Консенсус за моно - и комбинирана терапия на артериалната хипертония в България

Работна група на Дружеството на кардиолозите в България:
С. Торбова, Н. Гочева, В. Сиракова, Р. Търновска, Т. Донова, В. Влахов

Съдържание

1. Артериалната хипертония - доминантното социално-значимо заболяване на съвременния свят
2. Какъв е контролът на артериалната хипертония?
3. Причини за лошия контрол на артериалната хипертония
4. Изводи и мотивировка за изработване на консенсуса
5. Основна цел и задачи на консенсуса
6. Съвременен подход за изграждане на успешна терапевтична схема при артериална хипертония според методичните указания
7. Терапевтична стратегия за лечение на артериалната хипертония
- индикации и възможности на монотерапията
- индикации и възможности на комбинираната терапия
8. Свободни комбинации и комбинирани медикаменти с фиксирани дози

Артериалната хипертония - доминантното социално-значимо заболяване на съвременния свят

Артериалната хипертония (АХ) е причина за преждевременната смърт на 7,1 млн души в света.[21] Високото артериално налягане (АН) е изведено на първо място от 26-те най-чести рискови фактори (РФ) като причина за смърт във всички региони на света. Товарът от АХ (здравен, социален и материален) нараства и вече превишава товара от свързаните с нея заболявания - мозъчно-съдова болест (МСБ), исхемична болест на сърцето (ИБС), сърдечна недостатъчност (СН) и др.[22] Около 62% от мозъчно-съдовите заболявания (МСЗ) и 49% от ИБС се дължат на неконтролираната АХ, дефинирана като систолно АН >115 mmHg.[12] Честотата на АХ е със силна корелационна зависимост със смъртността от мозъчен инсулт (r =0,78) и умерена с общата сърдечно-съдова смъртност (r =0,44).[8]

България е сред страните с висока обща смъртност и с много висок (нарастващ през последните години) дял на смъртност от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). За 2003 г. починалите от болести на органите на кръвообръщението са 67,6% от общата смъртност или 75 678 лица.[2]

Високата сърдечно-съдова смъртност в България корелира с висока честота на АХ. За лицата на възраст от 25 до 64 г. честотата на АХ у нас е 40,1%, като при тези над 45 г. честотата е 50,3%.[9]

Много съществено е така нареченото "натрупване" на РФ при лицата с АХ. 93% от хипертониците в България имат и други РФ (затлъстяване, дислипидемии, тютюнопушене), като 57% имат повече от 2 допълнителни РФ.[1] Това кумулиране на РФ повишава многократно глобалния сърдечно-съдов риск и поставя високи изисквания към терапевтичното поведение.

При лица с клинично изявени атеросклеротични заболявания (ИБС, МСБ и периферно-съдова болест) АХ се установява в 89,9%.[4]

Артериалната хипертония е главният добре документиран РФ за мозъчно-съдова болест. Той е и най-лечимият РФ. България е на едно от първите места в света по смъртност от МСБ. Има тенденция за възникване на мозъчни инсулти в по-млада възраст у нас. Регистрираните инсулти в България са нараснали с 13 000 в последните години, което е безспорно доказателство за субоптималния контрол на хипертонията.

Тревожните данни са мотивът за изработване на Национален консенсус за първична профилактика на исхемичните мозъчни инсулти през 2002 г.[3]

Какъв е контролът на артериалната хипертония?

Има пълно съгласие за това, че формулираното в 60-те години в САЩ "правило на половината" все още съществува за редица страни, включително за България. Процентът на лекуваните хипертоници с контролирана хипертония (достигнати норми за АН според глобалния сърдечно-съдов риск) е както следва: Франция 33%, Унгария 27,8%, Чехия 17,8%, Италия 9%, България 6-10%.[1,12]

Абсолютният брой на лицата с усложнения на АХ (мозъчен инсулт, сърдечен инфаркт) е най-голям за лицата с лекостепенна хипертония - (систолно АН 140-160 mmHg и /или диастолно 90-100 mmHg).

Фармакоикономически анализ на проучването HOT (Hypertension Optimal Treatment) показва, че 1,26 билиона евро от разходите на здравноосигурителните фондове в Европа могат да бъдат спестени, ако лечението на АХ е адекватно и се достигнат прицелните нива на налягането.[8]

Официалните прогнози на здравната статистика у нас показват, че в следващите години се очаква нарастване на общата смъртност, смъртността от ССЗ и специално от мозъчен инсулт и миокарден инфаркт.[4]

В националната здравна стратегия е записано "...за намаляване на преждевременната смъртност от сърдечно-съдови заболявания във възрастовата група под 60 г. с 50% към 2010 г. се предвижда ранно откриване и системно лечение на АХ, широк фронт за надеждна профилактика на заболяванията, водещи до преждевременна смъртност от ИБС и мозъчен инсулт".

Ползата от понижаването на АН е доказана безспорно от множесво рандомизирани проучвания, клинични наблюдения и епидемиологични данни. Понижаването на систолното АН с 10-12 mmHg и на диастолното с 5-6 mmHg понижава възникването на мозъчен инсулт с 39%, на ССЗ с 16% и на съдовата смърт с 21%.[12]

Причини за лошия контрол на АХ

Причините за лошия контрол на АХ са обект на много проучвания и анализи.[10,12,17,18,24]

Като най-чести се посочват следните причини:

1. Лош комплайанс на пациента.

2. Недостатъчна активност на лекарите за постигане на прицелните стойности на АН. Задоволяване с понижаване, без да се постига нормализиране на налягането.

3. Икономически и административни бариери.

4. Неадекватен (недостатъчен) отговор на АН към лечението поради:

4.1. Недобра оценка на пациента:

- недостатъчна оценка на ефекта от предшестващото лечение;
- недооценяване на начина на живот и съпътстващи заболявания с негативни ефекти върху резултатите от лечението, като злоупотреба с алкохол, сол, тютюнопушене, затлъстяване, бъбречни увреждания, съпътстващо лечение с НСПВС и др.

4.2. Неадекватно изградена лечебна схема:

- монотерапия с неправилен избор на медикамент и неадекватна дозировка (брой дневни приеми и доза за 24 часа на медикамента, несъобразена с индивидуалния циркаден ритъм);
- неточна преценка за възможностите на монотерапията (в редица случаи е много трудно, дори невъзможно, да се постигне контрол на АН с един медикамент);
- комбинирана терапия със сложен дозов режим с неправилно избрани медикаменти и в неадекватна дозировка.

