

# Комбинирана терапия при есенциална хипертония: съвременен подход за комбиниране на калциеви антагонисти и бета-блокери

Доц. Борислав Георгиев, д-р Вера Байчева, д-р Елена Костова  
Национална кардиологична болница

Артериалната хипертония (АХ) е заболяване с високо разпространение в световен мащаб. Високото артериално налягане (АН) е най-честата причина за смърт във всички региони на света с изключение на част от Африка<sup>1</sup>. Хипертонията остава основният рисков фактор за сърдечно-съдовата смъртност и на нея се дължат 7.5 милиона смъртни случаи ежегодно<sup>2, 3</sup>. По данни на Световната здравна организация високото систолно АН е причина за 51% от мозъчно-съдовите смъртни случаи и за 45% от сърдечно-съдовата смъртност<sup>3</sup>.

Въпреки наличието на множество ефективни медикаменти и подходи, диагностицирането и лечението на АХ остават незадоволителни. Ефективната терапия изисква разбиране на патогенетичния механизъм на хипертонията, който включва хронично повишена симпатикова активност и периферна резистентност, а не само стремеж към понижаване на АН. Различните патогенетични механизми на хипертонията при млади и възрастни хора изискват различни терапевтични подходи и различна медикаментозна терапия; все

по-често се използват медикаментозни комбинации за лечение на тази хетерогенна болест и постигане на прицелните стойности на АН.

Причините за незадоволителния контрол на АН са комплексни и мултифакторни и зависят от лекарите, пациентите и хетерогенната природа на болестта (табл. 1)<sup>4-6</sup>. Някои лекари показват нежелание да започнат по-интензивна терапия, ако пациентите им не постигнат прицелните стойности на налягането – т.нар. терапевтична инерция<sup>7</sup>. Тя се дължи на опасения от повишение на страничните ефекти, усложнения медикаментозен режим или приемането на по-високи стойности на налягането за нормални от страна на лекаря<sup>7</sup>. Причините за отказа на пациентите от стриктно следване на терапията са много – липса на ясно изразени симптоми на хипертонията, дългосрочно приемане на медикаментите, странични ефекти, усложнен медикаментозен режим и липса на разбиране за необходимостта от терапията на АХ<sup>8</sup>. Освен това АХ е хетерогенно заболяване с много причини, което изисква индивидуализиран и фокусиран подход.

Причини, свързани с пациента/обществото	Погрешна диагноза	Причини, свързани с лекаря
<ul style="list-style-type: none"> <li>Бедност, липса на образование, убеждения, свързани със здравето</li> <li>Затруднения в практическото прилагане на промените в начина на живот</li> <li>Съпричастност на пациентите към терапията, свързана с цената на терапията, страничните ефекти, удобствата, свързани с приема на медикаментите</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неправилно отчитане на стойностите на артериалното налягане</li> <li>Хипертония на бялата престилка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Терапевтична инерция</li> <li>Незадоволителна мотивация за обучение</li> <li>Множество ръководства</li> <li>Недостатъчно приложение на необходимите медикаменти</li> <li>Взаимодействия между назначените медикаменти</li> </ul>

Табл. 1. Причини за неадекватен контрол над артериалното налягане

Вид хипертония	Обща смъртност	Сърдечно-съдова смъртност
Лекувана контролирана хипертония	1.00	1.00
Лекувана неконтролирана хипертония	1.57 (1.28–1.91)*	1.74 (1.36–2.22)*
Нелекувана хипертония	1.34 (1.12–1.62)*	1.37 (1.04–1.81)**

**Табл. 2.** Риск за настъпване на обща или сърдечно-съдова смърт при различни групи пациенти от проучването NHANES III (1988–2006)<sup>9</sup>

\*p<0.01; \*\*p<0.05

Неуспехът при постигането на прицелните стойности на АН има своите сериозни клинични последици. Пациентите с неконтролирана АХ са с повишена риск за обща и сърдечно-съдова смъртност (табл. 2)<sup>9</sup> и с риск за увреждане на прицелните органи<sup>10</sup>. Следователно целта на антихипертензивната терапия излиза извън контрола на АН – антихипертензивната терапия цели предотвратяване на увреждането на прицелните органи и преждевременната смъртност. Кардиопротекцията и превенцията на миокардния инфаркт са основни цели при по-младите пациенти с хипертония, а превенцията на инсулта е от особено значение при възрастните пациенти<sup>9, 11</sup>. Освен това хипертонията е асоциирана и с много други общи заболявания като деменция, болест на Алцхаймер и болест на Паркинсон, което подчертава необходимостта от оптимизиране на диагностичните и терапевтичните подходи на хипертонията<sup>12, 13</sup>.

