

Тройна фиксирана антихипертензивна терапия Амлодипин/Валсартан/ Хидрохлоротиазид 10 mg/160 mg/12.5 mg за лечение на артериалната хипертония

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Въпреки последните постижения в лечението на артериалната хипертония (АХ) и повишената осведоменост сред лекарите и пациентите, голяма част от болните продължават да имат неоптимально контролирано артериално налягане (АН), макар че контролът се подобрява в сравнение с предходните години^{1, 2}. Международните документи за поведение при болни с АХ препоръчват започване на комбинирана терапия с два медикамента при пациенти със систолно АН >20 mmHg и/или диастолно АН >10 mmHg над прицелните стойности и при пациенти с висок сърдечно-съдов риск^{3, 4}. Комбинираните лекарствени форми стават все по-препочитани⁵.

Защо е необходима комбинирана терапия?

Незадоволителният контрол на АН има важни клинични последици за пациентите с АХ. Болните, които са на антихипертензивна терапия, но не успяват да контролират АН, са със 74% повишен риск за развитие на сърдечно-съдова болест в сравнение с пациентите, които са постигнали прицелните стойности <140/90 mmHg, а общата смъртност е повишена с 57%⁶.

Концепцията на монотерапия с увеличаване на дозата, целяща постигане на прицелното АН, е била многократно поставяна под съмнение⁷. Тази стратегия е малко вероятно да постигне същото понижаване на АН в сравнение с комбинирана терапия, както е доказано в много изследвания. Метаанализ на терапевтичния ефект за регулация на АН сочи, че комбинирането на лекарства от два различни класа

е пет пъти по-ефикасно от удвояване на дозата на един медикамент⁸. Ретроспективно изследване с пациенти с хипертония, започнали първоначално терапия с лекарствени комбинации, установява по-голяма вероятност за постигане на прицелните стойности на АН на 12-ия месец от лечението в сравнение с тези, стартирали с монотерапия⁹.

Основна цел в антихипертензивната терапия при пациенти с висок сърдечно-съдов риск е бързото постигане на оптимален контрол на АН. В анализ на проучването Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) се установяват по-малко последващи сърдечно-съдови инциденти при пациентите, които са постигнали прицелно АН след 6-месечна терапия. По-ранният отговор на АН в рамките на един месец е свързан с по-добър сърдечно-съдов изход¹⁰. Възможно обяснение за тази констатация е, че пациенти, които са постигнали по-бавно контрол на артериалното налягане, може да са започнали с по-висок сърдечно-съдов риск. Както е показано в ретроспективен анализ от Nasser et al.¹¹, пациенти с по-висок изходен риск (по-изразена албуминурия, захарен диабет и затлъстяване и пониска скорост на гломерулна филтрация) постигат по-бавно прицелните стойности на АН. В същото проучване също така беше показано, че терапевтичната инерция играе важна роля, като се наблюдава на основното влияние на грижите на лекарите от скоростта на контрол на АН. В рандомизирано контролирано проучване при пациенти с АХ и метаболически синдром началото на лечението с комбинация от ангиотензин-рецепторен антагонист (АРБ, валсартан [Val]) и калциев антагонист (КА; амлодипин [Aml]) установява по-бързо постигане

на прицелното АН в сравнение със стратегията за начало на лечението с монотерапия с Val¹². В друго кохортно проучване при пациенти с АХ началната комбинирана терапия е била свързана с 34% намаляване на сърдечно-съдовия риск в сравнение с монотерапия и по-бързо постигане на прицелното АН, което обяснява тези ползи¹³.

Многочислени данни в тази насока стоят в основата на препоръките за използване на комбинирана терапия при всички пациенти със систолно АН >20 mmHg и/или диастолно АН >10 mmHg над прицелното и при тези с висок сърдечно-съдов риск (т.е. пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване или тези с множество сърдечно-съдови рискови фактори като метаболически синдром, субклинично органно увреждане, диабет и бъбречно заболяване) още при поставяне на диагнозата^{3, 4}.