Представените данни дават основание за следните ИЗВОДИ:

Артериалната хипертония в България е с висока честота и неадекватен контрол. Доказателство за това е високата, нарастваща болестност и смъртност от свързаните с хипертонията усложнения - мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, сърдечна и бъбречна недостатъчност.

Болшинството от хипертониците в България (около 90%) остават с неконтролирана хипертония и следователно с неадекватна протекция спрямо доказаните, свързани с нея, последици.

Основните насоки за контрол на АХ с използване на съвременните терапевтични възможности, са посочени в 3 основни документа от 2003 г.

1. Насоки на Европейското дружество за хипертония и Европейското дружество по кардиология за контрол на артериалната хипертония[21] (сп. Българска кардиология, Приложение 3, 2003).

2. 2003 г. Ръководство за овладяване на хипертонията на Световната здравна организация (СЗО) и Международното дружество по хипертония (МДХ)[21] (сп.Българска кардиология, 2004; 3:10-23).[22]

3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.[26]

Анализът на резултатите от контрола на хипертонията дава основание да се направят изводи, че недостатъчно добре се познават и незадоволително се прилагат указанията от методичните ръководства. Има много сериозни недостатъци в лечението на АХ в широката клинична практика. Отчитайки редица обективни трудности за постигането на адекватен контрол на АХ и високата професионална отговорност на лекарите за изпълнение на задачите, поставени в Националната здравна стратегия, Дружеството на кардиолозите в България счита за свой дълг да насочи усилията си за подобряване контрола на АХ.

Табл. 1 Оценка на риска за определяне на прогнозата

Артериално налягане (mm Hg)					
Други РФ и заболявания	Нормално СН 120-129 или ДН 80-84	Високо нормално СН 130-139 или ДН 85-89	I степен СН 140-159 или ДН 90-99	II степен СН 160-179 или ДН 100-109	III степен СН ≥180 или ДН ≥110
Без други РФ	**Обичаен риск**	**Обичаен риск**	**Нисък допълнителен риск**	**Умерен допълнителен риск**	**Висок допълнителен риск**
1-2 РФ	**Нисък допълнителен риск**	**Нисък допълнителен риск**	**Умерен допълнителен риск**	**Умерен допълнителен риск**	**Много висок допълнителен риск**
≥ 3 РФ или УТО или ЗД	**Умерен допълнителен риск**	**Висок допълнителен риск**	**Висок допълнителен риск**	**Висок допълнителен риск**	**Много висок допълнителен риск**
ПКС	**Висок допълнителен риск**	**Много висок допълнителен риск**	**Много висок допълнителен риск**	**Много висок допълнителен риск**	**Много висок допълнителен риск**

РФ = рискови фактори; ПКС = придружаващи клинични състояния; УТО = увреда на таргетни органи; СН=систолично налягане; ДН=диастолично налягане; ЗД =захален диабет

Табл. 2 Фактори, повлияващи прогнозата

Рискови фактори за ССЗ, използвани за определяне на риска	Увреда на таргетните органи (УТО)	Захарен диабет	Придружаващи клинични състояния (ПКС)
• Стойности на СН и ДН • Мъже > 55 год. • Жени > 65 год. • Тютюнопушене • Дислипидемия (общ хол. > 6,5 mmol/l, > 250mg/dl,* или LDL-хол. > 4,0 mmol/l, > 155 mg/dl,* или HDL-хол. М < 1,0, Ж < 1,2 μmol/l, М < 40, Ж < 48 mg/dl) • Фамилна анамнеза за Преждевременно ССЗ (при М < 55 год., Ж < 65 год.) • Абдоминално затлъстяване (талия М ≥ 102 cm, Ж ≥ 88 cm) • CRP ≥ 1 mg/dl	• Хипертрофия на ЛК (ЕКГ: Sokolow-Lyons > 38mm; Cornell > 2440 mm*ms; ЕхоКГ: LVMI М ≥ 125, Ж ≥ 110 g/m^2) • Ехографски данни за задебеляване на артериалната стена (за a. carotis IMT ≥ 0,9 mm) или атеросклеротична плака • Леко повишение на серумния креатинин (М 115-133; Ж 107-124μmol/l; М 1,3-1,5; Ж 1,2-1,4mg/dl) • Микроалбуминурия (30-300 mg/24 h); отношение албумин : креатинин М ≥ 22, Ж ≥ 31 mg/g; М ≥ 2,5, Ж ≥ 3,5 mg/μmol	• Кръвна захар на гладно 7,0 mmol/l (126 mg/dl) • Постпрандиална кръвна захар > 11,0 mmol/l (198 mg/dl)	• Мозъчносъдова болест: исхемичен инсулт; мозъчен кръвоизлив; преходни исхемични епизоди • Сърдечни заболявания: инфаркт на миокарда; стенокардия; коронарна реваскуларизация; застойна СН • Бъбречни заболявания: диабетна нефропатия; бъбречна недостатъчност: (серумен креатинин М > 133, Ж > 124 μmol/l; М > 1,5, Ж > 1,4 mg/dl); протеинурия (> 300 mg/24 h) • Периферно-съдова болест • Напреднала ретинопатия: хеморагии или ексудати, оток на папилата

М=мъже; Ж=жени; LDL=липопротеини с ниска плътност; HDL=липопротеини с висока плътност; LVMI (left ventricular mass index)= индекс на ЛК мускулна маса; IMT (intima-media thickness)=дебелина на интимата плюс медията.

*Известно е, че по-ниските стойности на общия и LDL-хол. повлияват повишения риск, но те не са използвани при определянето на риска.

Основна цел на консенсуса

Да се подобри контролът на АХ, като се използват най-рационално националните ресурси (квалификация на лекарите, административни разпоредби, материални средства и др.)

Задачи:

1. Да се анализират данните за субоптималния контрол на АХ, с който безспорно е свързана високата смъртност от сърдечно-съдови заболявания.
2. Да се активира приемането на препоръките от методичните указания за терапевтичното поведение при АХ, като се очертаят задълбочено и точно съвременните стратегии и възможностите им за постигане на адекватен терапевтичен контрол.
3. Да се адаптират международните препоръки към националните условия.
4. Да се дадат ясни и точни препоръки за съвременното лечение на АХ, специално за монотерапия и комбинирана терапия, на много широкия кръг лекари, които лекуват това най-масово заболяване (общопрактикуващи лекари и специалисти - кардиолози, интернисти, нефролози, невролози, ендокринолози и др.).
5. Да се преведат в съотвествие с международните препоръки и изисквания етапите в изграждане на успешен терапевтичен алгоритъм за по-голям брой хипертоници.

