

## За мястото на фиксираната комбинация от Валсартан, амлодипин и хидрохлоротиазид в лечението на артериалната хипертония според международните ръководства

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Хипертонията остава най-разпространеното хронично заболяване в развития свят и най-честата причина пациентите да търсят медицинска помощ. Тя е и основен фактор за сърдечно-съдова и бъбречна заболеваемост и смъртност. Епидемиологични проучвания показват, че дори и много малки промени в стойностите на артериалното налягане (АН) (-2 mmHg) биха имали значимо въздействие върху смъртността от исхемична болест на сърцето или инсулт (съответно намаление със 7% и 10%)<sup>1</sup>. Въпреки познанията ни и голямото разнообразие от медикаменти за намаляване на АН, контролът на хипертонията е далеч от желаните резултати и много пациенти не постигат прицелните стойности.

Някои епидемиологични проучвания сочат, че контролът на налягането варира между 10 и 50% в различните страни на Европа. Последните данни са от EUROASPIRE IV, където се установява, че контролът на налягането у нас в групата пациенти с доказана коронарна болест на сърцето е 42% (лични данни). Във високорисковата популация обаче през 2007 г. EUROASPIRE III установява 12% контрол на налягането под прицелни стойности в българската популация<sup>2</sup>.

По последни данни в САЩ от National Health and Nutrition Examination Survey<sup>3</sup> се установява значително подобрение в контрола на хипертонията през последните 10 години, като 50% от пациентите с хипертония достигат прицела на АН (по-малко от 140/90 mmHg). Тези резултати са добри, но това означава, че поне 50% от болните остават с неконтролирано АН. Причините за лошия контрол са многофакторни, включително социални (липса на разбиране от страна на пациента, адекватно или достъпно здравеопазване), инерция на лекаря (не е започната терапия или дозата на медикаментите не е увеличавана при неконтролирана хипертония) и усложнения от лечението (странични ефекти, неудобство на многократни дози, лекарствени взаимодействия). Използването на комбинирана терапия е спомогнало за намаляване на въздействието на много от тези фактори и е в потвърждение на Седмия доклад на Обединения национален комитет за предотвратяване, разкриване, оценка и лечение на високо АН (JNC7, 2003)<sup>4</sup>, където за първи път бе застъпена тезата за използване на комбинирана терапия при пациенти с повишено АН най-малко 20/10 mmHg над прицелните стойности. Европейските препоръки от 2007 г. също предложиха комбинирано лечение при

болните с висок сърдечно-съдов риск<sup>5</sup>. Рано стартирана, комбинираната терапия по-бързо постига прицела на АН<sup>6,7</sup> и подобрява придържането към лечението<sup>4,8</sup>.

Допълнителен аргумент в подкрепа на употребата на комбинирана терапия е броят на лекарствата, необходими за постигане на прицелното АН при повечето пациенти. Резултатите от множество големи проучвания при пациенти с хипертония през последното десетилетие [LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm)] показват, че повечето пациенти с хипертония се нуждаят от най-малко два медикамента<sup>9-11</sup>. Пациенти с повишен сърдечно-съдов риск или с бъбречни увреждания се нуждаят от 3.2 медикамента средно, за да се постигнат по-ниските за тях прицели на АН<sup>12</sup>. Признаването на тази необходимост доведе до появата на пазара на множество фиксирани комбинирани форми от два медикамента, например тиазидни диуретици с  $\beta$ -блокери, АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ); недихидропиридинов калциев антагонист (КА) с АСЕ-инхибитор или АРБ и дихидропиридинов КА с АСЕ-инхибитор. Някои от тях са одобрени и като първа линия на лечение за хипертония. Впоследствие усилията на изследователите бяха насочени към разработването на тройни комбинации – например АРБ + дихидропиридинов КА + тиазиден диуретик, какъвто е медикаментът Exforge НСТ (валсартан + амлодипин + хидрохлоротиазид).

Счита се, че лечението с тройна фиксирана терапия като израз на модерната хипертензиология е изцяло нова разработка, но има исторически прецедент при този подход. Медикамент, комбиниращ резерпин, хидралазин и хидрохлоротиазид, е бил на разположение в продължение на десетилетия и комбинацията на тези медикаменти е показала безопасност и ефективност във Veterans Administration trials<sup>13</sup>.