Проведено проучване установява, че стартиране с комбинирана терапия при пациенти с неусложнена I степен АХ (сistolно АН 140–159 mmHg и/или диастолно АН 90–99 mmHg) по-ефективно контролира АН под прицелни стойности, отколкото титрирането на дозата при монотерапия. Мета-анализ на 9 рандомизирани контролирани проучвания с пациенти с АХ сочи, че 92% от болните с I степен АХ на фиксирана комбинирана терапия с Val/хидрохлоротиазид (НСТ) (160 mg/12.5 mg) постигат прицелните стойности на 8-ата седмица в сравнение със 74.7% от пациентите на терапия с висока доза Val (320 mg)¹⁴. В препоръки на Американската асоциация по хипертония се твърди, че при стартиране с комбинирана терапия при пациенти с неусложнена I степен АХ лекарствената комбинация е подходяща в случаите, когато единият медикамент подобрява неблагоприятните ефекти на втория¹⁵.

Друг важен аспект при лечението на АХ е промяната във варирането на АН. Установено е, че комбинираната терапия намалява варирането на АН^{16, 17}. Варирането на АН при пациенти с предшествващо преходно мозъчно нарушение корелира с повишен риск от инсулт и коронарни събития¹⁸.

Ефектът на монотерапията може да се намали в резултат на активирането на контрарегулаторни механизми и редуцията на АН да бъде по-слаба. Тази контрарегулаторна реакция може да бъде блокирана от подходяща комбинирана терапия, която действа на няколко патогенетични механизма на АХ¹⁹.

Високите дози на един прилаган медикамент могат да доведат до по-добър контрол на АН за сметка на увеличаване на честотата на нежеланите реакции. При комбиниране на две лекарства от различни класове по-ниски дози на отделните компоненти са достатъчни за постигане на прицелните стойности на АН с по-малко свързани с дозата нежелани ефекти²⁰.

Какво е необходимо за комбинирана терапия?

АХ е комплексно заболяване с различни патофизиологични механизми, върху което влияят множеството фактори. Първичните хемодинамични параметри, чрез които се регулира АН, са вътресъдовият обем, сърдечният дебит и системното съдово съпротивление. Системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) и симпатиковата нервна система са основните регулатори на АН²¹.

Най-често използваните антихипертензивни медикаменти са диуретиците, бета-блокери, калциевите антагонисти, АСЕ-инхибиторите, ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ), директните ренинови инхибитори, алфа-блокери и централно действащите медикаменти. Следователно възможността за комбиниране на лекарства е доста голяма. Въпреки това, не всяка комбинация е благоприятна и някои могат да бъдат потенциално опасни.

Ето защо лекарствените комбинации трябва да отговарят на определени изисквания, за да бъдат одобрени за употреба. Първо, комбинацията от медикаменти трябва да има допълнителен хипотензивен ефект в резултат на повлияването на различни патогенетични механизми и на блокирането на контрарегулиращи механизми, предизвикани от отделните компоненти²⁰. Например диуретиците и калциевите антагонисти активират РААС и добавянето на РААС-инхибитор засилва антихипертензивния ефект^{26, 27}. Същият принцип се отнася до комбинацията на бета-блокери с диуретик, където АН допълнително се понижава в резултат на ефекта на бета-блокера върху РААС²⁸. Друг пример, илюстриращ допълнително действието на комбинираната терапия, е комбинацията от бета-блокери и калциев антагонисти. От една страна, калциевият антагонист активира симпатиковата нервна система, което се контрарегулира от бета-блокера, а от друга страна, алфа-медицираната рефлексна вазоконстрикция, индуцирана от бета-блокера, може да бъде намалена чрез вазодилатативния ефект на калциевия антагонист^{29, 30}. Поради припокриване в механизма на действие (инхибиране на РААС), комбинацията от РААС-инхибитор и бета-блокери не се предпочитат в антихипертензивната терапия поради установеното умерено частично понижаване на АН³¹. Въпреки това, тези средства обикновено се комбинират и комбинацията се препоръчва при пациенти със сърдечна недостатъчност, както и при пациентите след миокарден инфаркт, поради доказателства за намаляване на смъртността в тези популации^{32, 33}. Второ, всеки компонент на комбинираната терапия трябва да неутрализира неблагоприятните ефекти на другия медикамент и по този начин да подобри общата поносимост. Индуцираните от калциевите анта-

