

# Три е повече от две

## Какво научихме от проучването EXALT?

(The Exforge As Compared to Losartan Treatment in Stage 2 Systolic Hypertension<sup>18</sup>)

**Доц. Елина Трендафилова**

Национална кардиологична болница

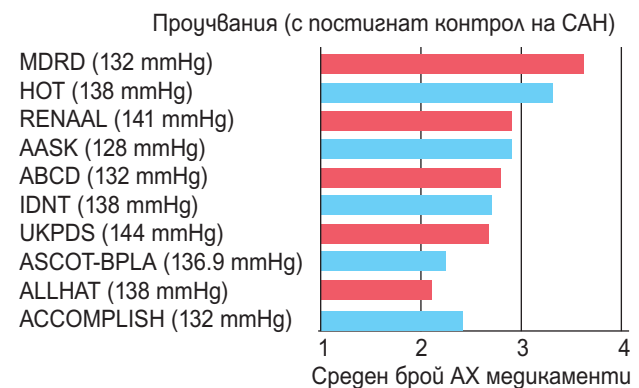
Артериалната хипертония е сериозен здравен, икономически и социален проблем и въпреки нарастващия интерес към заболяването и увеличаващия се брой медикаменти за лечението ѝ, контролът на АН в световен мащаб е незадоволителен. В наскоро публикувано проучване в САЩ честотата на хипертония в общата популация е 30.4% (66.9 млн.), като 46.5% от пациентите са с контролирано АН.<sup>1</sup> В субанализ на артериалната хипертония в мащабното епидемиологично проучване PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), проведено в 17 страни на 5 континента и включващо над 140 000 пациенти, докладван на Европейския конгрес по кардиология в Мюнхен 2012 г., честотата на АХ е 40.7%, а с контролирана АХ са само 13.1% от болните.<sup>2</sup>

От множеството клинични проучвания и метаанализи<sup>3-6</sup> знаем, че всички класове антихипертензивни медикаменти намаляват свързаната с АХ заболеваемост и смъртност в еднаква степен при еднакво понижаване на АН; контролът на АН е по-важен от избора на медикамент; монотерапията е неефективна за достигане на таргетни стойности при високорискови пациенти или високостепенна АХ.

В патогенезата на АХ участват различни механизми в сложни съчетания помежду си, което изисква и повлияването им на различни нива и предполага комбинирана антихипертензивна терапия. При избора на антихипертензивна терапия се ръководим от СС рисков профил на пациента, неговата коморбидност, наличието или не на увреда на таргетни органи, съпътстваща терапия и възможните лекарствени взаимодействия, поносимостта на терапията и цената. За лечение на АХ са одобрени медикаменти от 11 различни класа и повечето от тях имат адитивен ефект по отношение редукция на АН и предпазване

от увреда на таргетни органи. Препочита се комбинацията на медикаменти с адитивен антихипертензивен ефект и неутрализиране на страничните ефекти чрез фармакодинамични взаимодействия и/или чрез намаляване на дозите в комбинацията. Възможност в повечето големи рандомизирани проучвания са използвани средно 2 антихипертензивни медикамента (фиг. 1).

В основата на повечето антихипертензивни комбинации стоят блокерите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), тъй като в основата на целия сърдечно-съдов континуум лежи активацията на ангиотензин II. РААС блокерите най-често се комбинират с диуретици или калциеви антагонисти. В международните препоръки за лечение на артериална хипертония АСЕ-инхибиторите и АРБ са равнопоставени.<sup>7,8</sup> В мета-анализ на проучвания за лечение на АХ, включващ над 400 000 пациенти, съпричастността



**Фиг. 1.** В повечето клинични проучвания за постигане на таргетните стойности на систолно артериално налягане (САН) са използвани  $\geq 2$  медикамента

