериалната хипертония препоръчва като първи избор и в зависимост от изходното артериално налягане и наличието или отсъствието на усложнения включването на комбинация от ниски дози на два медикамента,** илюстрирано от приложението алгоритъм (фиг. 2).

Според този документ началото на лечението с монотерапия в ниска доза или с комбинация от два медикамента в ниска доза изглежда рационално. Използването на две лекарствени средства с различен механизъм на действие предлага по-голяма вероятност да доведе до ефективен контрол на артериалното налягане и усложненията му. С прилагането на комбинирано лечение както първото, така и второто средство могат да бъдат приложени в ниски дози, което намалява честотата на страничните ефекти.

**Основания за приложение на комбинирано лечение на артериалната хипертония от медикаменти в много ниски дози.** Резултатите, получени от експериментални и клинични проучвания, посочват, че значителен брой фактори са включени в клиничната еволюция на артериалната хипертония.

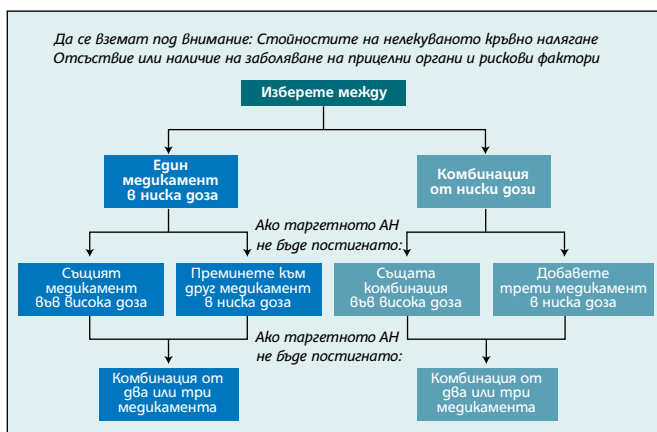
Освен това се счита за доказано, че патогенетичните звена на артериалната хипертония са сложни и осъществяват помежду си комплексни взаимодействия, необходими за поддържане и регулиране на артериалното налягане. Ясно е, че използването на комбинирана терапия още в

началото на лечението има безспорни предимства. Комбинираната терапия има едно главно преимущество и това е възможността да се стартира с по-ниски от обичайните дози на основните групи антихипертензивни агенти, което намалява значително честотата на страничните ефекти и променя отношението на пациентите към необходимостта да осъществяват непрекъснатост на лечебния процес. Важно е да се подчертае, че появата на страничните ефекти на лекарствата има нелинейна зависимост от големината на дозата.

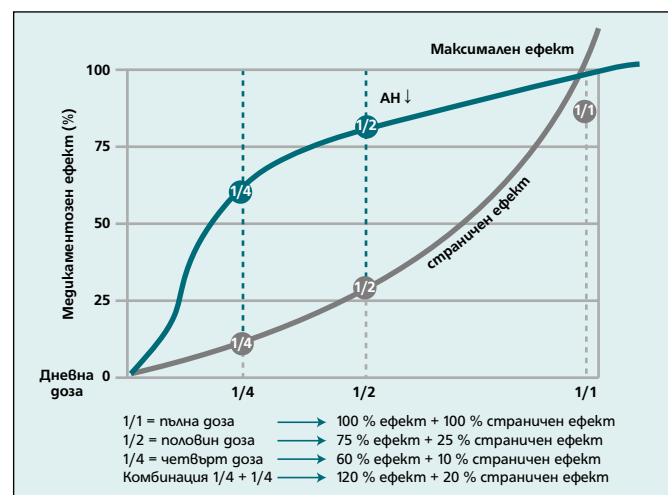
В сравнение с максималната дневна доза, при която се проявяват 100% от положителните ефекти и 100% от нежелателните ефекти, използването на половината от максималната доза води до релативно по-изразена ефективност (не 50%, а дори до 75%) едновременно с относително по-малка честота на поява на страничните ефекти (не 50%, а дори само 25%).

Оказва се също, че приложението на 1/4 от максималната доза би могло да изяви 60% от положителните антихипертензивни ефекти на медикамента и да редуцира до 10% проявите на неблагоприятни действия. Ако две различни антихипертензивни лекарства се използват едновременно в дози, еквивалентни на 1/4 от максималната за 24 часа, може да се очаква достигане на 120% от очакваната ефективност и да се изявят само 20% от страничните ефекти, свързани с действието им при прилагане на максималната доза (фиг. 3).