Съвременен подход за изграждане на успешна терапевтична схема при АХ

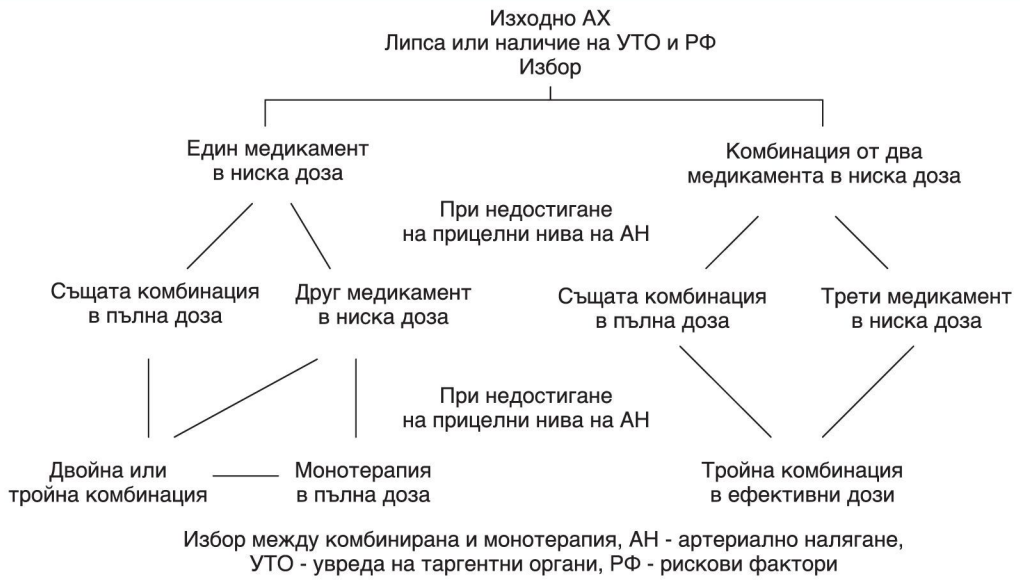
Началото на лечението и изграждането на терапевтичната схема се основават на оценка на глобалния сърдечно-съдов риск.

Европейските методични указания поставят акцент върху необходимостта да се оцени глобалният сърдечно-съдов риск въз основа на 2 критерия:

1) стойностите на АН и
2) други РФ и съответстващи заболявания.

Според представената табл. 1 за определяне на риска и прогнозата, лицата с много високо АН, III степен АХ и без съпътстващи РФ, са с висок и много висок риск. Лицата с II и I степен АХ (лека до умерена) могат да бъдат с нисък, умерен, висок и много висок риск в зависимост от броя на придружаващите сърдечно-съдови РФ, наличието или липсата на увреждане на таргетните органи, ЗД или съпътстващи клинични състояния (преживян мозъчен инсулт, ИБС, СН). На табл. 2 са посочени факторите, повлияващи прогнозата на АХ.[21]

С висок общ сърдечно-съдов риск в България са болшинството от хипертониците. Началото на антихипертензивното лечение, както немедикаментозно, така и медикаментозно, обикновено е мно-



Фиг. 1 Избор между монотерапия и комбинирана терапия

Табл. 3 Медикаментозно лечение на АХ, основано на медицината на доказателствата.[25]

Терапевтична цел	Ефективни	По-малко ефективни	С неясна ефективност
Широк спектър, органна протекция и удължаване на преживяемостта	АСЕ инхибитори β-блокери Са антагонисти Диуретици Ангиотензин II рецепторни блокери	α-блокери	Стари медикаменти Резерпин Клонидин и др.

го късно, терапевтичните схеми не винаги са изградени в съответствие с утвърдените правила. Правят се чести, необосновани смени в лечението. Това би могло да обясни високата болестност и смъртност, свързани с хипертонията.[2]

Терапевтична стратегия за лечение на артериалната хипертония

Европейските методични указания предлагат две терапевтични стратегии за медикаментозно лечение на АХ - монотерапия или комбинирана терапия. В зависимост от изходното АН и наличието или отсъствието на усложнения е разумно терапията да започне или с ниска доза на един медикамент, или с комбинация от два медикамента в ниска доза (фиг. 1).

Предимството на начална ниско-дозирана монотерапия и при недобра поносимост на медикамента - преминаване на друг, е възможността да бъде открито онова лекарство, на което даденият пациент отговаря най-добре (както по отношение на ефикасност, така и по отношение на поносимост).

Табл. 4 Показания и противопоказания за лечение с основните класове антихипертензивни медикаменти

Клас	Показания	Противопоказания	
		Абсолютни	Относителни
Диуретици (тиазидни)	застойна сърдечна недостатъчност; възрастни хипертоници; изолирана систолна хипертония; хипертоници от африкански произход	подагра	бременност
Диуретици (бримкови)	бъбречна недостатъчност; застойна сърдечна недостатъчност		
Диуретици (алдостеронови антагонисти)	застойна сърдечна недостатъчност; състояние след миокарден инфаркт	бъбречна недостатъчност; хиперкалиемия	
β-блокери	ангина пекторис; състояние след миокарден инфаркт; застойна сърдечна недостатъчност бременност; тахиритмия	астма; ХОББ; AV блок II-III ст.	периферно-съдова болест; нарушен глюкозен толеранс; спортисти и физически активни пациенти
Калциеви антагонисти (дихидропиридини)	възрастни пациенти; изолирана систолна хипертония; ангина пекторис; периферно-съдова болест; атеросклероза на каротидната артерия; бременност		тахиаритмии; застойна сърдечна недостатъчност
Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем)	ангина пекторис; атеросклероза на каротидната артерия; надкамерна тахикардия	AV блок П-Ш ст. застойна СН	
АСЕ-инхибитори	застойна сърдечна недостатъчност; ЛК дисфункция; състояние след миокарден инфаркт; недиабетна нефропатия; нефропатия при диабет тип I; протеинурия	бременност; хиперкалиемия; двустранна стеноза на бъбречната артерия	
AT_1-блокери	нефропатия при диабет тип II; микроалбуминурия при диабет; протеинурия; ЛК хипертрофия; кашлица от АСЕ-инхибитори	бременност; хиперкалиемия; двустранна стеноза на бъбречните артерии	
α-блокери	хиперплазия на простатната жлеза; хиперлипидемия	ортостатична хипотония	застойна сърдечна недостатъчност