към терапията с АРБ е най-голяма,<sup>9</sup> този клас медикаменти осигурява най-добра регресия на ЛК хипертрофия<sup>10</sup> и честотата на медикаментозно-индуциран диабет е най-ниска сред лекуваните с АРБ.<sup>11</sup> АРБ показват еднакъв кардиопротективен ефект с АСЕ-инхибиторите съгласно мета-анализ на 13 проучвания с 80 594 болни с атеросклероза или висок риск от атеросклероза, с проследяване поне 12 месеца.<sup>12</sup> РААС-блокери намаляват комбинирания показател от сърдечно-съдова смъртност, нефатален МИ и нефатален инсулт с 11% – OR 0.89 (CI 0.85–0.93). При пациенти с изходно АН <130 mmHg комбинираният показател е намален с 16% (95% CI 10–23%), а общата смъртност с 11% – OR 0.89 (CI 0.85–0.93). Ефектът е налице независимо от наличието на сигурните индикации за приложение на РААС-блокери: сърдечна недостатъчност (OR 0.81, CI 0.75–0.88) или захарен диабет (OR 0.79, CI 0.70–0.89). Мета-анализът показва еквивалентност на АСЕ-инхибиторите и АРБ по отношение редукция на обща и сърдечно-съдова смъртност, инфаркт и инсулт.

Проучването ACCOMPLISH е първото проучване, което сравнява 2 терапии с комбинации в една таблетка (97% от пациентите са получавали  $\geq 1$  АХ медикамент; 74% са получавали  $\geq 2$  АХ медикаменти) и показва, че комбинираната терапия в една таблетка осигурява много добър антихипертензивен контрол, като комбинацията от АСЕ-инхибитор и калциев антагонист има по-добър кардиопротективен ефект от комбинацията АСЕ-инхибитор и диуретик.<sup>13</sup> Фиксираните антихипертензивни комбинации осигуряват добра съпричастност и постоянство на терапията, по-добра ефективност, поносимост и са икономически по-изгодни.<sup>14</sup> Липсата на съпричастност и постоянство е пренебрегван рисков фактор – известно е, че в края на втората година след започване на антихипертензивната терапия само 50% от пациентите продължават да я приемат.<sup>15</sup> Лошата съпричастност към терапията води до лош клиничен изход – в ретроспективен анализ на 11 532 болни с диабет, липсата на съпричастност води до увеличение на хоспитализациите с 58% и на смъртността с 81%.<sup>16</sup>

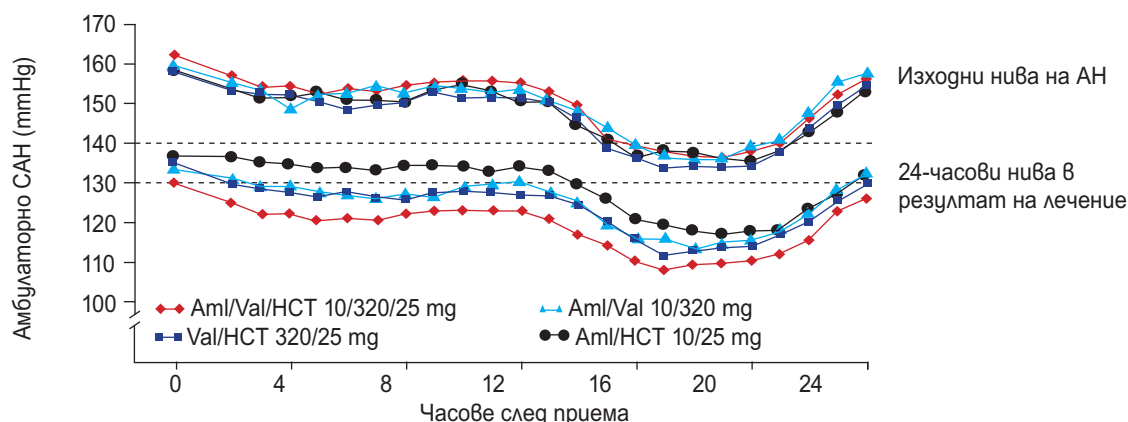
В повечето случаи изборът на комбинациите от антихипертензивни медикаменти се свежда до из-

бор между трите основни групи АХ медикаменти – РААС-блокери, диуретик или калциев антагонист. Множество клинични проучвания показваха предимствата по отношение контрола на АН на фиксираните двойни комбинации от АРБ/диуретик или АРБ/калциев антагонист. Добавянето на трети медикамент към наличните двойни комбинации показва допълнителен адитивен антихипертензивен ефект – добавянето на amlodipine към фиксираната комбинация valsartan/НСТ е свързано с допълнителна редукция на САН от 10.5 mmHg, а добавянето на НСТ към фиксираната комбинация amlodipine/valsartan води до допълнителна редукция на САН от 10.8 mmHg.

