

# Приложение на фиксирана комбинация от два медикамента в много ниски дозов подход при започване на лечението на артериалната хипертония

Проф. Т. Р. Даскалов

Национална кардиологична болница

Днес е сигурно установено, че при болните с артериална хипертония понижаването на кръвното налягане с лекарствени средства предпазва от развитието на сърдечно-съдови усложнения. (1, 2). Счита се, че големите усилия, положени през последните декади за откриване и лечение на болните с хипертония, са допринесли значително за намаляването на сърдечно-съдовите инциденти в индустриализираните страни, но остава да се направи все още твърде много. Така например в САЩ, водеща страна в борбата с артериалната хипертония, контрол на кръвното налягане - понижаване и поддържане в нормални стойности, е било постигнато само в 27% от хипертониците, а в страни като Англия - едва в 6% (3). Артериалната хипертония и днес продължава да бъде една от водещите причини за болестността и смъртността на хората по света (4).

Следва да си зададем въпроса защо такъв приоритетен здравен проблем като артериалната хипертония е само отчасти разрешен при наличие на лесно приложим метод за откриване на повишено кръвно налягане и значителен брой лекарствени средства, за които е доказано, че могат ефикасно да понижават налягането по различен механизъм. Причините за тези незадоволителни резултати трябва да се търсят без съмнение в някои особености, които характеризират заболяването. Като се има предвид, че от артериална хипертония е засегнато приблизително една четвърт от населението на света, трябва ясно да се осъзнае, че успешна борба с артериалната хипертония означава всъщност успешно провеждане на най-масовото и най-продължително (цял живот) лечение в медицината, и то при лица, които в повечето случаи са асимптомни. Тези особености обуславят и конкретните причини, които лимитират постигането на задоволителен успех: а) недостатъчна мотивация на лекарите постоянно и настойчиво да се стремят да достигнат контролни стойности на кръвното налягане, нежелание

да обясняват на безсимптомните хипертоници риска от хипертонията и да ги убеждават в полезността на лечението, липса на време за извършване на времеотнемащо и продължително титриране на медикаментите; б) малка ефикасност на прилаганите дози и комбинации от медикаменти; в) недостатъчно сътрудничество на болните - безпричинно спиране, нередовно приемане, смяна на лекарствата, в основата на които лежи отново недостатъчната ефикасност, наличието на странични явления, неудобното приемане; г) социо-икономически причини - цена на лекарствата, достъпност на лекарската помощ и др.

Анализът показва, че всички тези причини зависят в определена степен от тактиката на провеждане на антихипертоничното лечение, включваща избора на лекарства, комбинации, дози, брой приеми за постигане на бързо и ефикасно понижаване на налягането без странични явления. Макар че почти всеки лекар има опит с лечението на артериалната хипертония поради широката разпространеност на заболяването, обикновено този опит е емпиричен, основан най-вече на принципа "проба-грешка". Достигането на по-голям успех при осъществяването на стратегическата задача - продължителен (доживотен) контрол на кръвното налягане при огромната хипертонична популация изисква оптимизиране на тактиката на лечение чрез строго научен подход.

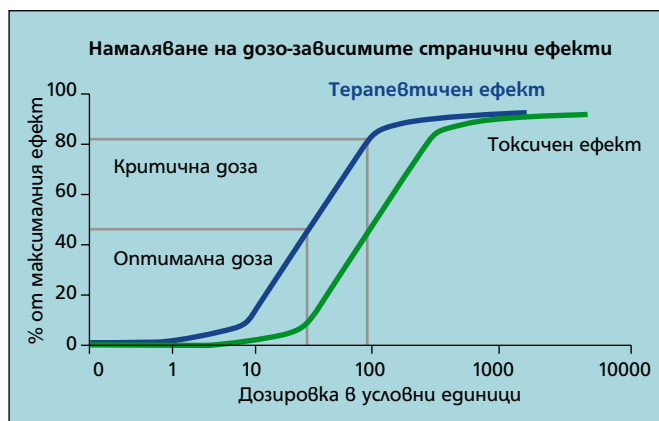
## Контрол на кръвното налягане с монотерапия

