

Тройна фиксирана комбинация – мястото ѝ в лечението на артериалната хипертония

Доц. Мария Токмакова

Секция „Кардиология“, I катедра по Вътрешни Болести, Медицински университет, Пловдив

Резюме

Целта на антихипертензивната терапия е оптимална редукция на артериалното налягане (АН) при благоприятен профил на поносимост, което е предпоставка за дългосрочно придържане към лечението. В обзора е разгледана тройната комбинация, в контекста на валзартан-амлодипин-хидрохлоротиазид (EXFORGE HCT), като единствена регистрирана и налична за употреба в България. Обсъдена е концепцията за комбиниране на трите класа медикаменти и предимствата на всеки един от тях. Представени са факти от клинични проучвания, оценяващи ефикасността и безопасността на тройната комбинация валзартан-амлодипин-хидрохлоротиазид и илюстриращи превъзходство за намаляване на АН пред двойните комбинации при еднакъв профил на безопасност.

Summary

The goal of antihypertensive treatment is optimal reduction of blood pressure (BP) with a favorable tolerability profile, which is the right way to secure long term treatment adherence. This is a review of triple-combination therapy in the context of valsartan-amlodipine-hydrochlorothiazide (EXFORGE HCT) as the only fixed dose medication of this kind registered and available for use in Bulgaria. The rationale for combining the three antihypertensive classes of drugs and their advantages for blood pressure control are summarized. Supporting evidence from clinical trials assessing efficacy and safety of triple-combination therapy and its superiority over double combinations for BP control is discussed.

Целта на обзора е да се обоснове употребата на тройната комбинация в контекста на валзартан-амлодипин-хидрохлоротиазид (EXFORGE HCT), като единствена регистрирана и налична за употреба в България, и да се анализират резултатите от по-важните проучвания, проведени до момента.

Артериалната хипертония (АХ) е основен, разпространен и независим рисков фактор за сърдечно-съдови и бъбречни заболявания и водеща причина за смъртност и инвалидизация в световен мащаб¹.

Понижаването на систолното артериално налягане (АН) дори с 2 mmHg води до 7% намаляване на риска от смърт при исхемична болест на сърцето и 10% по-нисък риск от смърт при мозъчен инсулт². Европейските и световните препоръки са очертали ясно прицелните стойности на АН в различните категории пациенти, както и необходимостта от ранно и ефективно лечение с цел намаляване на заболеваемостта и смъртността. Въпреки значимия напредък в антихипертензивното лечение през

последния век, АХ е нерешен и социалнозначим проблем поради широкото си разпространение и големия брой пациенти с неоптимален контрол³.

Монотерапията може да бъде ефективна при част от болните с АХ. Голям дял от хипертониците са с усложнена хипертония и/или високорисков профил и се нуждаят от комплексен подход за достигане на оптимални стойности на АН, включващ комбинации от два или повече медикамента, насочени към съчетано повлияване на различни патофизиологични механизми⁴. Редица мащабни проучвания като SCOPE⁵, ALLHAT⁶, INVEST⁷, LIFE⁸, ACCOMPLISH⁹ и STITCH¹⁰ показаха, че между 23–52% от участващите в тях хипертоници се нуждаят от три или повече антихипертензивни медикамента за достигане на прицелните стойности на АН и осигуряване на оптимален контрол. Придържането и постоянството в антихипертензивното лечение са в обратна корелация с броя на изписваните медикаменти, което предопределя лошия контрол на АХ и свързаните с нея сърдечно-съдови усложнения при болните на множество таблетки¹¹. Като цяло хипертониците, които се нуждаят от три класа антихипертензивни медикаменти, са пациенти с висок риск и осигуряването на добро придържане към лечението би довело до по-благоприятна дългосрочна прогноза при контролирани икономически разходи¹².