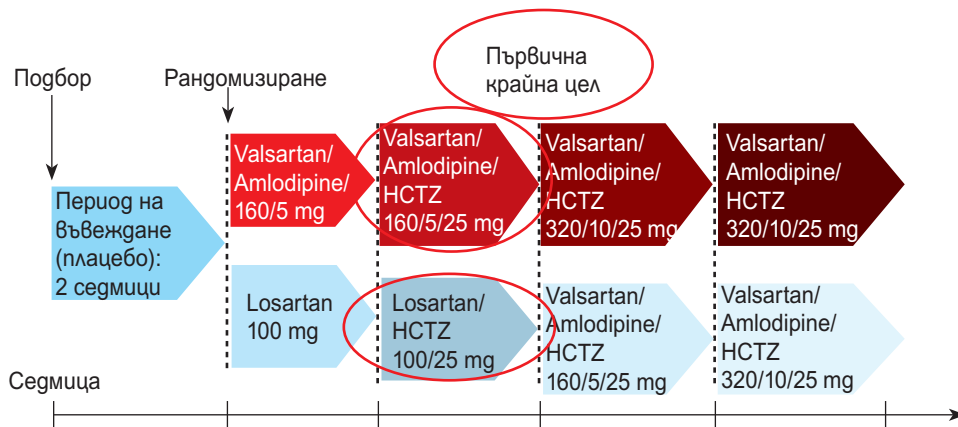
Единствената съвременна налична тройна фиксирана антихипертензивна комбинация е Exforge НСТ. В 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано проучване при пациенти с умерена до тежка хипертония,<sup>17</sup> тройната фиксирана комбинация показва сигнификантно по-голяма редукция на САН с 30 mmHg още на втората седмица от началото в сравнение със съответните двойни комбинации от valsartan, НСТ и amlodipine, като при пациентите с тежка АХ редукцията на САН достига 49.6 mmHg. Ефектът е продължителен, комбинациите на valsartan, НСТ и amlodipine осигуряват 24-часов контрол на АН, като запазват физиологичната крива на АН (фиг. 2).

Терапията с тройна антихипертензивна комбинация позволява на повече пациенти да постигнат контрол на АН: 70.8% срещу 44.8–51.8% (P<0.0001 спрямо всички други двойни комбинации) при сравними странични и нежелани ефекти, които са с ниска честота, включително хипотония и синкоп. В това проучване гозата на тройната комбинация е титрирана до максималната налична (amlodipine/valsartan/НСТ 10/320/25 mg).

В наскоро публикуваното проучване EXALT (The Exforge As Compared to Losartan Treatment in Stage 2 Systolic Hypertension) е тествана хипотезата, че стартирането на лечението с умерени дози от тройната фиксирана комбинация Exforge НСТ има по-добър антихипертензивен ефект от максималните дози на двойната комбинация losartan/НСТ.<sup>18</sup> Това е 12-седмично многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано про-



Фиг. 2. Амбулаторно мониториране на АН преди и след лечение



Фиг. 3. Дизайн на проучването EXALT

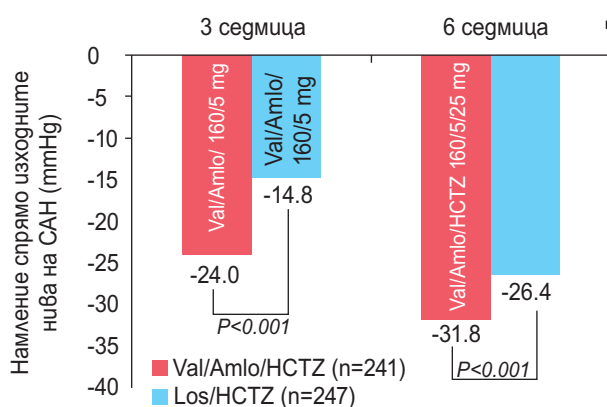
учване, включващо 488 пациенти с 2 степен АХ (САН  $\geq 160$  mmHg и  $< 200$  mmHg) и е проведено в 80 изследователски центъра на САЩ. Първичната крайна цел е промяната в САН на 6 седмица спрямо изходните стойности. Вторични цели на проучването са промените в ДАН, дялът на пациентите с постигнат контрол на АН според съвременните международни препоръки и дялът на болните, постигнали редукция на САН с над 20, над 30 и над 40 mmHg. След първите 6 седмици всички пациенти преминават на лечение с комбинацията valsartan/amlodipine/HCTZ с титриране до максималните дози за още 6 седмици – дизайнът на проучването е представен на фиг. 3. Всички терапии са с фиксирана комбинация и еднократен прием.