гонисти периферен оток може да намалее в резултат на посткапилярната вазодилатация от РААС-инхибиторите^{34, 35}. Индуцираната от тиазиден диуретик хипокалиемия може да бъде компенсирана от добавянето на РААС-инхибитор или калий-съхраняващи диуретик като триамтерен или спиронолактон^{26, 36}. Много важно при избора на лекарствени комбинации е познаването на данните от клинични изпитвания за тяхната ефективност за постигане на оптимален контрол на АН и за техния благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите резултати.

Антихипертензивни лекарствени комбинации

Както бе посочено по-рано, не всички комбинации са еднакви и международните насоки класифицират различни комбинации като предпочитани, приемливи или неприемливи на базата на данните от клинични проучвания.

Предпочитани комбинации

РААС-инхибитор + калциев антагонист

Добавянето на АСЕ-инхибитор/АРБ към калциев антагонист води до допълнително понижаване на АН¹⁹. Предимството на тази специфична комбинация за намаляване на сърдечно-съдовите инциденти е установено в няколко клинични проучвания.

В проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) 19 257 пациенти с АХ и най-малко три сърдечно-съдови рискови фактора са рандомизирани към Аml ± АСЕ-инхибитор (периндоприл) или към атенолол ± тиазидния диуретик бендрофлуметиазид. След 5.5 години проследяване проучването е спряно предварително поради значително намаление с 26% на всички сърдечно-съдови инциденти, намаляване на инсултите с 23% и намаляване на общата смъртност с 11% в групата на Аml ± АСЕ-инхибитор. Тази разлика в резултатите между двете групи може да се обясни отчасти с разликата от 2.7 mmHg на средното систолно АН по време на проследяването в групата с Аml ± АСЕ-инхибитор. Проучването Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) е рандомизирано, двойно-сляпо, което сравнява ефектите на фиксираната комбинация АСЕ-инхибитор (беназеприл) ± калциев антагонист (Аml) с комбинацията АСЕ-инхибитор/тиазиден диуретик при 11 506 пациенти с АХ и висок сърдечно-съдов риск. След 36-месечна терапия фиксираната комбинация от АСЕ-инхибитор/калциев антагонист е довела до 20% по-голямо намаляване на сърдечно-съдовите инциденти и сър-

дечно-съдовата смъртност при разлика в систолното АН между двете групи >1 mmHg, което предполага полза от комбинацията на АСЕ-инхибитор/калциев антагонист откъдето понижаването на АН³⁷.

А данните от подпроучване на проучването ASCOT сочат, че предимството на специфичната комбинация е в резултат на намаление на централното аортно налягане. Големи клинични проучвания, сравняващи АРБ с АСЕ-инхибитор, доказват сравнима ефикасност и по-добра поносимост на АРБ²³.

РААС-инхибитори и диуретици

Добавянето на диуретик към инхибитор на РААС също води до допълнително понижаване на АН и комбинацията е с по-добър профил на поносимост в сравнение с всеки компонент, използван самостоятелно¹⁵. Освен това добавянето на РААС-инхибитор ще намали вероятността от новопоявил се диабет в резултат на приложението на тиазидния диуретик³⁸.

Повечето проучвания с тиазидни диуретици са използвали хлорталидон за сравнение с други класове антихипертензивни медикаменти^{39, 40}. За хлорталидон е доказано, че е по-ефективен от НСТ за 24-часов контрол на АН, включително са доказани по-добри резултати през нощните часове⁴¹. Той може да бъде предпочитан диуретик за комбинирана терапия с инхибитор на РААС. Въпреки това, повечето налични фиксирани комбинации са с НСТ. Неотдавна бе лансирана комбинирана форма, съдържаща азилсартан и хлорталидон⁴².

