

Постигане на оптимален контрол на артериалното налягане – роля на фиксираните антихипертензивни комбинации

Проф. Димитър Раев

Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт на МВР

Артериалната хипертония (АХ) е най-агресивният рисков фактор по отношение на общата и сърдечно-съдовата смъртност. Анализ на над 55 милиона смъртни случаи в развитите и развиващите се страни показва, че основна причина за смъртността е високото артериално налягане (АН), а тежестта на останалите фактори (тютюнопушене, хиперхолестеролемия, недोхранване, затлъстяване и др.) е второстепенна.¹ Освен това, честотата на АХ в индустриализираните страни е много висока – около 25–55%.² От друга страна, редица проучвания демонстрираха, че понижаването на АН може да доведе до бързо намаляване на риска и смъртността от сърдечно-съдови заболявания. Дори малка редуция на систолното АН от 2 mmHg резултира в 7% намаляване на риска от смъртност при исхемична болест на сърцето и 10% по-нисък риск от смъртност вследствие на мозъчен инсулт.³ Оценено е, че адекватният контрол на АХ може да редуцира коронарната и мозъчно-съдовата смъртност с 20%, респ. 24%.⁴ През последните години беше постигнат значим напредък в контрола на АН. Налице е обаче голямо несъответствие в честотата на оптималния контрол на АН в условия на клинични проучвания и тази, регистрирана в реалния живот.⁵ Все още контролът на АХ в общата популация не е задоволителен. Средно 30–50% от всички хипертоници и само 15% от тези с висок сърдечно-съдов риск достигат препоръчителните стойности на АН.^{6,7} Още по-незадоволителен е контролът на АХ при най-рисковите за сърдечно-

съдово събитие пациенти – диабетиците и тези с доказано сърдечно-съдово заболяване.^{7,8}

Въпреки напредъка в антихипертензивната терапия и излезлите на пазара нови молекули, броят на неконтролираните хипертоници расте. Последните данни за контрола на АХ в САЩ показват, че в периода 1994–2004 г. честотата на неконтролираните хипертоници е нараснала в сравнение с предходните 10 години, което е основание за приемане на „хипертоничен парадокс“.⁹ Причините за него са увеличаване на пациентите със затлъстяване, диабет, разпространението на тютюнопушенето и хиподинамията, застаряване на населението и приетите по-ниски норми на АН.

Причините за непостигане на оптимален контрол на АН може да се разпределят в 2 групи –

Пациент/общество	Лекар
Финансови, липса на здравно осигуряване Ниска здравна култура Трудна промяна към здравословен начин на живот Възможност за изписване на НСПВС без рецепта Лош комплайънс, персистенс, свързани с цена, НЛР, неудобство, небрежност	Ниски усилия за образование на пациента Комплицирани методични указания Липса на диуретик в терапията Инсуфициентно дозиране Ко-медикация с пресорен ефект Терапевтична инерция

Табл. 1. Основни причини за неоптимален контрол на АН
 НСПВС=нестероидни противовъзпалителни средства.