След скриниране на 966 болни, в проучването са включени 488 болни – 247 в групата valsartan/amlodipine/HCTZ и 241 в групата losartan/HCTZ. Двете групи не се различават съществено по основните изходни характеристики – средно изходно ДАН (98.6 срещу 97.6 mmHg); наличие на метаболитен синдром (54% срещу 57%); мъжки пол (58% срещу 55%); наличие на захарен диабет (18% срещу 22%). В групата valsartan/amlodipine/HCTZ пациентите са сигнификантно по-млади (55 срещу 57.1 години) и с по-ниско изходно систолно АН (166.8 срещу 168.5 mmHg,  $P=0.017$ ). Средната продължителност на АХ е над 10 години и в двете групи и повечето са имали предшестваща антихипертензивна терапия.

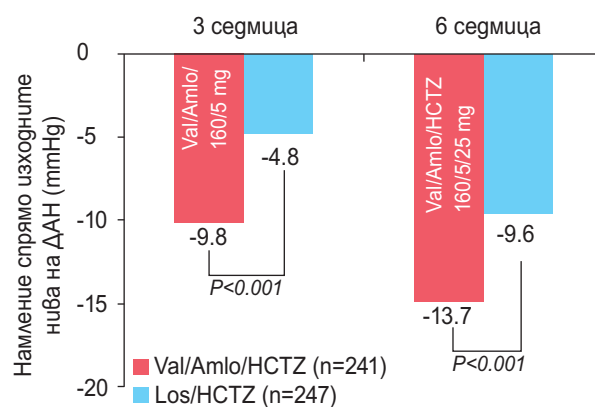
В двете групи е постигната сигнификантна редукция на САН и ДАН спрямо изходните стойности, но тя е по-изразена в групата valsartan/amlodipine/HCTZ (фиг. 4, фиг. 5). Тази разлика изчезва на 12 седмица, когато всички пациенти преминават на комбинацията valsartan/amlodipine/HCTZ, като при пациентите, които са превключени от losartan/HCTZ към valsartan/amlodipine/HCTZ е постигната допълнителна редукция на САН с още 5 mmHg.

При част от пациентите е проведено амбулаторно мониториране на АН, като в двете групи няма разлика в изходните стойности – около 70% от измерванията са над таргетните стойности на САН.<sup>19</sup> След започване на лечението и в двете групи е постигната редукция на дела на измерванията над таргетите, но това намаление е сигнификантно по-голямо в групата, лекувана с тройна комбинация в умерени дози (фиг. 6).

Антихипертензивният отговор в групата valsartan/amlodipine/HCTZ е по-добър: редукция на изходното САН на 6 седмица с над 20 mmHg (80% срещу 66%), с над 30 mmHg (56% спрямо 45%) или с над 40 mmHg (31% спрямо 20%). В края на 6 седмица 57% в групата valsartan/amlodipine/HCTZ и 46% в групата losartan/HCTZ са постигнали АН под 140/90 mmHg ( $P=0.032$ ). В края на 12 седмица, когато всички пациенти приемат valsartan/amlodipine/HCTZ, 70% в групата