Табл. 5. Определяне на риска с оглед на прогнозата

Артериално налягане (mm Hg)			
Други РФ и история на заболяването	I степен (САН 140-159 или ДАН 90-99)	II степен (САН 160-179 или ДАН 100-109)	III степен (САН ≥180 или ДАН ≥110
I. Без други РФ	**Нисък риск**	**Среден риск**	**Висок риск**
II. 1-2 РФ	**Среден риск**	**Среден риск**	**Висок риск**
III. ≥ 3 РФ или УТО или ПКС	**Висок риск**	**Висок риск**	**Висок риск**

САН = систолично АН; ДАН = диастолично АН
УТО = увреда на таргетни органи;
ПКС = придружаващи клинични състояния

Ако фармакогенетиката не осигури подкрепа в бъдеще, тази процедура ще продължи да бъде изтощителна и разочароваща както за лекарите, така и за пациентите, и може да доведе до ниско ниво на съдействие от страна на пациента.

С монотерапия може да се постигне успех (прицелните стойности на АН) само при 25-40% от хипертониците. Останалите 60-75% се нуждаят от комбинирано лечение.[21]

Алгоритъмът за лечение на систолно-диастолната АХ без задължителни индикации за група медикаменти, включва избора на медикамент от една от петте основни групи, за които има данни от медицината на доказателствата, че могат да постигнат основната цел на антихипертензивното лечение: удължаване на преживяемостта и осигуряване на широк спектър органна протекция.[24,25]

Основни принципи за изграждане на антихипертензивното лечение

Антихипертензивното лечение се изгражда въз основа на:

А) Оценка на пациента

В) Оценка на медикамента / медикаментите

Оценката на пациента включва определяне на:

А) патофизиологичния профил (водещи патофизиологични механизми): повишен симпатикусов тонус, обемни фактори, солева чувствителност и др.;

Б) рисковия профил с оглед определяне на прогнозата

Оценката на медикамента включва:

А) фармакологичните ефекти върху хемодинамиката; метаболитните и морфологични маркери на сърдечно-съдовия риск;

Б) показанията и противопоказанията за лечение с основните класове антихипертензивни медикаменти.[21,22,26]

Оценка на риска

Терапевтичното поведение при АХ се определя от

А) нивото на АН;

Б) наличието на други сърдечно-съдови РФ, увреждане на таргетни органи и придружаващи клинични състояния.

Рисковата стратификация на СЗО/МДХ опре-

Фиг. 2

деля три главни рискови категории с прогресивно нарастване на абсолютната вероятност от развитие на големи сърдечно-съдови събития (фатален и нефатален инсулт, и миокарден инфаркт) в следващите 10 години.

Тази схема позволява бърза предварителна оценка на риска с оглед на прогнозата и е лесно приложима за широк кръг лекари и различни материални ресурси[22] (табл. 5).

Абсолютният риск от ССЗ на всяко ниво на АН нараства еднопосочно с възрастта до 80 г., но и след 80 г. лечението понижава значимо мозъчните инсулти в сравнение с нелекуваните.

Прицелни стойности на АН:

- За хипертоници с нисък риск < 140/90 mm Hg
- За хипертоници с висок риск < 130/85 (80) mm Hg.
- За лицата > 55 г. систоличното АН е с по-голяма значимост.

Има доказателства, че при високорисковите хипертоници колкото по-ниски стойности се постигнат, толкова по-малка е честотата на сърдечно-съдовите инциденти.

Приоритетите за антихиперинтензивно лечение при ограничени ресурси се определят от сърдечно-съдовия риск - висок, среден, нисък.[21]

Начално медикаментозно лечение на артериалната хипертония

Началното медикаментозно лечение се определя от степента на риска (стойностите на АН и определящите прогнозата фактори). Традиционият подход за контрол на АХ - да се започне с един медикамент и да се титрира дозата до постигане на адекватен контрол на налягането, създава редица проблеми:

Табл. 6 Задължителни индикации за индивидуален клас анхипертензивни медикаменти

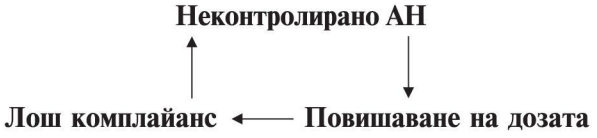
	ПРЕПОРЪЧВАН МЕДИКАМЕНТ						
	Диуретик	Бета-блокер	АСЕ инхибитор	АРБ	Калциев анта-гонист	Алдостеронов анта-гонист	Базисни клинични проучвания
Сърдечна недостатъчност	*	*	*	*		*	ACA/AHA/ESC ръководства, MERIT-HF COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
След миокарден инфаркт		*	*			*	ACA/AHA/ESC ръководства, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHESUS
Висок риск за коронарна болест		*	*	*	*		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, COVINCE, EUROPA
Захарен диабет	*	*	*	*	*		NKF-ADA ръководство, UKPDS, ALLHAT
Хронично бъбречно заболяване			*	*			NKF ръководство, Captopril Trial RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Вторична профилактика на мозъчен инсулт	*		*				PROGRESS
Възрастни с изолирана систолна АХ	*				*		Syst EURO, HOT
ЛК хипертрофия	*		*	*	*		LIFE, LIVE

1. Ефективен контрол се постига само при част от пациентите.

2. Началната монотерапия може да не повлияе основния патогенетичен механизъм, причина за повишаване на АН, тъй като хипертонията е многофакторно заболяване.

3. Ефикасността на лечението с един медикамент може да се понижи от стимулацията на контрарегулаторни механизми.

4. Както ефикасността, така и страничните ефекти са дозозависими. Поради това може да се включи порочен кръг при повишаване на дозата



5. АХ е асимптомно заболяване и част от оплакванията на хипертониците могат да се появят при повишаване на дозите на медикаментите - необходимо за постигане на ефикасен контрол.[15,16]

6. Повишаването на дозата на един медикамент в редица случаи оскъпява лечението.