Тройни фиксирани антихипертензивни комбинации

Както бе споменато, вече около 24–32% от пациентите с АХ се нуждаят от повече от две лекарства за постигане на прицелните стойности на АН³⁷. Рационална комбинация е РААС-инхибитор, калциев антагонист и диуретик⁵. Няколко са одобрените за употреба тройни комбинации, сред които е Аml/Val/НСТ.

Проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо проучване сравнява ефикасността и безопасността на тройната фиксирана комбинация Аml/Val/НСТ и двойните комбинации със същите съставки (Аml/Val, Val/НСТ и Аml/НСТ) при 2271 пациенти с II степен АХ. След 12-седмично проследяване се установява, че значително повече пациенти постигат прицелно АН в групата на тройна терапия (около 70%) в сравнение с двойните комбинации (около 50% от пациентите). Освен това тройна комбинация за терапия е добре поносима, с по-малка честота на периферен оток⁴³.

Проучванията с фиксирани тройни комбинации доказват безопасността и ефективността от тяхното приложение и по-големите ползи по отношение на контрола на АН при непостигналите прицелните стойности с двойната комбинирана терапия. Приемът на лекарствата в една таблетка може да подобри съпричастността и постоянството в лечението при неконтролираните АН хипертоници. Дългосрочната полза от тази стратегия върху сърдечно-съдовите резултати трябва да бъде потвърдена от клинични проучвания.

касността, поносимостта и придържането към терапия при употребата на фиксирани комбинации Aml/Val и Aml/Val/НСТ за контрол на АХ⁴⁴.

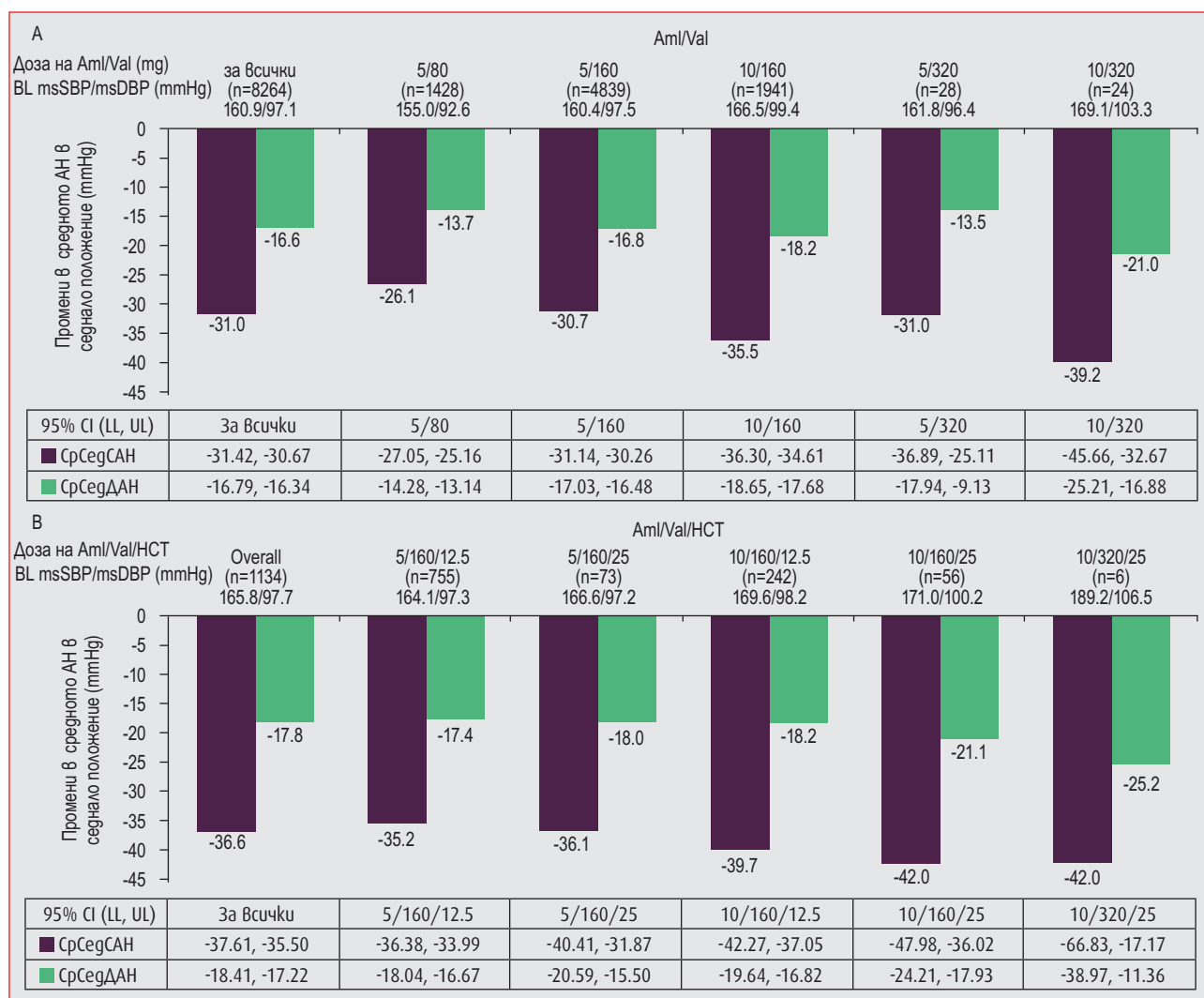
В изследването са включени възрастни пациенти (≥ 18 години) с установена АХ, при които лечението с фиксирани комбинации Aml/Val или Aml/Val/НСТ е назначено от лекуващия лекар. Изследвани са следните лекарствени дози: Aml/Val 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg или 10/320 mg, както и на Aml/Val/НСТ 5/160/12.5 mg, 10/160/12.5 mg, 5/160/25 mg, 10/160/25 mg или 10/320/25 mg. Периодът на наблюдение е 26 ± 8 седмици.