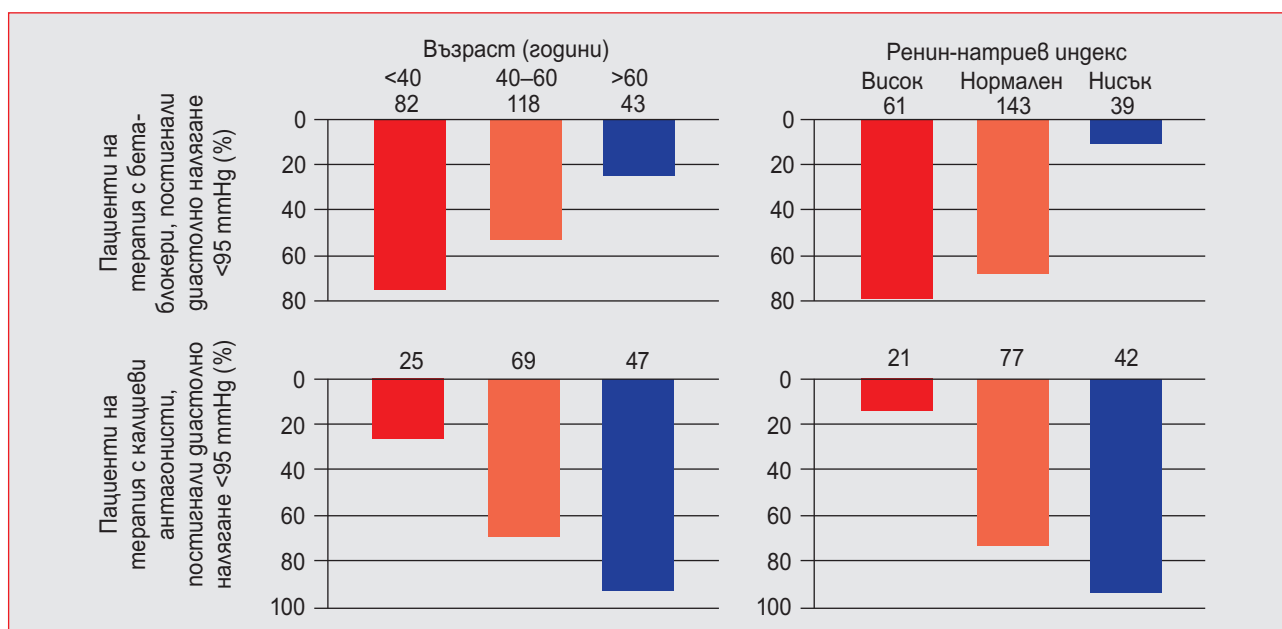
дат повлиявани ефектите на хронично повишената симпатикова активност и периферната резистентност, както и ефектите върху прицелните органи, а не само понижението на АН. Различията в патофизиологичните механизми на АХ в млада и напреднала възраст обуславят и необходимостта от различни терапевтични подходи. При млади пациенти бета-блокери и АСЕ-инхибиторите са медикаменти на първи избор за редукция на риска от миокарден инфаркт<sup>14–16</sup>. Обратно, при възрастни хора калциевите антагонисти са медикаменти на първа линия при терапия на АХ, тъй като тези пациенти имат ниски ренинови нива, повишена артериална ригидност и понижена чувствителност на бета-рецепторите (фиг. 1)<sup>17, 18</sup>. Тези медикаменти са ефективни в превенцията на инсулта, което е много по-важно при възрастните пациенти в сравнение с по-младите болни<sup>19</sup>.

### Медикаментозни подходи за лечение на есенциална хипертония

Разбирането на патогенетичните механизми на хипертонията е необходимо, за да могат да бъ-

### Комбинирана терапия

Артериалната хипертония се дължи на комплексно взаимодействие между генетични фактори и фактори на околната среда и има различни механизми при отделните индивиди. Мултифакторната и комплексната патогенеза на есенциалната хипертония при различните възрастови и



**Фиг. 1.** Антихипертензивен отговор към терапията с бета-блокери и калциев антагонист при пациенти с хипертония от различни възрастови групи и с различни ренинови нива (по Bühler 1988<sup>18</sup>)

етнически групи осигурява ясна база за комбинираната антихипертензивна терапия с медикаменти от различни класове и комплементарен механизъм на действие. Прицели за лечение при АХ са повишената симпатикова активност и повишената периферна артериална резистентност, което често налага необходимостта от прием на повече от един медикамент за постигането на желаните стойности на АН<sup>20</sup>. Поне 75% от пациентите с хипертония се нуждаят от два или повече антихипертензивни медикамента с допълващи се механизми на действие<sup>21</sup>. Около 10–15% от пациентите са с II степен АХ ( $\geq 160/100$  mmHg) и с повишен риск за развитие на сърдечно-съдова болест, поради което имат нужда от по-интензивна антихипертензивна терапия<sup>16, 21</sup>. Комбинираната терапия има и по-малко странични ефекти, тъй като дозите на отделните медикаменти са относително ниски.