Стъпаловидната схема на лечение - начало с един медикамент на първото стъпало, два на второто и т.н., е заменена от съвременната стратегия, която предвижда избор между моно- и комбинирана терапия. Началното лечение може да е с един медикамент в ниска доза или комбинация от два медикамента в ниски дози.

Едновременното използване на повече от едно антихипертензивно средство за начално лечение на АХ е оправдано, тъй като:

- Индивидуалните разлики в реактивността на отделния пациент спрямо различите антихипертензивни медикаменти са големи и непредвидими, а комбинираната терапия намалява значително риска от неуспех на лечението.

- В последните години нормалните стойности на АН се снижиха и все по-трудно се постигат с един медикамент.

- Има доказателства от контролирани рандомизирани проучвания върху голям брой хипертоници, че процентът на благоприятно повлияните от комбинирана антихипертензивна терапия е значително по-висок от процента на повлияните от монотерапия.

- Степента на понижаването на АН от комбинирана терапия е по-голяма от степента на понижаването с монотерапия.

Предпочитат се дългодействащи форми, които осигуряват оптимален 24-часов или поне 12-часов контрол на налягането. Алгоритъмът на поведение при всеки от двата начални избора е посочен на фиг.1.

Индикациите за приложението на всяка група антихипертензивни медикаменти са показани на табл. 6. Те са изведени от големи рандомизирани клинични проучвания.[21,26]

Комбинирано антихипертензивно лечение

Постигането на адекватен терапевтичен контрол в реалната клинична практика е от 5 до 33%, докато в клиничните проучвания контролът е до 70% (INVEST, HOT, VA, STOP).

Анализът на посочените проучвания показва, че този добър контрол се постига с комбинирана терапия. За да се намали сърдечно-съдовият риск с 30% е било необходимо комбинирано лечение да се приложи при 70% от пациентите в проучването HOT (Hypertention Optimal Treatment).[18]

Комбинираното антихипертензивно лечение води до по-бързо постигане на прицелните нива, с което се подобрява далечната прогноза. Доказа-

Табл. 7

Принципи за изграждане на медикаментозна комбинация

A	B	C	D
АСЕ инхибитори, Ангиотензин рецепторни блокери	Бета-блокери	Калциеви антагонисти	Диуретици

A (B) + C (D)

телство за това са данните от рандомизирани клинични проучвания.

По-бързо постигнатият контрол на налягането е довел до понижаване на мозъчните инсулти с 28% в Syst Euro и на сърдечносъдовите инциденти във VALUE.

Комбинираната терапия предлага редица предимства спрямо монотерапията, част от които се дължат на по-високия процент на понижаване на налягането.

Комбинираната терапия е логичен избор за лечение на многофакторно обусловено заболяване, каквото е хипертонията. По този начин могат да се повлияят повече механизми, обуславящи повишеното налягане при даден пациент (активност на SNS, на RAS, вазоконстрикция, кръвен обем и др.). Принципите за изграждане на медикаментозна комбинация са посочени в табл. 7.

Комбинираната терапия има многопосочни ефекти и може да повлияе компенсаторните механизми, включени от единия медикамент. Това е причината пациенти, които не дават отговор на два отделни медикамента да дадат добър отговор на комбинация от двата.

Някои комбинации от антихипертензивни медикаменти имат адитивен и дори синергичен ефект. Това позволява да се използват по-ниски дози от всеки медикамент, с което рязко да се понижат дозозависимите странични ефекти.

Различните механизми на действие и фармакологични ефекти дават възможност да се неутрализират специфични нежелани лекарствени реакции за даден медикамент.

Добавянето на АСЕ инхибитор към Са антагонист намалява степента на една от най-честите нежелани лекарствени реакции на втория медикамент - отока на долните крайници. Може да се посочи обаче и обратния ефект на комбинираната терапия - допълнителен риск от нежелани лекарствени реакции. Този риск е сведен до минимум при фиксираните медикаментозни комбинации. Индивидуализиране на титрирането с фиксирани комбинации не се постига с удвояване на началната ниска доза комбиниран препарат.

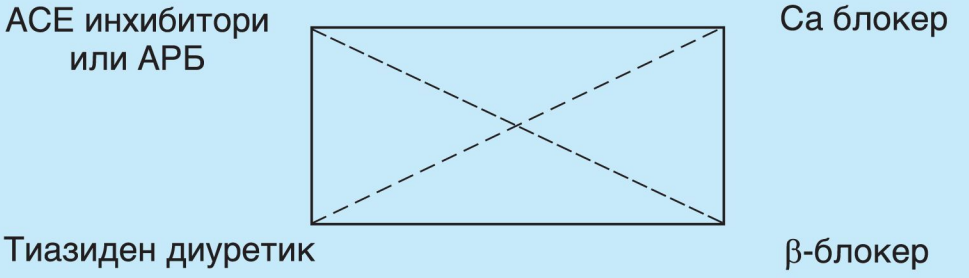
Комбинираната терапия предлага възможности да се постигне допълнителна полза по отношение превенция и регресия на увреждане на прицелните органи(сърце, бъбреци, мозък). Особено отчетлив е този ефект при комбинацията Са антагонист + АСЕ инхибитор.

Някои антихипертензивни медикаменти имат благоприятен органопротективен ефект, който е независим от понижаването на АН (редукция на протеинурията от АСЕ инх. и АРБ). Комбинацията, която повишава ефикасността на тези медикаменти, носи по-голяма полза.[16]

Комбинирането на антихипертензивните медикаменти следва да се изгражда на принципа за