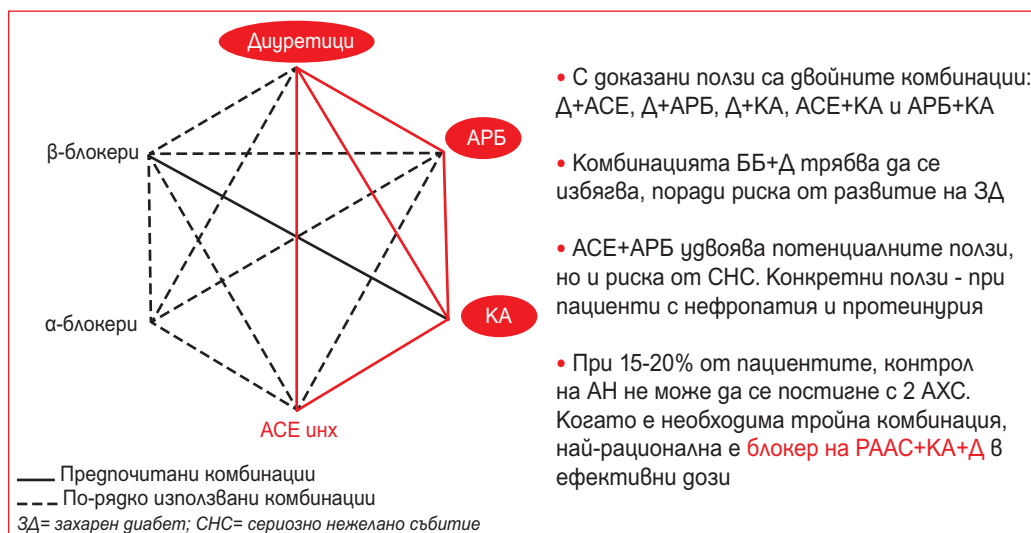
В исторически план тройната комбинация е изследвана за първи път преди 45 години в рандомизирано контролирано проучване с резерпин, хидралазин и хидрохлоротиазид и показва благоприятни резултати¹³. Във времето терапевтичната стратегия при АХ преминава през периоди на фаворизиране на монотерапията или през стъпаловидния подход, за да изкристализира в актуалните препоръки като насока за откриване на оптималната комбинация, по възможност, фиксирана в една таблетка.

Предимствата на комбинираната антихипертензивна терапия са следните^{23–26}:

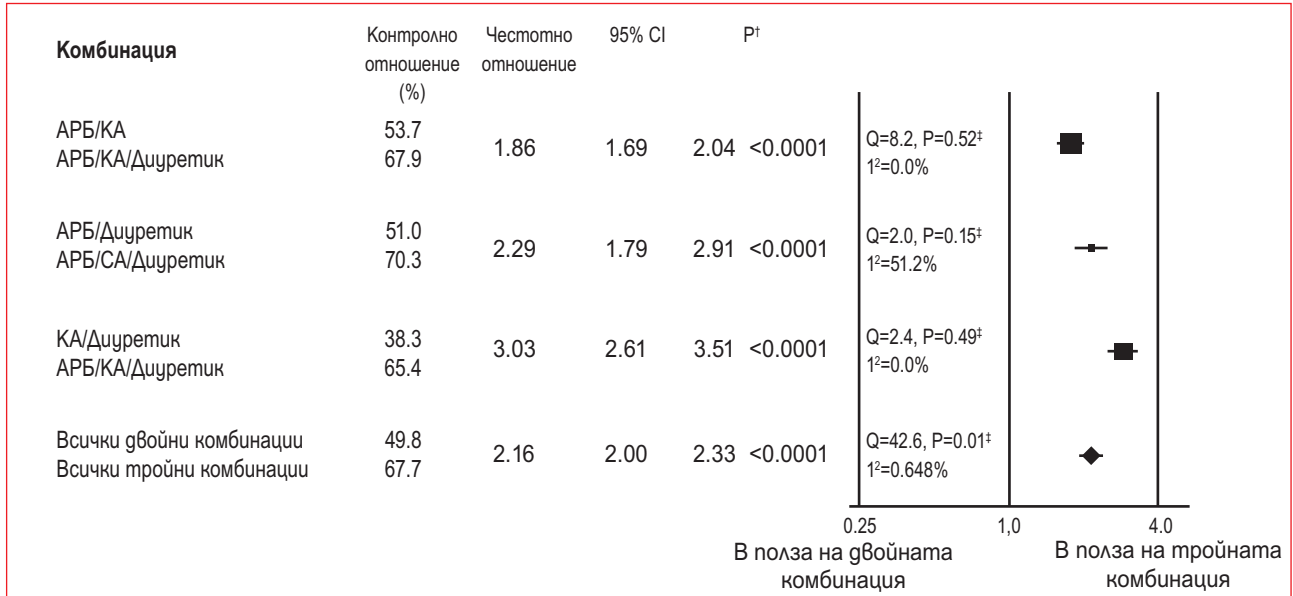
- повишена ефикасност спрямо самостоятелното приложение на всяко едно от лекарствата, съдържащи се във фиксираната лекарствена комбинация^{23, 24};
- съчетаване и допълване на механизмите на действие и подсибяване на комплексен патофизиологичен подход на лечение, при атенюиране на контрарегулаторните отговори^{23, 24};
- по-бързо постигане на прицелните стойности на АН^{23, 24};
- намалена честота на страничните ефекти (клинични и метаболитни)^{23, 24};
- промени във фармакодинамиката, вероятно утължаващи ефекта от терапията^{23, 24};
- подобрен комплайънс на пациента чрез използването на комбиниран медикамент с фиксирани дози (прием на една вместо на две или три таблетки)²⁵;
- по-ниски разходи (разглеждано глобално в дългосрочен аспект)²⁶.

В обзор Gorostidi et al. извеждат изходно по-високите нива на АН и акумулирането на СС и бъбречни рискови фактори като предсказващи резистентна или трудна за контрол АХ, която от своя страна е показание за по-агресивен лечебен подход и ранно включване на комбинирана терапия¹⁴.

Известно е, че множество патофизиологични механизми участват в патогенезата на повишеното АН – ригидност на артериалната стена, ЛК и съдова хипертрофия, ендотелна дисфункция, бъбречна дисфункция, свръхактивация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и симпатиковата нервна система (СНС). Именно това предопределя ниската успеваемост на монотерапията за постигане на оптимален контрол на АН,



Фиг. 1. Препоръчителни комбинации от АХС



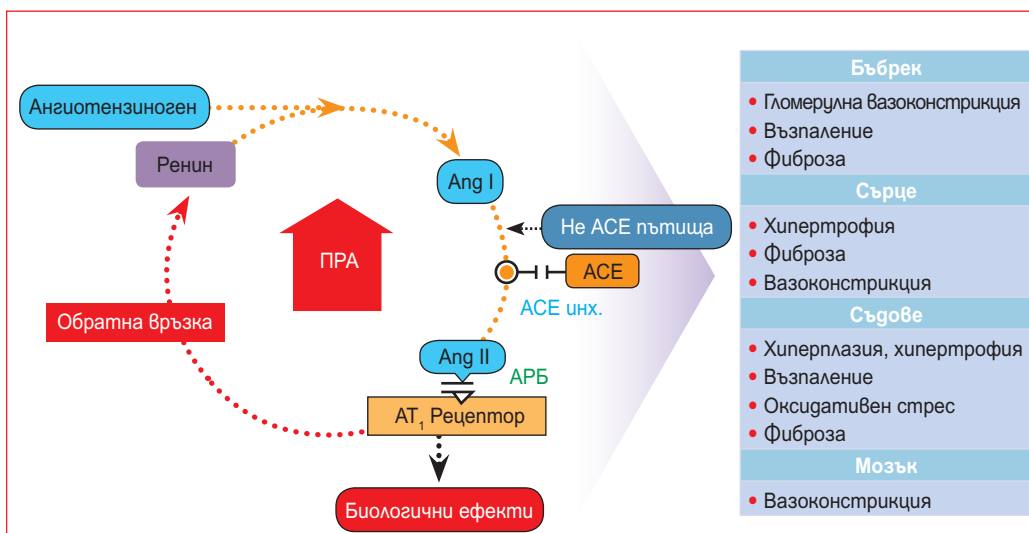
Фиг. 2. Тройна комбинация от АРБ, КА, диуретик осигурява прувъзхождащ контрол на АН спрямо възможните двойни комбинации от съответните терапевтични класове