Метаанализ на резултатите от 42 проучвания, включващи около 11 000 пациенти с АХ, показва, че комбинацията на два медикамента от различни антихипертензивни класове води до 5 пъти по-високо допълнително понижаване на АН в сравнение с удвояването на дозата на единичен медикамент<sup>22</sup>.

Необходимостта от комбинирана терапия е подчертана и от много големи проспективни проучвания<sup>19, 22–24</sup> и е отразена в международните препоръки за терапия на хипертонията<sup>16, 25</sup>. Преди 5 години Европейското дружество по хипертония и Европейското дружество по кардиология изразиха становището, че „при преобладаващата част от пациентите с хипертония ефективен контрол на артериалното налягане може да бъде постигнат само чрез комбинирано приложение на два или повече антихипертензивни медикаменти от различни класове“<sup>16</sup>.

## Критерии за избор на оптимална комбинирана терапия

Рационалната комбинирана терапия изисква съвместно приложение на два или повече медикамента с комплементарно действие, които повлияват различни механизми на АН и/или блокират контрарегулаторните механизми на единия или на двата медикамента (напр. бета-блокери понижават повишената сърдечна честота в резултат от приложението на дихидропиридинови калциеви антагонисти)<sup>20, 21</sup>. Антихипертензивният ефект на медикаментите в комбинацията

следователно трябва да бъде адитивен по отношение на понижението на АН. Медикаментите в комбинацията трябва да имат и сходен фармакокинетичен профил, за да осигурят 24-часов контрол на налягането, за предпочитане при енократен дневен прием с цел улесняване на пациентите и повишаване на съпричастността им към терапията<sup>21</sup>. Всяка медикаментозна комбинация трябва да предложи и максимална протекция по отношение на органни увреждания. Друга важна цел е комбинираната терапия да има повишена поносимост и отделните медикаменти да не взаимодействат помежду си.

Най-целесъобразните и ефективни лекарствени комбинации са дефинирани от Европейското дружество по хипертония и Европейското дружество по кардиология в техните препоръки за лечение на АХ<sup>20, 21, 26</sup>. Към тези комбинации на медикаменти с комплементарни механизми на действие се отнася и комбинацията от дихидропиридинов калциев антагонист + бета-блокери, както и други комбинации като РААС-инхибитор + калциев антагонист или калциев антагонист + диуретик.

Нараства интересът относно ранното приложение на комбинираната терапия с бързо постигане на прицелни стойности на АН и понижаване на сърдечно-съдовия риск<sup>27</sup>. Голямо проучване, включващо 100 000 пациенти на антихипертензивна терапия, показва, че комбинираната терапия в една таблетка осигурява по-добър контрол на хипертонията в сравнение с комбинираната терапия в отделни таблетки и монотерапията<sup>28</sup>.

Голямо проучване със случаи и контроли показва, че пациентите, започващи антихипертензивната си терапия с комбинация, имат понижаване на сърдечно-съдовия риск с 26% в сравнение с пациентите, започващи с монотерапия, което показва, че е необходимо разширение на индикациите за приложение на антихипертензивните медикаменти<sup>29</sup>.

Критерии за оптимална комбинация на антихипертензивни медикаменти:

- Комплементарни механизми на действие, повлияващи различни патогенетични механизми на хипертонията
- Адитивно понижаване на артериалното налягане
- Съпоставими фармакокинетични характеристики
- Контрарегулаторните ефекти, индуцирани от единия медикамент, се компенсират от ефектите на другия медикамент
- Липса на лекарствени взаимодействия

Табл. 3. Антихипертензивни комбинации<sup>21</sup>

## Избор на подходящ бета-блокер за комбинирана терапия

Комбинацията от бета-блокер и дихидропиридинов калциев антагонист е препоръчителна в терапията на пациенти с АХ, които не могат да постигнат прицелните стойности на АН с монотерапия<sup>20, 21</sup>. Въпреки по-ранните опасения относно ефективността на бета-блокери в терапията на АХ, в препоръките на Европейското дружество по хипертония от 2013 г. се посочва, че петте основни класа антихипертензивни медикаменти (бета-блокери, диуретици, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти и ангиотензин-рецепторни блокери) не се различават сигнификантно по отношение на антихипертензивната си ефективност и осигуряват сърдечно-съдова протекция и при млади, и при възрастни пациенти<sup>26</sup>. Метаанализ, включващ данни от 147 рандомизирани проучвания, показва допълнителен протективен ефект на бета-блокери, започнати скоро след миокарден инфаркт<sup>30</sup>.