Използването на монотерапия за започване на лечение на болните с артериална хипертония се дължи на факта, че при някои от болните кръвното налягане е възможно да се контролира само с един медикамент и не е оправдано те да приемат повече лекарства, отколкото са необходими. Артериалната хипертония обаче, е хетерогенно заболяване, възникващо по различни механизми, причинени от разнообразни ком-

бинации на многобройни генетични фактори и фактори на околната среда.(5). Тъй като е възможно даден медикамент да въздейства само върху определен механизъм, но да не повлиява останалите, теоретично не би трябвало да се очаква кръвното налягане да се контролира чрез монотерапия при всички хипертоници. Това се потвърждава от резултатите на клиничните проучвания, които показват, че при провеждане на лечението с едно лекарствено средство от който и да е клас, кръвното налягане е било възможно да се контролира само в 25 - 50% от случаите (5, 6, 7, 8). Това означава, че началната монотерапия се отличава с непредсказуемост на лечебния ефект.

Вероятността да се нормализира кръвното налягане при по-голяма част от хипертониците се увеличава, ако се направи опит да се открие най-ефикасното лекарство чрез последователна смяна на антихипертоични лекарства от различен клас - т.н. последователна монотерапия.(6) Това е обаче процес, изискващ продължително време, тъй като за максимална изява на лечебния ефект на определено лекарство се изискват 4-6 седмици и приблизително още толкова - за неговото очистване от организма (9). Поради това този процес е свързан с две неблагоприятни последствия: а) за лекаря - отнема много време и усилия, и б) за пациента, който може да реши, че неговото кръвно налягане е резистентно, да се обезкуражи и да се откаже от по-нататъшно лечение. В едно проучване, в което се прилага последователна смяна на четирите главни класа антихипертоични медикаменти - диуретици, бета-блокери, АСЕ-инхибитори и калциеви антагонисти, с цел да се открие най-подходящото лекарство, повече от една трета от болните са се отказали да продължат лечението преди планираното завършване на проучването (6).

Друга възможност за засилване на ефекта на избраното в началото лекарство съществува, ако преди опитване на медикамент от друг клас се увеличи дозата на първото лекарство.



фиг. 1. Подобрено отношение ефективност-поносимост

Действително антихипертоичният ефект се засилва при увеличаване на дозата на използваното лекарство, но зависимостта доза - ефект е логаритмична, което означава, че при удвояването на дозата на лекарството следва да се очаква засилване на ефекта му с не повече от 30%. Лекарите рядко прибягват до този подход, тъй като с увеличаването на дозата се увеличават и неприемливите странични явления (10) (фиг.1).

Друг проблем, възникващ при използването на монотерапия, е свързан с продължителността на ефикасния контрол на кръвното налягане. В едно голямо проучване 1292 хипертоници се лекуват в продължение на 1 г. с едно от шестте лекарства, избрано по случаен начин: диуретик - хидрохлоротиазид, бета-блокери - атенолол, АСЕ-инхибитор - каптоприл, калциев антагонист - дилтиазем, алфа-блокери - празозин, или централно действащ симпатиколитик - клонидин. За добър отговор на лечението се приема понижаване на диастолното кръвно налягане под 90 mmHg в края на началния титрационен период от един месец и под 95 mmHg - в края на годината. Резултатите показват намаляване на процента на пациентите с добър отговор с течение на времето, независимо от вида на приеманото лекарство, даже ако критерият за добър отговор в края на годината е по-малко строг, отколкото в края на първия месец (7).

Вижда се, че използването на монотерапия за контрол на артериалното налягане е подход, който е трудно приложим в практиката и е с ограничена ефективност.