както и по-голямата вероятност за отключване на компенсаторни механизми. Основно изискване при комбинирането на различни класове антихипертензивни медикаменти е наличие на доказателства, че в комбинация те могат да понижат по-ефективно АН в сравнение със съответните монотерапии при оптимален профил на безопасност. Повечето експертни документи, включително последната ревизия на Европейските ръководни правила за лечение на АХ (ESH/ESC-препоръки-2009), определят блокери на РААС в комбинация с тиазидни диуретици или калциеви антагонисти (КА) като препоръчителна начална комбинирана терапия при високорискови пациенти и необходимост от бързо постигане на прицелните стойности на АН (виж Фиг.1)¹⁵.

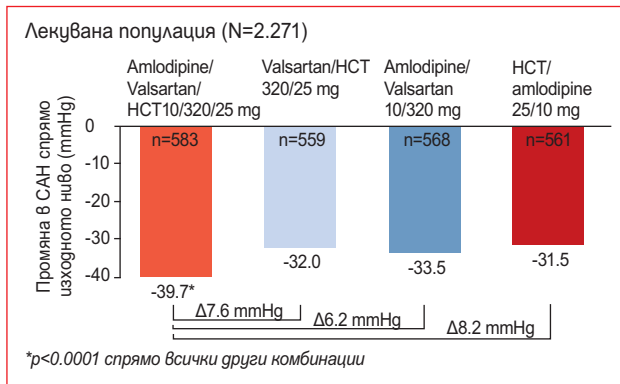
Ефективността и профилът на безопасност на тройната комбинация ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ)-КА-хидрохлоротиазид в сравнение с

различни варианти на двойна комбинация от тези антихипертензивни класове са проверени в мета-анализ, обхващащ 7563 болни. Тройната комбинация от АРБ, КА и хидрохлоротиазид във всеки един дозов вариант е по-ефективна в редуцията на АН (70% успяват да постигнат контрол) при еднакъв профил на безопасност в сравнение с двойните комбинации от същите медикаменти (виж Фиг. 2)¹⁶.

Комбинирането на РААС-блокери, КА и тиазиден диуретик е логично обосновано поради възможност за комплексно повлияване на основни патофизиологични механизми в генезата на АХ. Модулирането на РААС и потискането на ефектите на крайния продукт ангиотензин 2 (Ан2) – стимулиране на секрецията на алдостерон, бъбречната задръжка на натрий и вода, директен вазоконстрикторен ефект, водещ до повишаване на АН и стимулиране на съдовото възпаление и ремоделиране, ЛК хипертрофия и тром-



Фиг. 3. ACE инхибиторите и АРБ водят до компенсаторно повишаване на плазмената ренинова активност (ПРА)



Фиг. 4. Тройната комбинация понижава САН значително повече от съответните двойни комбинации

боза може да бъде осъществено на няколко нива. Директните ренинови инхибитори понижават плазмената ренинова активност и съответно нивата на Анг1 и Анг2. АРБ оказват ефект в края на каскадата и имат високоселективен афинитет към АТ1-рецептора и така инхибират ефекта на Анг2 директно, като го изместват от АТ1-рецептора. Дългосрочното лечение с АРБ чрез компенсаторно увеличаване на плазмената ренинова активност може да доведе до реактивация на Анг2 и увеличаване на алдостероновите нива и съответно до ограничаване на антихипертензивния ефект на АРБ (виж Фиг. 3).