Съществува обаче несигурност от страна на лекарите по отношение на използването на бета-блокери за терапия на хипертонията и няма такива данни в препоръките за използване на бета-блокери на NICE препоръките на Великобритания от 2011 г.<sup>14</sup>; също така стои въпросът за използването на атенолол като терапия на първа линия при възрастни пациенти с хипертония<sup>15, 31, 32</sup>. Атенолол – умерено селективен  $\beta_1$ -блокер<sup>31</sup>, който не може да се приема еднократно дневно, има умерен ефект върху централното аортно налягане при възрастни пациенти и не води до регресия на левокамерната хипертрофия<sup>17</sup>.

Изборът на бета-блокер е много важен за оптималната ефективност на терапията, тъй като бета-блокери са хетерогенна група медикаменти (табл. 4). Бета-блокадата играе основна роля в сърдечно-съдовата протекция и в 24-часовия контрол на АН<sup>17</sup>. Чистата  $\beta_1$ -блокада осигурява добър контрол на диастолната хипертония, особено при хора в млада и средна възраст, при които АХ се дължи на повишена симпатикова активност, повишена сърдечна честота и сърдечен

- Висока  $\beta_1$ -селективност
- 24-часов контрол над артериалното налягане
- Липса на вътрешна симпатомиметична активност
- Липса на  $\beta_2$ -блокерна активност

**Табл. 4.** Изисквания към избора на подходящ бета-блокер за комбинирана антихипертензивна терапия<sup>17</sup>

дебит<sup>17</sup>. Допълнителни качества на бета-блокери, като вътрешната симпатомиметична активност и блокада на  $\beta_2$ -рецепторите, могат да понижат ефективността на тези медикаменти при АХ и да повишат страничните ефекти<sup>17</sup>. Медикаментите с висока  $\beta_1$ -селективност, като бизопролол, не показват взаимодействие с тютюнопушенето за разлика от неселективните бета-блокери и умерено селективните  $\beta_1$ -блокери. Тютюнопушенето води до повишение на адреналиновата секреция. Тъй като адреналинът активира  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha_1$ -рецепторите, а наличието на неселективни (пропранолол) или умерено селективни  $\beta_1$ -блокери (атенолол, метопролол), блокиращи  $\beta_2$ -рецепторите, води до некомпенсирана  $\alpha$ -рецепторно медирана вазоконстрикция и повишение на АН, което може да бъде изразено, особено при неселективните бета-блокери, и липсващо при високоселективни  $\beta_1$ -блокери (бизопролол)<sup>33</sup>.

Способността на бета-блокери да забавят атероматозния процес, от особена важност при по-млади пациенти, вероятно се дължи на  $\beta_1$ -блокиращия ефект, който регулира възпалителния отговор с понижаване на нивото на С-реактивния протеин, подобряване на кръвотока (напр. ускоряване на ламинарния кръвоток), регресия на атеросклеротичната плака и стабилизиране на вулнерабилните плаки<sup>17</sup>. Въпреки че бета-блокери се използват в терапията на АХ от години, точният им механизъм на действие все още не е напълно проучен, въпреки че се предполага, че ефектът им се дължи на блокиране на  $\beta_1$ -рецепторите.  $\beta_2$ -блокадата не усилва антихипертензивния ефект. Най-вероятно се касае за комбинация от ефекти върху няколко системи, повлияване на барорецепторния рефлекс, понижаване на централната симпатикова активност, понижаване на плазмената ренинова активност, понижаване на сърдечния дебит (основно поради понижаване на сърдечната честота), докато общата периферна съдова резистентност се повишава умерено, особено при неселективните бета-блокери<sup>31, 34</sup>. Това начално повишение на съдовата резистентност се последва от понижаване през следващите дни и достига претерапевтичните нива, което корелира с понижаване на артериалното налягане<sup>34</sup>. Високоселективният  $\beta_1$ -блокер бизопролол не променя значимо съдовата резистентност и води до подобряване на съдовата еластичност<sup>17</sup>.

Докаато сърдечният дебит се понижава при дългосрочна терапия с бета-блокери (пропранолол, тимолол, атенолол, метопролол), не се наблюдава промяна в сърдечния дебит при дългосрочна (едно-

годишна) терапия с високоселективния  $\beta_1$ -блоклер бизопролол<sup>17, 35</sup>. Освен понижаване на артериалното налягане, бета-блоклерите (бизопролол) осигуряват допълнителна кардиопротекция чрез понижаване на сърдечната честота, което е сигнификантно при  $\beta_1$ -блоклерите, тъй като ефектът е медиран от  $\beta_1$ -блокадата<sup>31, 32, 36, 37</sup>.