Изборът на медикаменти в комбинираните форми се основава на разбиранята за сложните патофизиологични механизми на есенциалната хипертония. Най-известният и добре проучен механизъм е взаимодействието между ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и натриевия баланс. Дефинирани са ренин-зависими и ренин-независими форми на АХ. И тъй като изясняването на патогенетичните механизми на хипертонията

при индивидуалния пациент е много трудно, това е причина за комбиниране на медикаменти, които са ефективни при ренин-зависимата хипертония, като  $\beta$ -блокери или РААС-блокери, с такива, които са по-ефективни при ренин-независимите форми, като диуретици. КА са доказани артериални вазодилататори и са ефикасни и при ренин-зависимата, и при ренин-независимата хипертония. Те стимулират освобождаването на ренин в резултат на бъбречната вазодилатация, натриурезата, както и в резултат на самото намаляване на АН – ефект, който може да противодейства при комбинирането им с РААС-блокери<sup>14</sup>.

Експерименталната хипертензиология установява механизмите на хипертонията и тества лекарствените средства при хипертония с различни причини, а големите проучвания доказват антихипертензивния и органопротективен ефект на медикаментите. Тези данни дават отражения и върху препоръките за поведение при болни с есенциална хипертония.

През 2003 г. и европейките, и американските препоръки предлагат лечението да се започва и да се комбинират медикаменти от петте основни класа – тиазидни диуретици, бета-блокери, КА, АСЕ-инхибитори и АРБ<sup>4,5</sup>. Препоръките на Европейската асоциация по кардиология и на Европейската асоциация по хипертония (ESC/ESH) създават условия за либерален избор сред петте основни класа медикаменти. Постепенно обаче в някои ръководства се променят стратегиите. През 2011 г. препоръките на Великобритания (NICE) предлагат при млади нецветнокожи хипертоници (<55-годишна възраст) да се избере начало на терапия с АСЕ-инхибитор, а при лица >55 г. или цветнокожи – КА. Двойната комбинация се препоръчва да бъде с АСЕ-инхибитор или АРБ+КА, а тройната комбинация – АСЕ-инхибитор/АРБ+КА+ тиазиден диуретик. Сходни в избора на лечение са и новите препоръки на САЩ (JNC8) и препоръките на Американската асоциация по хипертония и Световната асоциация по хипертония (ASH/ISH)<sup>15,16</sup>. И тук при по-младите бели пациенти се препоръчват или АСЕ-инхибитор или АРБ, а при по-възрастните – КА. Всички нови препоръки се базират на резултати от клинични проучвания и съпоставки в контрола на хипертонията и органната протекция между основните класове медикаменти.

Разполагаме с убедителни клинични данни за ползите от комбинациите на РААС-блокери и диуретици и на РААС-блокери и КА.

## Кои биха били ползите от тройната комбинация?

Ренин-зависимите и независимите форми на АХ се повлияват еднакво от комбинацията АРБ + диуретик, а КА амлодипин осигурява мощно антихипертензивно действие, независимо от рениновите нива. Освен това има доказателства от клинични проучвания, че АРБ валсартан е ефективен при лечение на високорискова хипертония (VALUE [Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation] trial)<sup>17</sup> при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (Val-HeFT [Valsartan Heart Failure Trial])<sup>18</sup> и при болни с исхемична болест на сърцето (VALIANT [Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial])<sup>19</sup>. Както всички АРБ, валсартан показва честота на нежеланите събития, която не се различава от плацебо. Амлодипин е по-ефективен, отколкото валсартан, при намаляване на вторичните резултати след инфаркт на миокарда и инсулт в проучването VALUE благодарение до голяма степен на по-бързото понижаване на АН<sup>17</sup>. Опасенията за влошаване на сърдечната недостатъчност с недихидропиридинови КА поради рефлексна симпатикусова активация от вазодилатация се разсеяха за амлодипин преди година в проучването PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation)<sup>20</sup>. Освен това потенциалните неблагоприятни последици от действието на амлодипин върху прогресирането на бъбречното заболяване чрез вазодилатацията на аферентните артериоли и гломерулната хиперфилтрация, както се предлага в AASK<sup>21</sup> (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), трябва да бъдат сметнени чрез едновременната артериоларна дилатация от РААС-блокери. Накрая, тиазидните диуретици стимулират освобождаване на ренин, което се влияе от комбинацията с АРБ, докато блокадата на провъзпалителни и прооксидантни ефекти на ангиотензин II от АРБ допринася за намаляване на потенциалните нежелани метаболитни ефекти на диуретика<sup>22</sup>.

Ефикасността и безопасността на тройната комбинация бяха демонстрирани чрез двойно-сляпо сравнение на дозовите режими на трите лекарства в двойни и тройни възможни комбинации при 4285 пациенти с хипертония от 2 степен<sup>23</sup>.