Етапи в изграждане на ефикасни медикаментозни комбинации

Първа стъпка



Втора стъпка

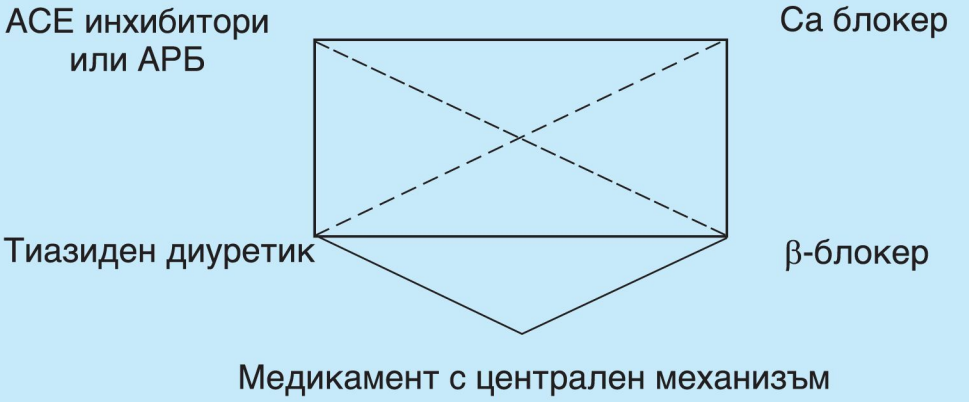


Табл. 8

Списък на комбинирани антихипертензивни лекарства, регистрирани в България

№ Търговско наименование	Генерично име и дози	Лекарствена форма	Производител
1. BRINERDIN	Reserpine 0,1 mg + Clopamide 5 mg + Dihydroergocristine 0,5 mg	tabl. x 30	Novartis Pharma
2. CHLOPHADON	Clonidine 0.15 mg Chlortalidone 20 mg	tabl. x 50	Sopharma Bulgaria
3. COAPROVEL 150	Irbesartan 150 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Sanofi Pharma / Bristol-Myers Squibb
4. COAPROVEL 300	Irbesartan 300 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Sanofi Pharma/ Bristol-Myers Squibb
5. CO-DIOVAN	Valsartan 80 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Novartis Pharma Switzerland
6. CO-DIOVAN	Valsartan 160 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 14	Novartis Pharma Switzerland
7. CO-RENAPRIL	Enalapril maleat 20 mg+ Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 14tabl. x 28	Actavis Bulgaria
8. CO-RENITEC	Enalapril maleat 20 mg+ Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 14tabl. x 28	MSD USA
9. DIURETIDIN	Triampterene 25 mg + Hydrochlorothiazide 25 mg	tabl. x 50	Actavis Dupniza
10. ENAP H	Enalapril maleat 10 mg+ Hydrochlorothiazide 25 mg	tabl. x 20	KRKA Slovenia
11. ENAP HL	Enalapril maleat 10 mg+ Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 20	KRKA Slovenia
12. ENAP H20	Enalapril maleat 20 mg+ Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 20	KRKA Slovenia
13. HYZAAR	Losartan 50 mg +Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	MSD
14. INHIBACE PLUS	Cilazapril 5 mg + Hydrochlorothiazide 12, mg	tabl. x 28tabl. x 30	F. Hoffmann-La Roche Inc.
15. MICARDIS PLUS	Telmisartan 40 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Boehringer Ingelheim Germany
16. MICARDIS PLUS	Telmisartan 80 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Boehringer Ingelheim Germany
17. MOEX PLUS	Moexipril 15 mg +Hydrochlorothiazide 25 mg		Schwarz Pharma AG
18.MONOZIDE 10 mg	Fosinopril 10 mg +Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Bristol Mayers Squibb USA
19. MONOZIDE 20 mg	Fosinopril 20 mg +Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Bristol Mayers Squibb USA
20. NEOCRYSTEPIN	Reserpine + Dihydroergocristine + Chlortalidone	tabl. x 30	LEK
21. NOLIPREL	Perindopril 2 mg + Indapamide 0,625 mg	tabl. x 30	Servier France
22. NOLIPREL FORTE	Perindopril 4 mg + Indapamide 1,25 mg	tabl. x 30	Servier France
23. PRINZID	Lisinopril 20 mg +Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	MSD
24. RETHIZID	Reserpine 0,15 mg + Hydrochlorothiazide 10 mg	tabl. x 30	Actavis Dupnitza
25. TARKA	Trandolapril 2 mg + Verapamil 180 mg	tabl. x 28	Abbott Lab.
26. TEVETEN PLUS	Eprosartan 600 mg + Hydrochlorothiazide	tabl. x 14tabl. x 28	Solvay Pharma
27. TRIAMPUR COMPOSITUM	Triampterene 25 mg + Hydrochlorothiazide 25 mg	tabl. x 50	AWD
28. TRINITON	Dihydralazine sulfate 10 mg, Hydrochlorothiazide 10 mg + Reserpine 0,1 mg	tabl. x 50	Apogepha Arzneimittel GmbH
29. TRITACE PLUS 2.5	Ramipril 2,5 mg +Hydrochlorothiazide 12,5 mg	tabl. x 28	Aventis Pharma
30. TRITACE PLUS 5	Ramipril 5 mg +Hydrochlorothiazide 25 mg	tabl. x 28	Aventis Pharma
31. TRIZIDIN	Reserpine 0,1 mg + Clopamide 5 mg + Dihydroergocristine 0,5 mg	tabl. x 30	Actavis Dupnitza
32. VISKALDIX	Pindolol 10 mg + Clopamide 5 mg	tabl. x 30	Novartis Pharma

повлияване на различни патогенетични механизми, каквато е утвърдената в клиничната практика ABCD схема.

Комбинирана антихипертензивна терапия:

Логични препоръчани комбинации с доказана ефективност и добра поносимост: [15,21]

- Тиазидни или бримкови диуретици + β-блокери;
- Тиазидни или бримкови диуретици + АСЕ инхибитори или АРБ
- Бета-рецепторни блокери + α-рецепторни блокери
- β-блокери + Са антагонисти
- АСЕ инхибитори + Са антагонисти

По-малко ефективни комбинации:

- Са антагонисти + диуретици
- β-блокери + АСЕ инхибитори

Комбинации, които не трябва да се правят:

- β-блокери + Са антагонисти от верапамилов или дилтиаземов тип
- Са антагонисти + α -рецепторни блокери
- β-блокери + централно действащи медикаменти (Chlophazolin)

В клиничната практика се използват и други комбинации, които включват медикаменти с централен механизъм на действие, включително α_2-адренорецепторни агонисти и имидазолин-I_1-рецепторни модулатори.

Препоръчва се употребата на дългодействащи лекарства или препарати осигуряващи 24-часова ефикасност при еднократен дневен прием. Предимствата на такива медикаменти включват повишаване нивото на придържане на пациентите към терапията и намаляване на колебанията в стойностите на АН.