## Контрол на кръвното налягане с комбинирано лечение

Комбинираното лечение с повече медикаменти, действащи по различен механизъм, се очаква да има по-силен антихипертоичен ефект чрез въздействие върху различни компоненти от патогенетичната верига на артериалната хипертония. Допълнителен ефект върху кръвното налягане може да се получи и в случаите, когато прибавеният медикамент оказва потискащо действие върху контрарегулаторните механизми, които се активират от понижаването на кръвното налягане, предизвикано от първия медикамент, и се стремят да се противопоставят на неговото действие. Така напр. началното понижаване на кръвното налягане, предизвикано от някои артериални дилататори като хидралазин, миноксид, някои калциеви антагонисти (дихидропиридин), може да отслабне или даже да изчезне, ако се последва от възникване на значителна обемна експанзия в резултат на реактивна задръжка на натрий и вода от бъбрека, тахикардия, вследствие на сти-

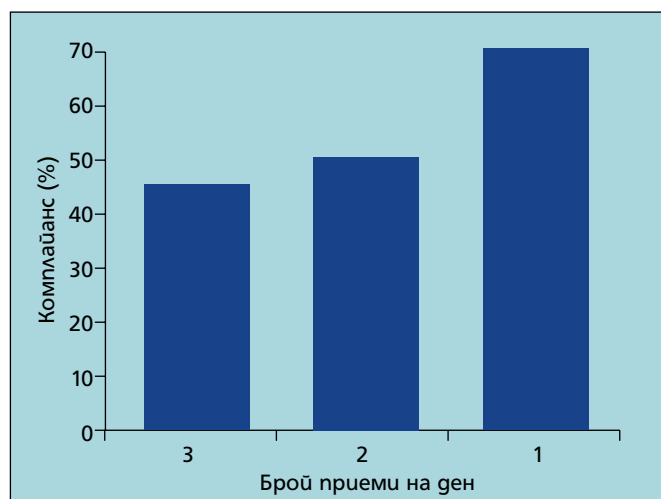
мулиране на барорецепторите и периферна вазоконстрикция, предизвикана от активиране на ренин-ангиотензиновата и симпатикосовата нервна система. Тези реактивни отговори може да се атенюират, ако се прибави медикамент, потискащ активирането на симпатикосовата нервна система като бета-блокери, или на ренин-ангиотензиновата система, като АСЕ-инхибитор или АТ<sub>1</sub>-рецепторен блокери. Подобно на това, загубата на сол, предизвикана от приложението на диуретик, довежда до активиране на ренин-ангиотензиновата система, което може да ограничи антихипертоничния ефект на диуретика и тази неблагоприятна реакция може да се избегне чрез комбиниране с АСЕ-инхибитор. В резултат на всичко това приложението на подходяща комбинация от медикаменти, действащи по различен механизъм, е свързано с възможността желаното понижаване на артериалното налягане да се постигне с по-ниски дози на участващите компоненти. Това е съществено предимство на комбинираната терапия, защото страничните действия, които обичайно зависят от дозата на приложеното лекарство, могат значително да се намалят (фиг. 1) Например диуретиците обикновено нямат метаболитни странични действия, когато се комбинират с блокери на ренин-ангиотензиновата система. В табл. 1 са представени най-подходящите медикаментозни комбинации на антихипертонични лекарства.

диуретик	+	Бета-блокери
	+	АСЕ-инхибитор или АТ <sub>1</sub> -рецепторен антагонист
Бета-блокери	+	калциев антагонист /дихидропиридин/ алфа <sub>1</sub> -блокери
АСЕ-инхибитор или АТ <sub>1</sub> -рецепт. антагонист	+	калциев антагонист
	+	алфа <sub>1</sub> -блокери

Табл. 1. Най-подходящи комбинации от антихипертонични медикаменти

През последните години все по-голямо приложение придобиват комбинациите от медикаменти с фиксирани дози в една таблетка. Исторически тази форма започва да се употребява още през 60-те години на миналия век и е особено предпочитана от общопрактикуващите лекари, въпреки критиката на фармаколозите и мнението на авторитетите в областта на антихипертоничната терапия (10). Възражението на последните произлизат главно от съображението, че фиксираната комбинация не позволява поотделна промяна на дозата на участващите в комбинацията медикаменти с цел да се достигне тяхното най-ефикасно дозово съотношение, което се разглежда като обстоятелство, ограничаващо ефикасността на лекарствената комбинация (11). Тази форма обаче

притежава значителни практически предимства. Тя създава сигурност, че приеманите от пациента комбинирани таблетки се състоят от най-подходящите комбинации от антихипертонични медикаменти, тъй като те са избрани от производителя. Това обуславя и тяхната ефикасност и минимизиране на страничните явления. Контрол на кръвното налягане може да се постигне с намален брой приемани таблетки дневно в сравнение с използването на нефиксирана комбинация, което се отразява положително върху сътрудничеството на пациента. (фиг. 2, Manca 1999).