КА имат централна роля за гладкомускулната контракция. Вазодилатацията при лечение с дихидропиридинови КА може да отключи компенсаторни механизми – активация на СНС и РААС, съответно рефлексна тахикардия и вазоконстрикция, които да отслабят антихипертензивния ефект на КА.

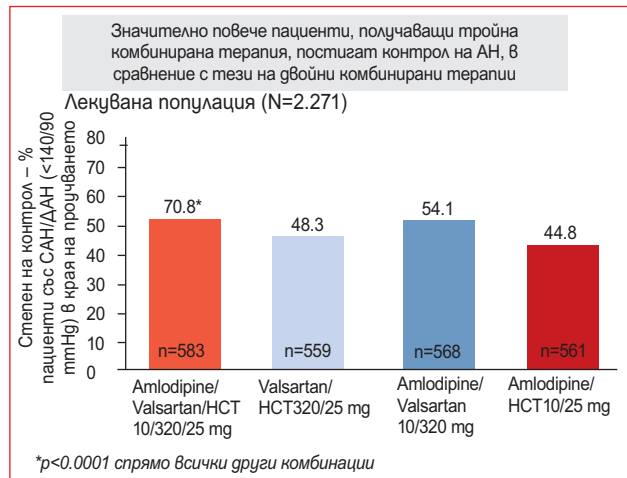
Тиазидните диуретици осъществяват антихипертензивния си ефект чрез намаляване на натрия и плазменния обем. При дългосрочно лечение антихипертензивният ефект се обяснява с редуциране на общата периферна съдова резистентност. Загубата на натрий може да отключи компенсаторна активация на РААС и СНС, които да доведат до вазоконстрикция и задръжка на натрий и атенюване на ефекта на тиазидните диуретици.

В терапията с различни медикаменти всеки един от компонентите може потенциално да неутрализира активирания по пътя на отрицателната обратна връзка противоположни, компенсаторни механизми, с което да се постигне адитивно и още по-ефективно понижаване на АН.

Книгопис

1. Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. – *Lancet* 2005;365(9455):217–223.

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



Фиг. 5. Тройната комбинация позволява на повече пациенти да постигнат контрол на АН

Ефективността и сигурността на комбинацията валзартан/амлодипин/хидрохлоротиазид един път дневно са проверени в проспективно рандомизирано проучване на 2271 хипертоници II ст. и сравнени със съответните двойни комбинации. Резултатите показват сигнификантно по-изразена редукция на САН и ДАН (39.7 и 24.7 mmHg) при пациентите, лекувани с тройната комбинация, независима от факторите възраст, раса и етнос (фиг. 4), както и по-голям процент (70.8%) на достигане на прицелните стойности на АН (фиг. 5) при еквивалентни нива на странични ефекти¹⁷.

Превъзходство на тройната комбинация валзартан/амлодипин/хидрохлортиазид над двойната или монотерапията е демонстрирана като процент на пациенти, постигащи контрол на АН и в проучванията EXALT (57%)¹⁸, Ex-STAND (57%, черна раса)¹⁹, Ex-EFFeCTS (53%)²⁰ и Ex-FAST (73–75%, два дозиви режима)^{21, 22}.

Заклучение

Голяма част от болните с АХ се нуждаят от комбинирано лечение за достигане на прицелните стойности на АН. Тройната комбинация валзартан/амлодипин/хидрохлоротиазид осигурява по-ефективно намаляване на АН от двойните комбинации от същите агенти без значимо увеличаване на страничните ефекти. Прилагането на фиксирана комбинация в една таблетка би осигурило добро придържане и постоянство към лечението, а от там – и оптимален контрол на АН.

Статията се издава с подкрепата на Новартис.