Сравнение между дозовите режими при фиксирана комбинирана терапия в реалния живот

Проучването EXCITE (Clinical EXperience of amlodipine and valsartan in hypertension) оценява ефи-

Понижение на артериалното налягане с Aml/Val и Aml/Val/НСТ

Установява се значително понижение на систолното и диастолното АН в седнало положение спрямо изходните стойности (фиг. 1). Общото намаление на систолното АН (95% CI) в края на проуч-



Фиг. 1. Средна промяна спрямо изходните стойности на 26-ата седмица в средното САН в седнало положение (СрСегСАН) и средното ДАН в седнало положение (СрСегДАН) според прилаганите дози: (А) Aml/Val и (В) Aml/Val/НСТ

Aml/Val – амлодипин/валсартан; Aml/Val/НСТ – амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид; BL – изходно; CI – доверителен интервал; LL – долна граница; UL – горна граница

ването е: -31.0 (-31.42, -30.67) mmHg в групата Aml/Val и -36.6 (-37.61, -35.50) mmHg в групата с Aml/Val/НСТ (фиг. 1). Общо намаление на диастолното АН (95% CI) в края на проучването е: -16.6 (-16.79, -16.34) mmHg в групата Aml/Val и -17.8 (-18.41, -17.22) mmHg в групата с Aml/Val/НСТ (фиг. 1).

Значително понижение на АН е било наблюдавано във всички дозови режими на комбинациите Aml/Val и Aml/Val/НСТ, като понижението на АН е по-високо при пациентите, получаващи по-високите дози (фиг. 1). В края на проучването средното систолно и диастолно АН в седнало положение е 129.9/80.6 mmHg с Aml/Val и 129.3/79.9 mmHg с Aml/Val/НСТ. Намаляването на АН е по-голямо при пациенти с по-тежка АХ. При пациенти с тежка систолна хипертония (САН ≥ 180 mmHg в началото) са наблюдавани понижения на САН -53.6 и -55.7 mmHg и на ДАН -21.7 и -22.0 mmHg за Aml/Val и Aml/Val/НСТ съответно.