По този начин се осигурява по-значимо предпазване от най-важните сърдечносъдови инциденти и развитието на увреда на таргетните органи.[10,21,26] Медикаментозна комбинация от два медикамента е препоръчвана като начало на антихипертензивното лечение и при голям брой пациенти осигурява добър продължителен контрол. Широкото приложение на комбинация от два антихипертензивни медикамента и ползата от приложението им намери отговор в производството на така наречените комбинирани медикаменти или фиксирани медикаментозни комбинации. В доклада на JNC7 тези медикаменти са представени в отделна таблица, т.е. те са препоръчани за приложение в широката клинична практика.[26]

Комбинираните антихипертензивни медикаменти, регистрирани за приложение в България, са посочени в табл. 8.

Наличието на широк набор от комбинирани антихипертензивни медикаменти (два медикамента) създава удобство за клиничната практика. Някои комбинации (АСЕ инхибитор + диуретик) дават възможност за удвояване на дозата от 1 на 2 таблетки, като за АСЕ инхибитора се постига пълната, а за диуретика - оптималната доза, която не води до метаболитни нарушения.

Co-Renitec 1 табл.	Enalapril maleat 20 mg Hydrochlorothiazide 12,5mg
Co-Renitec 2 табл.	Enalapril maleat 40 mg Hydrochlorothiazide 25 mg
Noliprel 1 табл.	Perindopril 2 mg Indapamide 0,625 mg
Noliprel Forte 1 табл.	Perindopril 4 mg Indapamide 1,25 mg

Аналогичен е примерът с Monozide 10 и Monozide 20.

Прилагането на пълна доза АСЕ инхибитор, което се постига като се приложат две таблетки фиксирани комбинации, е мотивирано от резултатите на големите клинични проучвания. Те показват, че с пълните дози АСЕ инхибитори се постига оптимален съдово-протективен ефект (HOPE и EUROPA).

Изграждането на стратегия за комбинирано лечение АСЕ инхибитор + тиазиден диуретик се извежда от две големи клинични проучвания ALLHAT и ANBP-2. Дилемата АСЕ инхибитор или диуретик е решена - АСЕ инхибитор + диуретик.

В Американските методични указания са дадени точни указания за начално лечение с медикаментозна комбинация:

"Ако АН е с повече от 20/10 mmHg над пределното, трябва да се започне с два медикамента, един от които да бъде тиазиден диуретик. Болшинството от пациентите се нуждаят от два или повече медикамента, за да се достигнат прицелните нива на АН 140/90 mmHg или АН 130/80 mmHg за пациенти с диабет и хронични бъбречни заболявания."

Към критериите за начално медикаментозно лечение с медикаментозна комбинация предлагаме да се включи критерият давност на АХ>5години.

Резултатите от наши проучвания сочат необходимост от комбинирана терапия при умерена степен на хипертония (систолно АН 160-170 mmHg и диастолно АН 100-109 mmHg) и с давност на заболяването > 5 години.[5,6]

При високорискови пациенти с АХ + захарен диабет, медикаментозна комбинация от 2 медикамента (АСЕ инх., АРБ + диуретик или АСЕ инх. + калциев антагонист) може да доведе до закономерно подобрен отдалечен комплайанс и следователно да понижи сърдечно-съдовата болестност и смъртност. При АХ + захарен диабет е

необходим адекватен контрол и комбинираната терапия е с добра поносимост. Комбинираната терапия е по-ефективна от повишаването на дозата или смяна на лекарството.[13]

Има доказателства от рандомизирани клинични проучвания за съществено подобряване на ефикасността от начално лечение с комбинирана терапия при високорискови пациенти, без да се понижи сигурността. Постига се по-бърз контрол при по-голям процент пациенти и с по-малко стъпки на титриране на дозата (2 срещу 4).

При пациенти с АХ + захарен диабет с начална комбинирана терапия се постига систолно АН ≤130 mmHg в 45% срещу 20,9% при лекуване с един медикамент.[10]

Начално лечение с фиксирана медикаментозна комбинация

Началното лечение с фиксирана медикаментозна комбинация е показано при всички пациенти с висок риск (АН > 140/90mm Hg + ≥ 3 РФ или УТО, или съпътстващи клинични състояния) и при АН > 180/110mmHg независимо от съпътстващите РФ (табл. 5).

Тези препоръки са изведени от Европейските и Американски методични указания, според които комбинираното лечение е показано при:

1) АН >20/10 mmHg над прицелното.

2) Високорискови пациенти и специално при захарен диабет.

3) Когато има специални показания за един от медикаментите, а с него не може да се осигури адекватно понижаване на налягането (захарен диабет, затлъстяване, нарушена бъбречна функция).

4) АН >15/10 mmHg над прицелното при бъбречна недостатъчност според American National Kidney Foundation.

Предимства на фиксираните медикаментозни комбинации

Оптималната комбинация от два медикамента е уточнена в предишни клинични проучвания. Това намалява нуждата от експериментиране, смяна на медикаментите и променлив дозов режим, с което може да се създаде ненужно напрежение и да доведе до обезкуражаване и безпомощност както на пациента, така и на лекаря.

Фиксираните комбинации осигуряват ефикасно понижаване на налягането. Фиксираните комбинации включват медикаменти от основните групи антихипертензивни медкаменти, за които има доказателства, че могат да постигнат целта на антихипертензивното лечение. Фиксираните комбинации са от медикаменти, които допълват спектъра и механизмите на органна протекция (напр. АСЕ инхибитор + Са антагонист). Фиксираните медикаментозни комбинации (АСЕ инхибитор или АРБ + тиазиден диуретик) включват тиазиден диуретик в оптимална доза.

Счита се за доказана тезата, че начално лечение с фиксирана медикаментозна комбинация постига по-бързо прицелното налягане при пациенти с АХ и ЗД.[10]

Една таблетка, съдържаща 2 различни антихипертензивни медикамента, постига прицелното налягане при по-голям процент пациенти с АХ и ЗД, в сравнение с една таблетка, съдържаща един медикамент, към който впоследствие на второ стъпало се прибавя втори медикамент.

Прилагането на фиксирани комбинации може да се съобрази с циркадния ритъм на АН.

Фиксираните комбинации, съдържащи АСЕ инхибитор или АРБ могат да се прилагат при хипертоници със сърдечна или бъбречна недостатъчност, без задължително титриране на дозата (отнася се за АСЕ инхибитора), ако това не се налага специално.