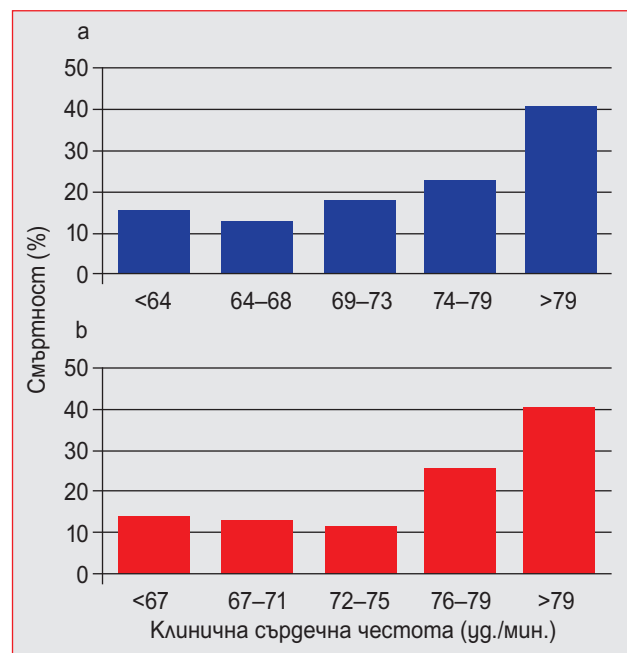
По тези причини високоселективните бета-блоклер са ефективни в контрола на диастолната хипертония<sup>17</sup>. Така например високоселективният  $\beta_1$ -блоклер бизопролол превъзхожда неселективния атенолол по отношение на редуцията на 24-часовото налягане<sup>38</sup>. В едно проучване терапията с бизопролол е свързана с повишена редуция на диастолното налягане с 33% в сравнение с терапията с атенолол (11.6±0.7 mmHg vs. 8.7±0.8 mmHg, p<0.01) при 650 пациенти с есенциална хипертония<sup>38</sup>. Бизопролол показва по-добър контрол на 24-часовото АН в сравнение с калциев антагонист (амлодипин), алфа-блоклер (доксазосин), диуретик (бендрофлуазид) и АСЕ-инхибитор (лизиноприл)<sup>39</sup>. Други проучвания потвърдиха тези резултати, включително по отношение на ангиотензин-рецепторния блоклер лосартан<sup>35</sup>.

Няколко проучвания показаха, че високоселективните  $\beta_1$ -блоклер водят по-рядко до бронхоспазм, метаболитни нарушения, повишение на телесното тегло и сексуална дисфункция в сравнение с неселективните бета-блоклер<sup>35</sup>. Някои бета-блоклер, метаболитизиращи в черния дроб (метопролол, небиволол), имат по-висок потенциал за взаимодействия с медикаменти, метаболитизиращи се чрез цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Генетичният полиморфизъм на CYP2D6 при някои лица е причина за ниска ензимна активност на CYP2D6 (бавен метаболитизъм), а при други – за висока ензимна активност (бърз метаболитизъм). Лицата с бавен CYP2D6 метаболитизъм са с повишен риск за повишение на медикаментозните концентрации в плазмата<sup>40</sup> със загуба на  $\beta_1$ -селективност и 5-кратно повишен риск за развитие на странични ефекти в сравнение с лицата с бърз метаболитизъм<sup>41</sup>. Следователно високоселективните  $\beta_1$ -блоклер, които не се метаболитизират чрез CYP2D6, са рационален избор за комбинация с калциев антагонист в терапията на хипертонията.

## Понижаване на сърдечната честота

Няколко проучвания показаха наличие на асоциация между повишената сърдечна честота и смъртността. Четири проучвания при мъже с хипертония установиха позитивна асоциация между

сърдечната честота и общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност<sup>37</sup>. При пациентите с коронарна болест на сърцето всяко повишение на сърдечната честота с 10% е свързано с повишение на сърдечно-съдовите инциденти с 8%<sup>42</sup>. В проучването Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), включващо възрастни пациенти със систолна хипертония, пациентите със сърдечна честота над 79 удара в минута (горен квинтил) имат повишение с 89% на риска за настъпване на смърт в сравнение с пациентите със сърдечна честота под 79 удара в минута. Тези тенденции са наблюдавани и при двата пола. Няколко епидемиологични проучвания показаха, че хипертонията е асоциирана с повишение на сърдечната честота. Тези резултати показват, че общи механизми регулират сърдечната честота и артериалното налягане. Много проучвания показаха, че повишената сърдечна честота е предиктор за развитието на хипертонията<sup>43, 44</sup>. Млади хора с нормално артериално налягане, но с фамилен анамнез за хипертония, имат по-висока сърдечна честота в сравнение с лица без фамилен анамнез за хипертония<sup>45</sup>. Въпреки че високата сърдечна честота често е асоциирана с високо артериално налягане, тези два фактора имат адитивни ефекти към сърдечно-съдовия риск. Анализ на данните от Фрамингамското проучване<sup>46</sup> показва, че предиктивната роля на сърдечната честота по отношение на сърдечно-съдовата за-



**Фиг. 2.** Обща смъртност при мъже (а) и жени (b) в проучването Syst-Eur, разпределени по квинтили, по отношение на клинично измерената сърдечна честота в началото на проучването (по Palatini et al.<sup>47</sup>)

болеваемост се наблюдава предимно при мъже с хипертония, което показва, че в тази специфична популация сърдечната честота и артериалното налягане действат синергично по отношение на развитието на сърдечно-съдовите усложнения.