свързани с пациента и обществото като цяло, и такива, свързани с лекаря (табл. 1). От изброените най-важни са недобрият комплайънс и персистънс от страна на пациента и терапевтичната инерция от страна на лекаря. С комплайънс се означава съпричастността на пациента към терапията и се отразява със спазване на предписания дозов режим. Установено е, че той е обратнопропорционален на броя предписани медикаменти.¹⁰ Колкото повече медикаменти приема пациентът, толкова неговата съпричастност към терапията намалява. Според резултатите на голям мета-анализ опростяването на приема може да повиши комплайънса до 2 пъти.¹¹ Под персистънс се има предвид продължителността на придържане на пациента към зададената схема на лечение. При хроничните заболявания като АХ е установено, че персистънсът намалява най-рязко през първата година от лечението, като след 2 години само 60% от пациентите продължават лечението, а на десетата година те са само 40%.¹² Персистънсът зависи и от антихипертензивния клас медикамент. С най-добър персистънс са ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ), а с най-нисък – спиронолактон.¹³ Под терапевтична инерция се разбира липсата на реакция от страна на лекаря (повишаване на дозата, смяна на медикамента, добавяне на нов медикамент) при неконтролирано АН. Оказва се, че тя не е рядко срещан феномен. В анкета 30% от пациентите с офисно АН >140/90 mmHg отговарят, че антихипертензивното им лечение не е променяно.¹⁴ В друго ретроспективно проучване се установява, че при пациенти с неконтролирано АН в 87% от случаите антихипертензивната терапия е без промяна.¹⁵ От друга страна, същото проучване демонстрира, че при редуциране на терапевтичната инерция с 50%, честотата на постигнат оптимален контрол на АН след 1 година е повишена от 45% на 66%. Заедно с лошия комплайънс и персистънс, терапевтичната инерция формира порочен кръг, който затруднява постигането на оптимален контрол на АН (фиг. 1).¹⁶

Редица изследвания през последните години демонстрираха, че за постигането на оптимален контрол на АН са необходими повече от 2 медикамента.¹⁷⁻²⁰ Приема се, че при 30% може да се постигне оптимален контрол на АН с 1 медикамент, при 30% с комбинация от 2 лекарства, при 30% с комбиниране на 3 медикамента и при останалите 10% са необходими 4 и повече медикаменти. Комбинираната терапия има редица предимства пред монотерапията (табл. 2). Още по-важно е за практиката, че фиксирани комбинации също



Фиг. 1. Порочният кръг на терапевтичната инерция

имат редица предимства пред свободните комбинации (табл. 3). Ето защо ESH препоръчва, когато е възможно, използването на фиксирани дозови комбинации (комбинации в 1 таблетка) да се предпочитат пред свободните комбинации.²¹

Големи надежди се възлагат по отношение на контрола на АН на одобрените за сега тройни фиксирани комбинации – валсартан/амлодипин/хидрохлортиазид и олмесартан/амлодипин/хидрохлортиазид. Комбинирането на АРБ с тиазиден

- Повишена ефективност в редуцията на АН
- Допълващи се механизми на действие
- Потискане на контрарегулаторни механизми
- По-бързо достигане на прицелното АН
- По-редки странични ефекти (клинични, метаболитни)
- Промяна във фармакодинамиката, резултираща в удължено действие
- По-широк спектър на действие (отговор)

Табл. 2. Предимства на комбинираната антихипертензивна терапия пред монотерапията

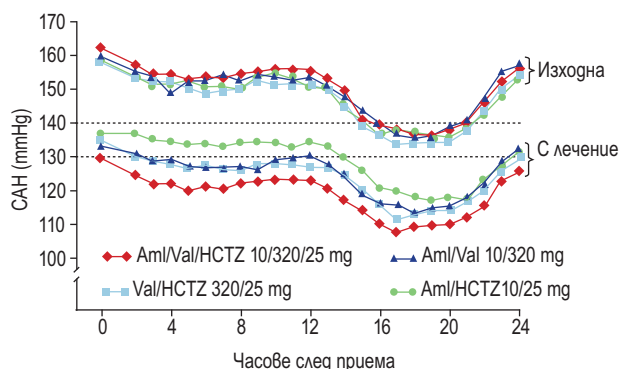
	Фиксирани комбинации	Свободни комбинации
Улеснено дозиране	+	-
Комплайънс, персистънс	+	-
Ефикасност	++	+
Толеранбилност	+	-
Бърз ефект	+	-
Цена	+	-
Флексибилност в дозирането	+	++
Контрол на АН	+	-

Табл. 3. Предимства на фиксирани комбинации пред свободните

*Ортостатични проблеми,
**коморбидитет (ЗСН) – фиксирани комбинации след стабилизиране на състоянието.