Степен на повлияване на АН с Aml/Val и Aml/Val/НСТ

Терапевтичните цели за АН са дефинирани като САН < 140 mmHg и ДАН < 90 mmHg, а при пациентите със съпътстващ диабет – САН < 130 mmHg и ДАН < 80 mmHg. Процентът на болните, които са достигнали прицелно АН, е 52.8% за Aml/Val и 54.5% за Aml/Val/НСТ. Честотата на отговорилите на терапия е определена като САН < 140 mmHg (< 130 mmHg при пациенти с диабет) или намаляване на ≥ 20 mmHg от изходните стойности и за ДАН < 90 mmHg (< 80 mmHg при пациенти с диабет) или намаляване с ≥ 10 mmHg от изходното ниво. Съответните проценти на отговор за САН и ДАН са 86.9% и 89.2% с Aml/Val и 89.2% и 88.9% с Aml/Val/НСТ.

Нежеланите лекарствени реакции за комбинациите Aml/Val и Aml/Val/НСТ са съответно 11.2% и 6.1%, като най-честите са оток и оток около глезените. Общата честота на сериозните нежелани събития е 0.6% за групата с Aml/Val и 0.1% за пациентите на лечение с Aml/Val/НСТ.

Оценки на лекарствите

Ефективността на лечението е оценена като „добра“ или „много добра“ за по-голямата част от пациентите (Aml/Val – 87.7%, Aml/Val/НСТ – 94.7%), докато поносимостта се оценява като „добра“ или „много добра“ в 89.5% от пациентите в Aml/Val групата и 96.0% от пациентите на Aml/Val/НСТ. При-

държането към терапия също бе оценено като „добро“ или „много добро“ за повечето пациенти във всяка група на лечение (Aml/Val – 89.6%, Aml/Val/НСТ – 95.8%). Ефективността, поносимостта и придържането са оценени с „добър“ или „много добър“ от малко по-голяма част от пациентите, получаващи Aml/Val/НСТ, от тези, получаващи Aml/Val.

За гозата на диуретика в тройните комбинации

В проучването EXCITE е анализиран ефектът на комбинираните форми, съдържащи 12.5 и 25 mg НСТ. Разликата при САН и ДАН в групата с Aml/Val 5/160 mg е пог 1 mmHg, а в групата с Aml/Val 10/160 mg е около 2 mmHg (фиг. 1). Този ефект е очакван, тъй като в Cochrane-анализа на публикуваните проучвания с диуретици⁴⁵ установената разлика за САН между 12.5 и 25 mg НСТ е 1.7 mmHg, а за ДАН – 0.2 mmHg. Увеличаването на гозата е свързано с по-изразено намаляване на серумния K^+ (-0.16; -0.30), увеличаване на пикочната киселина (+33.00; +47.15), без значима промяна в серумния креатинин, но понижаване на HDL-холестерола (-0.12; 0.04), повишение на общия холестерол (-0.04; +0.21) и на триглицеридите (-0.11; +0.16).

Заклучение

Въз основа на наличните доказателства комбинирана терапия е необходима за много голям брой пациенти с АХ и според международните препоръки двойната комбинирана терапия е първа линия при пациенти със значимо повишено АН и висок сърдечно-съдов риск. Нискодозовата комбинирана терапия може да бъде предпочитана като първоначален подход за новодиагностицирани пациенти с АХ^{3-5, 15}. Употребата на фиксирани комбинации за лечението на АХ гарантира същия контрол на АН като свободните комбинации и по-добра съпричастност към лечението.

Фиксираната тройна комбинация от Aml/Val/НСТ осигурява по-добър контрол на АН при непосредствените прицелните стойности с двойната терапия, а приложението на фиксираната комбинация Aml/Val/НСТ 10/160/12.5 mg гарантира сходен антихипертензивен ефект при очаквано по-малко нежелани лекарствени реакции.

Статията се издава с подкрепата на Новартис

Книгопис

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension - United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWRMorb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(4):103-108.

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