Често се дискутира изборът на тиазиден диуретик в ежедневната антихипертензивна терапия. Опитът с хидрохлоротиазид датира от няколко десетилетия и е доказал своята безопасност в комбинираната терапия с РААС-блокери. Някои доказателства за ползите от новия представител

на класа – индапамид, лансират тезата за по-голяма безопасност в лекарствените комбинации. Добре известно е, че пациентите със захарен диабет и хипертония са с особено висок риск от сърдечно-съдови заболявания. Най-лесно метаболитните ефекти на диуретиците могат да се оценят при пациенти с диабет и артериална хипертония. Проведено е съпоставително проучване<sup>24</sup>, сравняващо въздействието на хидрохлоротиазид (HCTZ) и индапамид, добавени към АСЕ-инхибитор, върху метаболитните параметри при пациенти с диабет и хипертония. Резултатите от това проучване не подкрепят предположението, че хидрохлоротиазид, използван при лечението на хипертония, може да повлияе неблагоприятно гликемичния контрол и липидния профил в сравнение с индапамид<sup>25–29</sup>. Всъщност се установява, че лечение с HCTZ е свързано със значително по-нисък HbA<sub>1c</sub> в сравнение с индапамид. Описаната 0.6% абсолютна разлика в HbA<sub>1c</sub> може потенциално да доведе до значителни последици върху развитието на дългосрочните усложнения от диабета. Резултатите от това проучване подкрепят заключенията от по-ранно проучване, директно сравняващо 6-месечно лечение с хидрохлоротиазид 25 mg/ден с индапамид 2.5 mg/дневно при 44 пациенти с лека до умерена хипертония<sup>30</sup>. И двете лекарства не са свързани със значителни промени в общия холестерол, HDL-холестерола, калия или плазмената глюкоза. Взети заедно, тези констатации оспорват общото схващане, че индапамид има по-благоприятен метаболитен ефект от тиазидните диуретици, когато се прилагат в дози, еднакво понижавачи артериалното налягане. Цитираното проучване установява, че HCTZ 12.5 mg/ден и индапамид 2.5 mg/ден водят до допълнително намаляване на налягането, когато са добавени към АСЕ-инхибитор. Освен това ниската честота на нежелани ефекти при HCTZ 12.5 mg/ден и индапамид 2.5 mg/ден показва, че двете лекарства се понасят добре при пациенти с диабет и хипертония.

Тройната комбинация валсартан + амлодипин + хидрохлоротиазид не е одобрена за използване като първа линия на лечение при артериална хипертония. Тя е показана за употреба при пациенти, които остават неконтролирани от двойна антихипертензивна терапия, включваща два от медикаментите, и като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (HCT), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна

комбинация и отделна лекарствена форма<sup>33</sup>. Тя не влошава електролитния статус на пациентите. В допълнение, степента на оток е по-ниска с тройна комбинация в сравнение с двойната (валсартан + амлодипин) терапия<sup>23</sup>. Абсолютно противопоказание за употребата, както и за всеки медикамент, съдържащ РААС-блокери, е бременността<sup>33</sup>.

Тройната фиксирана комбинация може да има важна роля при изясняване на диагнозата на резистентната хипертония<sup>31</sup>. Резистентната хипертония се дефинира като неспособност да се постигне прицелно артериално налягане въпреки оптималните дози от три медикамента от различни класове, единият от които е диуретик<sup>32</sup>. Диуретиците не само усилват действието на повечето други антихипертензивни терапии, но и са много ефикасни при 50% от пациентите със солчувствителна хипертония<sup>32</sup>.

Поставянето на точна диагноза на резистентна хипертония е изключително важно, за да се избегне скъпа диагностика за вторични хипертонии.

## Заклечение

Комбинацията валсартан + амлодипин + хидрохлоротиазид е доказала безопасност и ефективност при понижаване на АН в широк спектър от пациенти с умерена до тежка хипертония. Чрез комбиниране на медикаменти с различен механизъм тази терапия намалява страничните ефекти на отделните класове, като същевременно подобрява терапевтичния ефект. Използването на тройна комбинирана терапия може по-точно да установи истинската резистентна хипертония.

Статията се изглава с подкрепата на „Новартис“.

## Книгопис

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, 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; 60:1903-1913.
- Георгиев Б. Познаване на конвенционалните рискови фактори за сърдечно-съдова болест и тяхното лечение и контрол в реалния живот според международните препоръки. Дисертация, 2012.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303:2043-2050.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-1536.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens*. 2004;22:847-857.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet*. 2004;363:2049-2051.
- Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4:343-349.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Patients. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1028-1034.
- Gavras H, Brunner HB, Vaughan ED, Laragh JH. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science*. 1973;180:1369-1371.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427.

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