фиг. 2. По-добро сътрудничество при еднократен дневен прием.

### Приложение на фиксирана комбинация от два медикамента в много ниски дози - нов подход при започване на лечението на артериалната хипертензия

При повечето болни с артериална хипертензия за успешен контрол на кръвното налягане се изисква комбинирана терапия (12). Така напр. в проучването HOT, което обхваща голям брой болни, за контролиране на диастолното налягане под 90 mmHg е било необходимо комбинирано лечение в 63% от случаите, а под 80 mmHg - в 74% (13). Необходимостта от комбинирана терапия е била по-малка в проучването ALLHAT - 40% (14), но включените в него болни са били предимно с I и II степен хипертензия (15). При диабетичите и болните с хронична нефропатия за контрол на налягането се налага почти при всички случаи приложение на комбинация от два и повече медикамента поради по-ниското целево налягане (12). В предишните ръководства за лечение на артериалната хипертензия комбинираното лечение се разглеждаше като втора стъпка, която се прави след неуспешен опит да се контролира кръвното налягане с монотерапия. За разлика от тях, изхождайки от

результатите на клиничните проучвания, в съвременните ръководства (12, 15), се допуска възможността лечението да се започне с комбинация от медикаменти. В VII доклад на JNC (12) директно се препоръчва лечението да се започне с комбинация от два медикамента, ако кръвното налягане е с 20/10 mmHg над целевата стойност (под 140/80 за всички хипертоници и под 130/80 за диабетиците и болните с хронична нефропатия). В Европейското ръководство за лечение на артериалната хипертония (15) също се допуска възможността лечението да се започне с комбинация от два медикамента в ниски дози, като изборът между монотерапия и комбинирана терапия в ниски дози се прави въз основа на нивото на артериалното налягане, наличието или липсата на увреда на таргетните органи или други рискови фактори за възникване на сърдечно-съдови инциденти.

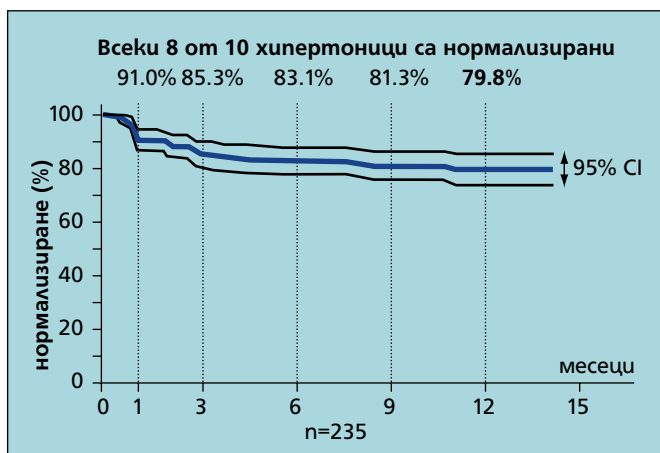
Неотдавна в практиката бе въведено приложението на фиксирани комбинации от два медикамента в много ниски дози като първа стъпка в лечението на артериалната хипертония - нов подход, целящ оптимизиране на лечението на това заболяване. Фиксираната нискодозова комбинация се прилага успешно не само за започване и продължаване на лечението при болните с тежка и усложнена хипертония, при които по начало се препоръчва започване с комбинация от медикаменти, но също така и при болните с лека хипертония, при които тя се явява конкурираща алтернатива на монотерапията. Това се потвърждава от резултатите на някои клинични проучвания. Показано бе, че фиксираната комбинация от ниски дози на кардио-селективния бета-блокатор бизопролол - 2,5 мг, и диуретика хидрохлоротиазид - 6,25 мг, прилагана в продължение на три месеца, е в състояние да нормализира диастолното кръвно налягане на голяма част от хипертониците (59%) на фона на много добра поносимост (16). В друго проучване, проведено при възрастни болни (от 65 до 85 г.) с лека и умерена систолно-диастолна