Описаните възможности от гледна точка на теоретичното фармакологично познание се доказва чрез два типа клинични проучвания. Първата група опити изпитва сравнително по метода на мултифакторен дизайн 12 различни комбинации с дози от 0, 6.25 и 25 мг хидрохлортиазид и 0; 2.5; 10 и 40 мг бизопролол. Приложението на максимална доза 25 мг хидрохлортиазид или 40 мг бизопролол в курса на монотерапия



Фиг. 2. Избор между монотерапия и комбинацията от ниски дози като средство на първи избор: Европейско ръководство (2003, ESH/ESC guidelines)



Фиг. 3. Корелация между терапия и страничен ефект спрямо дозата на медикамента

понижава артериалното налягане средно с около 4.6 mmHg или съответно с 8.8 mmHg, а комбинираното лечение с доза 6.25 мг хидрохлортиазид плюс 10 мг бизопролол води до по-изразено понижаване на артериалното налягане със средно 9.6 mmHg. Сравнително проучване, използващо подобен дизайн, тества повлияването на артериалното налягане чрез хидрохлоротиазид и фозиноприл. Налице е много по-мощен ефект върху стойностите на артериалното налягане, ако се използва комбинирана терапия с компоненти в дозировки, по-ниски от максималната дневна доза, в сравнение с монотерапията, проведена с максимални дневни дози на всяко едно от лекарствата.

Няколко рандомизирани, двойно слепи проучвания с ниска доза фиксирана комбинация от 2 мг периндоприл и 0.625 мг индапамид (1/2 и 1/4 от максималната дневна доза, съответно на периндоприл и индапамид), сравняват ефекта от приложението на средна или висока доза монотерапия с атенолол, еналаприл, ирбезартан и на лозартан.

В три от тези проучвания удвояването на дозата на участващите в комбинациите медикаменти е била позволена, както и използването на монотерапия. Резултатите от всички проучвания показват понижено артериално налягане, което е значително по-изразено в сравнение с понижението, получено чрез монотерапия. И двата типа проучвания демонстрират, че комбинациите от ниски дози медикаменти имат по-изразен понижавач ефект върху артериалното налягане в сравнение с максималните дози от монотерапевтичното рамо, едновременно със запазване на адитивните механизми на действие.

Известни са и три рандомизирани контролни опита, които изследват ефекта на комбинираното лечение за осъществяване на органна протекция чрез сравнение с ниска или средна доза на медикаментите в рамо с монотерапия. Данните демонстрират по-значимо понижаване на артериалното налягане в групите пациенти, лекувани с комбинация от медикаменти, както и постигането на по-добра органна протекция. Например, левокамерната хипертрофия показва по-изразена регресия при пациенти, лекувани с комбинация от ниски дози периндоприл + индапамид в сравнение с монотерапия с атенолол ( $P=0.031$ ) и по-голямо намаление на албуминурията при пациенти с диабет, в сравнение с приложението на пълна доза еналаприл ( $P=0.002$ ).

Насоката на съвременните тенденции в лечението на артериалната хипертония е към по-

пуляризирането на по-честото използване на комбинирания терапевтичен подход.

Публикуваните напоследък „Ръководства“ на водещите американски и европейски специалисти в областта на артериалната хипертония посочват изключителното място на началното комбинирано антихипертензивно лечение за достигане на таргетните нива за осъществяване на кардио- и съдова протекция. Европейското кардиологично дружество и Германската лига по хипертония извеждат на преден план и специално подчертават използването на начална комбинирана терапия с ниски дози на компонентите като алтернатива на класическия подход чрез монотерапия.

Началната терапия с ниски дози е с доказана по-голяма ефективност не само по отношение на интензитета на понижаване на артериалното налягане и на редуциране на страничните ефекти, но и по отношение на осъществяване на органна протекция.

**Ключовите мотиви в създаването на концепция за комбинация от много ниски дози медикаменти като стартово лечение на артериалната хипертония са следните:**

1. Мултифакторната генеза на артериалната хипертония е в основата на мотивацията за провеждане на комбинираната терапия от различни класове антихипертензивни средства с индивидуални механизми на действие.
2. Комбинацията от различни по своя антихипертензивен механизъм на действие медикаменти осъществява по-изразена и продължителна органна протекция.
3. Проучванията доказват, че хипотезата за приложението на по-ниски от обичайните дози на отделните медикаменти в комбинация водят до по-изразено и агресивно намаление на артериалното налягане.
4. Комбинацията от ниски дози медикаменти подобрява комплайнса на пациентите чрез по-малката честота на нежеланите странични ефекти.
5. Понижението на артериалното налягане чрез въвеждане на начална комбинация от медикаменти в ниска доза има предимства пред други стратегии, използващи постепенното въвеждане на медикаменти в увеличаващи се дози или смяната на един медикамент с друг при липса на ефект от първия.
6. След десетилетия в търсене на най-ефективен подход, международните ръководства за лечение на артериалната хипертония препоръчват начална терапия с комбинация от медикаменти в ниски дози.