Следователно може да се заключи, че сърдечната честота е предиктор на сърдечно-съдовите инциденти и компонент на сърдечно-съдовия риск, независим от високото ниво на артериалното налягане, и че понижението на сърдечната честота при пациенти с хипертония и тахикардия може да бъде допълнителна цел на антихипертензивната терапия<sup>37</sup>. Няколко проучвания показаха ретроспективно благоприятните ефекти на медикаментите, повлияващи сърдечната честота, като бета-блокери, върху смъртността, особено при пациенти с коронарна болест на сърцето<sup>37</sup>.

Повишената сърдечна честота се дължи на повишение на симпатиковата и понижено на парасимпатиковата активност. Промененият баланс в активността на вегетативната нервна система може да обясни повишението на инцидентите с повишение на сърдечната честота. Бе доказано, че промените в кръвотока, асоциирани с повишената сърдечна честота, благоприятстват образуването на атеросклеротични лезии и развитието на сърдечно-съдови инциденти<sup>37</sup>.

Въпреки че няма резултати от проучвания, изглежда рационална препоръката на антихипертензивни медикаменти, които понижават сърдечната честота, при пациенти с хипертония и сърдечна честота над 80–85 удара в минута. Тъй като повишената сърдечна честота сама по себе си води до сърдечно-съдово увреждане, всички медикаменти, които понижават сърдечната честота, имат потенциал да понижат честотата на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с повишена сърдечна честота<sup>37</sup>.

### Избор на подходящ калциев антагонист за комбинирана терапия

Калциевите антагонисти са широко използвани медикаменти на първа линия за терапия на хипертонията и имат антихипертензивна ефективност, сходна с тази на останалите класове антихипертензивни медикаменти. Те понижават честотата на сърдечно-съдовите инциденти, инсултите и сърдечно-съдовата смъртност<sup>48</sup>, а терапията с дихидропиридинови калциеви антагонисти се препоръчва във всички препоръки за лечение на хипертонията. В препоръките на NICE от 2011 г.

калциев антагонист или тиазиден диуретик се препоръчва като медикамент на първи избор при всички пациенти с хипертония и възраст над 55 години<sup>14</sup>.

Дихидропиридиновите калциеви антагонисти са мощни вазодилататори и са особено ефективни при по-възрастни пациенти по отношение на понижението на ригидността на големите съдове – една от най-честите причини за повишено систолно налягане при тези пациенти. Амлодипин е използван широко и е детайлно проучван през последните две десетилетия като ключов представител на класа на дихидропиридиновите калциеви антагонисти<sup>19, 24, 49</sup>. Ключови проучвания показаха, че амлодипин значимо понижава сърдечно-съдовата и мозъчно-съдовата заболяемост и смъртност<sup>19, 24, 44, 52</sup>. Освен това амлодипин понижава ранното утринно АН (важен показател за контрола на сърдечно-съдовите инциденти)<sup>50</sup> и има дълъг полуживот, позволяващ еднократно дневно дозиране. Страничните ефекти на медикамента са предвидими и добре известни след над 20-годишното му приложение в клиничната практика.

### Комбинация на бета-блокери и калциеви антагонисти

Комбинацията на бета-блокери и дихидропиридинови калциеви антагонисти се препоръчва от международните организации за терапия на хипертонията въз основа на подлежащите механизми на хипертонията и комплементарните механизми на действие на медикаментите.

Дихидропиридиновите калциеви антагонисти имат мощен вазодилатиращ ефект върху артериите и слаб ефект върху сърдечния мускул. В монотерапия те са особено ефективни по отношение на редуцията на артериалната ригидност на големите съдове при възрастни пациенти. Обратно, селективните  $\beta_1$ -блокери действат върху сърцето чрез инхибиция на симпатиковата система и понижават сърдечната честота и артериалното налягане. Понижението на сърдечната честота е свързано с допълнителна кардиопротекция освен с понижението на артериалното налягане<sup>37</sup>. Повишената сърдечна честота е силен и независим рисков фактор за сърдечно-съдова болест, съпоставим с тютюнопушенето, дислипидемията и хипертонията<sup>51</sup>. Следователно значимото понижено на сърдечната честота може да има значителен благоприятен ефект при пациентите на комбинирана терапия с калциев антагонист и бета-блокери.