или изолирана систолна хипертония, при приложение на фиксирана комбинация от много ниски дози ACE-инхибитор - периндоприл 2 мг, и диуретик - индапамид 0,625 мг (с възможност за удвояване на дозата) се достига до начална нормализация на кръвното налягане в 96% от лекуваните пациенти и което е особено важно - нормализираното кръвно налягане се поддържа в продължение на 1 година при 80% от тях (фиг. 3). Страничните явления в групата на лекуваните не се различават от тези в групата на приемащите плацебо (17).

Трябва да се отбележи, че от теоретическа гледна точка недостатък на започване на лечението с два медикамента, макар и в много ниски дози, остава вероятността болният да приема излишен медикамент, но от практическа - започването на лечението при всички хипертоници с фиксирана ниско-дозова комбинация има несъмнени преимущества: а) чрез използване на два медикамента с различен механизъм на действие е по-сигурно, че кръвното налягане и неговите усложнения ще бъдат контролирани, б) при приложение в комбинация първият и вторият медикамент могат да бъдат дадени в достатъчно ниски дози, така че страничните действия да се сведат до минимум, в) комбинацията представлява съчетание на двата медикамента в една таблетка и ако те са дългодействащи - свежда броя на приеманите таблетки до една таблетка за 24 ч. Всички тези преимущества на фиксираната комбинация от ниски дози са от изключително голямо значение за подобряване на сътрудничеството на болния - основният и най-уязвим елемент сред причините за незадоволителния успех на антихипертоничното лечение, и улесняват лекаря в неговите усилия да достигне и поддържа нормални стойности на артериалното налягане при повече болни. Поради това приложението на фиксираната нискодозова комбинация придобива широко разпространение като първа стъпка в лечението на артериалната хипертония и регулаторните здравни органи на все повече страни одобряват нейната употреба.

## Книгопис

1. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990, 335: 827 - 38.
2. Staessen J., Gasowski J., Wang J., et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865 - 72.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.



фиг. 3. Нормализация на АН при лечение с Noliprel

- The sixth report. Arch. Intern-Med.1997; 157:2413-6.
4. Murray C., Lopez A. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. Science 1996; 274 ; 740 -3.
  5. Sever P. The heterogeneity of hypertension: why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug? J.Cardiovasc.Pharmacol. 1998; 31 (Suppl. 2): S1 -S4.
  6. Dickerson C., Hingorani A., Ashby M. et al. Optimisation of antihypertensive treatment by cross-over rotation of four major classes. Lancet 1999; 353: 2008 -13.
  7. Materson B., Reda D., Cushman W. et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo.The Departments of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. N Engl J Med 1993; 328: 914 - 21.
  8. Jones J., Gorkin L, Lian J. et al. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs; a study of a United Kingdom population. BMJ 1995; 311: 293 - 5.
  9. Brunner H., Menard J, Waeber B, et al. Treating the individual hypertensive patient: consideration on dose, sequential monotherapy and drug combination. J Hypertens. 1990; 8: 3-11.
  10. Sica D, Gehr T. Dose-response relationship and dose adjustments. Chapter (119:342-344).
  11. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. Blood Pressure 2001; 10: 62 -73.
  12. Joint National Committee on Prevention, Detecton, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report. JAMA 2003; 289: 2560 - 72.
  13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351:1755 -62.
  14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.The Antihypertensive and Upid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981 - 97.
  15. 2003 ESH - ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.J Hypertens 2003; 21:1011 - 53.
  16. Frishman W, Bryzinsky B, Coulson L, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. Arch Intern Med 1994; 154:1461 -8.
  17. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor / diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertens 2000; 8:327 - 337.