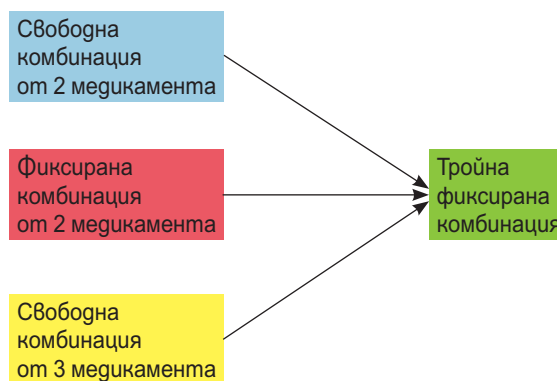
диуретик и амлодипин се препоръчва от ESH²² и NICE,²³ тъй като се съчетават различни механизми на действие, резултиращи в изразен антихипертензивен ефект. В едно 8 седмично изследване се установи мощен редуциращ ефект на тройната комбинация валсартан/амлодипин/хидрохлортиазид.²⁴ На третата седмица от лечението с валсартан 160 mg/амлодипин 5 mg/хидрохлортиазид 12.5 mg се постига редукция на систолното АН с 30 mmHg, а на 8-седмица редукцията му с валсартан 320 mg/амлодипин 10 mg/хидрохлортиазид 25 mg е с 40 mmHg.²⁵ Ефектът продължава 24 часа при запазване на генонощната крива на АН (фиг. 2).²⁶ Интересен факт е, че ефектът на комбинацията расте с тежестта на АХ, като най-голяма редукция на систолното налягане се регистрира при изходно АН >180 mmHg. Изследването показва, че тройната комбинация се толерира добре, като най-чести нежелани ефекти са замайване (7.7%), периферни отоци (4.5%) и главоболие (4.3%). Тяхната честота не е по-голяма, отколкото при двойните комбинации, като при тройната комбинация оточите са двойно по-редки в сравнение с двойните комбинации с амлодипин (8.5–8.9% за последните).

В заключение, над една трета от хипертоничите имат нужда от комбиниране на 3 антихипертензивни медикаменти, за да постигнат контрол на АН. Изследванията ясно показват, че при тях трябва да се предпочете тройната фиксирана комбинация. Комбинацията от валсартан/амлодипин/хидрохлортиазид има мощен ефект при приемлива честота на нежелани ефекти. Тя може да се прилага при неконтролирани пациенти на двойна свободна или фиксирана комбинация, или тройна свободна комбинация (фиг. 3). Предстои да се докаже в клинични изследвания, че тя е не



Фиг. 2. 24-часов ефект върху АН на различните комбинации валсартан, амлодипин и хидрохлортиазид

Неконтролирано АН



Фиг. 3. Възможни сценарии за преминаване към тройна фиксирана комбинация

само ефикасна, но и че чрез нея ще се подобри комплайънсът и персистенцията на пациентите, а от там и контрола на АН.

Статията се публикува със съдействието на Novartis Pharma.

Книгопис

1. Ezzati M., et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–60.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J.J Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2004; 22:11–9.
3. Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–13.
4. Banegas JR, Rodn'iguez-Artalejo F, De la Cruz-Troca J, De Andres Manzano B, Del Rey Calero J. Hypertension related mortality and arterial pressure in Spain (Spanish). *Med Clin (Barc)* 1999; 112:489–494.
5. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303(20):2043–2050.
6. Llisterri Caro JL, Rodn'iguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Diviso' n Garrote JA, Santos Rodn'iguez JA, et al. Control of blood pressure in Spanish hypertensive population attended in primary health-care. PRESCAP 2006 Study (Spanish). *Med Clin (Barc)* 2004; 122:165–171.
7. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garc'a Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338–1344.
8. Nelson SA, Dresser GK, Vandervoort MK. Barriers to Blood Pressure Control: A STITCH Substudy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13:73–80.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.