Възрастните пациенти се повлияват добре от терапията с калциеви антагонисти на първа линия,

докато младите пациенти с повишена симпатикова активност се повлияват по-добре от терапия с бета-блокери на първа линия. Тези типични механизми на отговор към терапията, описани за първи път през 2003 г.<sup>52</sup>, са залегнали в препоръките на Британското дружество по хипертония от 2004 г., а след това, в модифициран вид, и в препоръките NICE 2011<sup>14</sup>. След бета-блокери за понижаване на артериалното налягане чрез контрол на симпатиковата активност се препоръчва добавяне на вазодилататор, като калциев антагонист, като втори етап в контрола на артериалното налягане<sup>14</sup>. Калциевите антагонисти и бета-блокерите имат адитивни ефекти по отношение на понижението на артериалното налягане поради комплементарните им механизми на действие<sup>20, 21</sup>.

Комбинацията на бета-блокери с дихидропиридинов калциев антагонист има и допълнителни благоприятни ефекти, тъй като единият медикамент е способен да противодейства на контрарегулаторните механизми, свързани с приема на другия медикамент<sup>53</sup>. Дихидропиридиновите калциев антагонисти индуцират периферна вазодилатация и последващо понижаване на периферната резистентност. Като компенсаторна реакция настъпва медирано чрез барорефлекторния механизъм повишаване на активността на симпатиковата нервна система, което води до повишаване на сърдечната честота и освобождаване на ренин<sup>36</sup>. Тази евентуална рефлекторна тахикардия и ренинова секреция се компенсират чрез ефектите на бета-блокери, при което антихипертензивните ефекти на двата медикамента се сумират. Добре известно е, че бета-блокерите понижават рениновата секреция чрез блокада на  $\beta_1$ -рецепторите в юкстагломерулните клетки на бъбрека, инхибират симпатиковия тонус на централно ниво и понижават сърдечната честота и миокардния контрактилитет. Това е добър пример как бета-блокери, като бизопролол, може да компенсират контрарегулаторните механизми, индуцирани от другия медикамент, напр. амлодипин. По подобен начин калциевите антагонисти компенсират някои от контрарегулаторните механизми, индуцирани от бета-блокадата. Понижението на сърдечната честота от бета-блокерите често е асоциирано с повишаване на системната съдова резистентност, особено при неселективните бета-блокери (пропранолол), но така също и при умерено селективните  $\beta_1$ -блокери (атенолол, метопролол). Този ефект се дължи на катехоламинава стимулация върху  $\alpha_1$ -рецепторите в системните артерии след блокадата на  $\beta_2$ -рецепторите<sup>54</sup> и може да предизвика противодействие чрез вазодилатиращите ефекти на

дихидропиридиновите калциев антагонисти.

Комбинацията от бета-блокери и калциев антагонист има доказана ефективност по отношение на контрола на артериалното налягане. Две обсервационни проучвания доказаха ефективността на комбинацията от бизопролол и амлодипин във фиксирана доза със сигнификантна редукция на артериалното налягане и сърдечната честота след 4- и 8-седмична терапия<sup>55, 56</sup>. В едното от тези проучвания<sup>55</sup> систолното артериално налягане се е понижало с 37.4 mmHg (-21.8%), а диастолното налягане – с 20.5 mmHg (-19.7%). Сърдечната честота се е понижала с 8.7 удара в минута към 4-ата седмица от началото на терапията (-10.4%). 82.5% от пациентите са постигнали терапевтичните цели към 4-ата седмица от началото на терапията. Пациентите съобщават за добра поносимост в 90% от случаите.

Много бета-блокери и калциев антагонисти са използвани в монотерапия от десетилетия и профилът им на поносимост е добре проучен, страничните им ефекти са добре познати и обикновено са леки и преходни. Високоселективните  $\beta_1$ -блокери обикновено имат малко и слаби странични ефекти; страничните ефекти, като бронхоспазм, метаболитни нарушения, сексуална дисфункция и повишаване на телесното тегло, са по-характерни за по-слабоселективните бета-блокери. Терапията с дихидропиридиновите калциев антагонисти е асоциирана със странични ефекти като периферен оток и уморяемост, които са добре известни и поносими при повечето пациенти. Едно обсервационно проучване, изследващо ефективността и поносимостта на комбинираната терапия във фиксирана доза с бизопролол и амлодипин, съобщи, че страничните ефекти са леки и не изискват хоспитализация или прекратяване на терапията<sup>55</sup>.