Медикаментозна комбинация от два медикамента като начална терапия може да доведе до закономерно подобрен отдалечен комплайанс и следователно до понижаване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност.[10,16]

Предлагаме наша, българска схема за избор на начално медикаментозно лечение - моно-/комбинирано, основана на определянето на риска с оглед на прогнозата, препоръчано от СЗО/МДХ, 2003 (табл. 5) и на препоръчваните в методичните указания критерии за избор на комбинирана терапия, включително фиксирани медикаментозни комбинации (табл. 9).[7,21,22,26]

Считаме, че само при нисък допълнителен риск - АН=140-159/90-99 mmHg и без други РФ, монотерапията е предпочитаният избор.

При среден и висок риск подходящата комбинирана терапия е терапията на избор.

Резистентна хипертония

По дефиниция АХ е резистентна, ако не се достига прицелното налягане при системно лечение с подходяща комбинация от три медикамента, вкл. диуретик.

Факторите, които допринасят потенциално за резистентна на лечението хипертония, включват редица проблеми като недостигане на максималните дози, субоптимално използване на диуретици, лош комплаяйнс, както (противоположен ефект) намаляване на антихипертензивния ефект от едновременното прилагане на някои медикаменти.

Най-честите причини за резистентна хипертония, свързани с медикаментите са следните:

- Неизползване на максимално препоръчаните дози за всеки от медикаментите
- Несъобразяване на приема на медикаментите с продължителността на действие на всеки медикамент
- Неадекватно използване или неизползване на диуретик

- Неподходяща медикаментозна терапия
- Лош комплайанс на пациента с дозовия режим
- Прием на сол, съпътстващи медикаменти, които понижават ефекта на антихипертензивните, каквито са НСПВС и др.

Икономическа ефективност на антихипертензивното лечение

Световният опит показва, че антихипертензивната терапия е икономически оправдана. Усложненията на хипертонията (сърдечен инфаркт, мозъчен инсулт, сърдечна недостатъчност и др.) струват скъпо на пациента и на обществото. Данни за икономическата ефективност на антихипертензивното лечение в България няма. В ръководството на Световната здравна организация / Международно дружество по хипертония от 2003 г. е посочено:

"Двата основни определящи фактора за икономическа ефективност са цената на медикаментозната терапия и първоначалният сърдечно-съдов риск на пациента. За пациенти с много висок риск, при които лечението е от голяма полза, приемането на много медикаменти, дори и скъпи, може да бъде икономически ефективно. Обратно, лечението на пациентите с нисък риск може да не бъде икономически ефективно, ако използваните антихипертензивни медикаменти не са евтини."[21]

Литература

1. Василевски Н. Социална медицина, 710, 3; 24-8. Артериална хипертония и рискови фактори в региона на СИНДИ- България; 2001.
2. Кратък статистически справочник 2003 Здравеопазване, МЗ, Национален Център по здравна информация, София, 204: 28-9.
3. Национален консенсус за първична профилактика на исхемичните инсулти. 27-29 септември 2002 г., Варна.
4. Торбова С. Сърдечно-съдовите заболявания в България - епидемиологични данни и прогнози. X национален конгрес на ДКБ, ноември 2002 г., София.
5. Торбова С. Diroton - продуктова монография. 2005; 67.
6. Торбова С. За изследователска група за Eprosartan. Наблюдение върху ефикасността на Teveten (Eprosartan mesylate) при лечение на умерена и тежка степен на артериална хипертонония. Многоцентрово национално проучване в България. Медицински преглед, 2002, 1; 53-59.
7. Торбова С. Комбинирана антихипертензивна терапия - най-добрата стратегия за контрол на артериалната хипертония. Българска Кардиология, 2005. (под печат)
8. Торбова С. Артериалната хипертония - най-значимият рисков фактор за мозъчен инсулт. Медицински преглед. 2005; 1: 17-25.
9. Шипковенска Е., Ч. Начев, Ив. Златаров. XI-ти Национален конгрес по кардиология, София 30.10.2004.
10. Bacris CZ, MR Weiz. Achienng goal blood pressure in patients with type 2 diabetes. Conventional versus fixed doses combination approaches. J. Hypertension, 2003; 21: 53.
11. Bloom B.S. Daily regimen and compliance with treatment improve compliance (editorial). -BMJ , 2001; 323: 647-51.
12. Erdin S. How we control hypertension? Role of ACE inhibitors after the New Europe Guidelines, Lisabon, 23-24 april 2004, 4-7.
13. Ezzati M. , A.D. Lopez, A. Rodjers. Selected major risk factors and global burden of disease. Lancet , 2002, 360, 1347-60.
14. Fox J., K. leight, S. Sustradhar et al. The JNC Approach Compared to Conventional Treatment in Diabetic Patients with Hypertension: A Double-Blind Trial of Initial Monotherapy vs. Combination Therapy. -J. Clin. Hypertension, 2004, 6(8), 437-44.
15. Hansson L. Hypertension Manual, Science Press, 2000
16. Mathew R. Weiz When Antihypertensive Monotherapy Fails: Fixed Dose Combination Therapy. South Med. J., 2000, 93 (6), 548-56.
17. Moser M. Results of the AUHAT trial: is the debate about initial antihypertensive drug therapy over? - J. Clin. Hypertens., 2003, 5, 5-8
18. Messerly F.H. Manual and combination therapy ahd hypertension, Science Press, 2002, 62p.
19. Nakao N., A. Yoshimura , H. Morita et al. Combination treatment on angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal diseases (COOP-ERATE): a randomized con trolled trial. -Lancet, 2003, 361, 117-24.
20. Neutrel J.M. The use of combination drug Therapy in the treatment of hypertension. Prog. Cardiovasc. Nurs., 2002, 17(2), 81-8.
21. 2003 European Society of Hypertension / European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. J. Hypertens., 2003, 21, 1011-53.
22. 2003 Word Health Organisation / International Society of Hypertension. Statement Management of Hypertension. J.Hypertens., 2003, 21, 1983-92.
23. World Health Report , 2002.
24. Wing J.M. , Ch. M. Reid, Ph. Ryan et al. For the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. N. Engl. J. Med. , 2003, 348, 583-92.
25. Schulz-Darius Kober. Cardiovascular Therapy. Evidence based Medicine-questions and answers, 2nd ed. Stutgart, 2002, 11.
26. The Seventh report of the Joint Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (The 7NC 7 Report), -JAMA, 2003, 289, 2560-2572.
27. Treatment Algorithms: Hypertension, 3rd Edition Datamonitor (Published 07/2002).