Фиг. 4. Редукция на САН

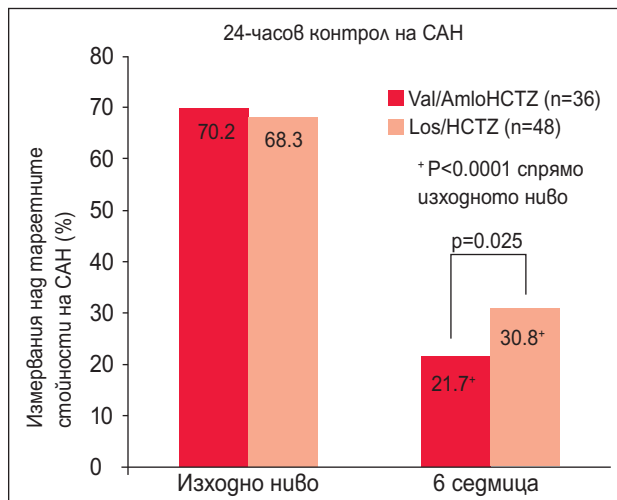


Фиг. 5. Редукция на ДАН

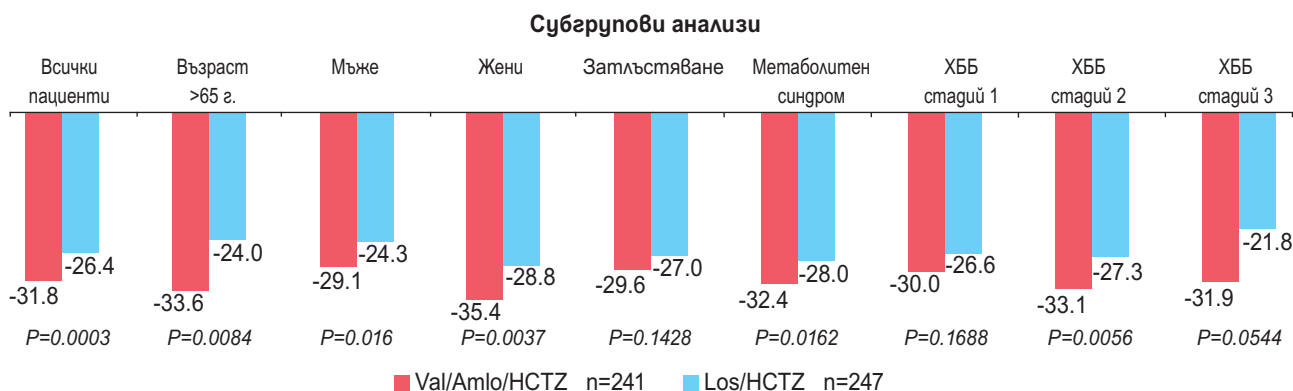
ната с valsartan/amlodipine и 71% в групата losartan/postuzam АН <140/90 mmHg (P=0.649).

Субгрупови анализи показват, че пациентите над 65 години имат по-изразен антихипертензивен отговор в групата с тройна комбинация в умерени дози спрямо групата с двойна комбинация в максимални дози: САН -33.6 срещу -24 mmHg; p=0.008 и ДАН: -15.1 срещу -7.4 mmHg; p<0.001. Тройната комбинация в умерени дози редуцира повече САН, независимо от пол, раса, наличие на захарен диабет, метаболитен синдром или хронична бъбречна недостатъчност стадий 2 и 3 (фиг. 7).

Страничните и нежеланите ефекти са ретки – сериозни странични ефекти са регистрирани при 0.4% в групата valsartan/amlodipine/НСТ и 0.8% в групата losartan/НСТ, като прекъсване на терапията поради нежелани ефекти е имало в 7% спрямо 4% – несигнификантна разлика.



Фиг. 6. Постигнат контрол на САН при 24-часово мониториране на АН



Фиг. 7. Намаление на стойностите на САН (mmHg) на 6 седмица спрямо изходните нива при различни субгрупи пациенти

Авторите правят извода, че при пациенти с умерена АХ ранното стартиране на тройна фиксирана комбинация в умерени дози води до по-изразен антихипертензивен ефект в сравнение с двойната фиксирана комбинация в максимални дози. При пациенти, които са вече на двойна АХ терапия, преминаването на тройна комбинация има адитивен АХ ефект без да увеличава страничните ефекти.

В заключение: контролът на хипертонията остава субоптимален и е проблем в световен мащаб. Често са необходими няколко медикамента за дос-

тигане на таргетни стойности на АН, като фиксирани комбинации в една таблетка имат клинични и икономични предимства. Препоръките за лечение на АХ подкрепят лечението с комбинацията от РА-АС-блокатор, калциев антагонист и диуретик, когато са необходими 3 медикамента. Комбинацията от три медикамента в умерени дози има по-добър антихипертензивен ефект от двойна комбинация в максимални дози, свързана е с по-голяма съпричастност и постоянство от страна на пациента, което би имало полза по отношение на клиничния изход.

Статията се издава с подкрепата на Новартис.

#### Книгопис

1. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Vital Signs: Awareness and Treatment of Uncontrolled Hypertension Among Adults – United States, 2003–2010. 2012, September 7, 61(35); 703–709.
2. R. Diaz, Georg E. PURE: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in 600 urban and rural communities from 17 high, middle and low income countries: Results from the PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology). European Society of Cardiology Congress 2012, Munich.

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