Трябва да се подчертае обаче, че някои комбинации от бета-блокери и недихидропиридинови калциев антагонисти са неподходящи за клинично приложение. Медикаменти като верапамил и дилтиазем не трябва да бъдат комбинирани с бета-блокери поради адитивните им ефекти по отношение на сърдечната честота и атриовентрикуларното провеждане, което може да доведе до тежка брадикардия или сърдечен блок.

### Комбинации във фиксирани дози

Съществуват много фармакологични предимства на комбинирани форми с множествени и комплементарни механизми на действие вместо монотерапия във висока доза при лечението на хипертонията. Когато е възможно, медикаментите

- Прием на една таблетка
- По-добра съпричастност на пациента към терапията
- По-добър контрол върху артериалното налягане
- По-ниска цена

**Табл. 5.** Благоприятни ефекти на комбинираната антихипертензивна терапия във фиксирани дози в една таблетка<sup>58, 59</sup>

за комбинирана терапия трябва да бъдат предлагани на пациентите в една таблетка с фиксирани дози за еднократен дневен прием, което значимо повишава съпричастността на пациентите към терапията (табл. 5). Според препоръките за лечение на хипертонията на ESH/ESC 2013 г. терапията трябва да бъде опростена чрез понижаване на броя на медикаментите за ежедневен прием, когато е възможно<sup>26</sup>.

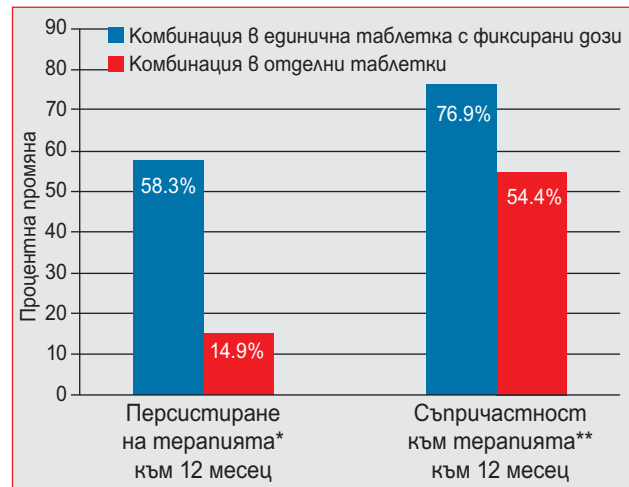
Комбинациите във фиксирани дози подобряват съпричастността на пациентите в сравнение с приема на двата медикамента в отделни таблетки (фиг. 3)<sup>57</sup>. Подобрената съпричастност на пациентите към комбинираната терапия във фиксирани дози е асоциирана с подобрене на контрола над артериалното налягане и понижена заболеваемост и странични ефекти<sup>58</sup>.

## Заклучение

Комбинираната терапия е рационален подход за ефективен контрол на АН. Фиксираните комбинации са свързани с по-добра съпричастност от страна на пациентите в сравнение с приема на отделните медикаменти в отделни таблетки, което води до по-добър контрол над артериалното налягане.

Някои бета-блокери и калциеви антагонисти имат комплементарни хемодинамични механизми

на действие и тези комбинации са препоръчителни за терапия на пациентите с хипертония. Високоселективните  $\beta_1$ -блокери са логичен избор за комбинация с дихидропиридонови калциеви антагонисти в терапията на АН. Комбинираната терапия в една таблетка с фиксирани дози на компонентите води до повишен контрол на АН в сравнение с монотерапевтичните режими, по-висока кардиопротекция и благоприятно повлияване на прицелните органи, а така също има и по-добър профил на поносимост<sup>21</sup>.



**Фиг. 3.** Комбинациите на антихипертензивни медикаменти във фиксирани дози в една таблетка подобряват съпричастността на пациентите към терапията в сравнение с приема на медикаментите в отделни таблетки<sup>57</sup> Ретроспективна кохорта от 14 449 пациенти с хипертония на терапия с комбинация в единична таблетка и фиксирани дози, преминали към комбинация с отделни таблетки  
\* Персистиране на терапията – пациентът приема медикаментите си през последния месец  
\*\* Съпричастност към терапията, определена чрез Medication Possession Ratio

## Книгопис

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
2. Danaei G, Finucane M, Lin J, et al. National, regional and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568-77.
3. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization 2009. ISBN 978 92 4 156387 1.
4. Eljovich F, Laffer C. A role for single-pill triple therapy in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:231-40.
5. Elliot W. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens* 2008;10(Suppl 1):20-6.
6. Redon J, Erdine S, Böhm M, et al. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey. *J Hypertens*. 2011;29:1633-40.
7. Burnier M, Brown R, Ong S, et al. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract*. 2009;63:790-98.
8. Bramley T, Gerbino P, Nightengale B, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12:239-45.
9. Gu Q, Dillon C, Burt V, Gillum R. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23:38-45.

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