

# Лечение на АХ с фиксирани комбинации:

## Значение на комбинацията АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик

Доц. д-р Елина Трендафилова, д.м.

Отделение по спешна кардиология, Национална Кардиологична Болница - гр. София

Артериалната хипертония (АХ) е водещ социален и медицински проблем в развитите страни и нейната честота се увеличава в последните години. През 2000 г. 26.4% от възрастното население е с АХ, като се предвижда през 2025 г. болните с АХ да са 29.2%, т.е. увеличение с близо 60%<sup>[10]</sup>, успоредно с това се увеличава и делът на възрастните хора с АХ.

Съществува ясна корелация между АХ и сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Мета-анализ върху големи проучвания с различни антихипертензивни медикаменти показва, че рискът от сърдечно-съдови усложнения и смърт започва при артериалното налягане (АН) 115/75 и за всяко увеличаване на систолното АН с 20 mmHg се удвоява<sup>[11]</sup>. Намалването на АН само по себе си води до сигнификантна редуция на риска от сърдечно-съдови усложнения, независимо от вида на антихипертензивната терапия. Някои групи медикаменти имат и специфични протективни ефекти - напр. калциевите антагонисти по отношение на мозъчен инсулт и АСЕ-инхибиторите по отношение на ИБС<sup>[11]</sup>. Лечението на АХ не само намалява сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, но и забавя прогресията на хипертонията - само 0.7% от болните с активна терапия са преминали в по-тежка степен на АХ срещу 11.2% от болните с плацебо, активната терапия е довела до редуция на релативния риск от ЛК хипертрофия и сърдечна недостатъчност съответно с 35% и 52%<sup>[13]</sup>.

Лечението на АХ винаги включва подходящи мерки за промяна в стила на живот - диета, дозирана физическа активност, нормализиране на телесното тегло, спиране на пушенето, но в повечето случаи към тези мерки се налага да се добави и медикаментозна терапия. Европейските препоръки за лечение на АХ от 2007 година<sup>[12]</sup> и JNC 7<sup>[3]</sup> наблягат на необходимостта от навременна и индивидуална терапия за достигане на определените прицелни нива. При болните трябва да бъдат оценени не само тежестта на АХ, но и индивидуалният сърдечно-съдов риск, от което зависят прицелните стойности на АН. Терапията трябва да бъде индивидуализирана според тежестта на АХ, рисковия профил на пациента, съпътстващите заболявания и състояния, наличието на увреждания на таргетни органи и опита от предшестващата терапия<sup>[3,12]</sup>. Болните с висок сърдечно-съдов риск - с ИБС, с ИБС-еквивалент, захарен диабет и с бъбречна недостатъчност имат по-висок риск от сърдечно-съдови усложнения и съответно по-ниски прицелни нива на АН. Тези по-ниски прицелни нива се

постигат трудно с монотерапия и изискват комбинирана терапия. Комбинирана антихипертензивна терапия се препоръчва и като начално лечение при АХ II и III степен<sup>[3,12]</sup>. В редица проучвания се доказва, че монотерапията е неефективна за постигане на прицелните нива на АН в над 90% от болните. Например в проучването ASCOT-BPLA, 9 от 10 болни са постигнали стойности на АН под 140/90 с комбинация на две или повече лекарства<sup>[6]</sup>.

Предимствата на комбинираната терапия са, че могат да се използват две или повече лекарства в по-ниски дози и да се постигне по-рано и по-изразена редуция на АН с по-малко странични ефекти в сравнение с максимална доза монотерапия. Комбинирането на медикаменти и особено фиксирани комбинации в ниски дози повишават комплайънса на пациента към терапията, опростяват схемата на лечение, намаляват броя на приеманите таблетки, постигат ранна и значителна редуция на АН, имат по-добро съотношение полза/цена, дават по-голяма сигурност в точния прием на медикаментите.

Принципите на комбиниране на антихипертензивните медикаменти са известни:

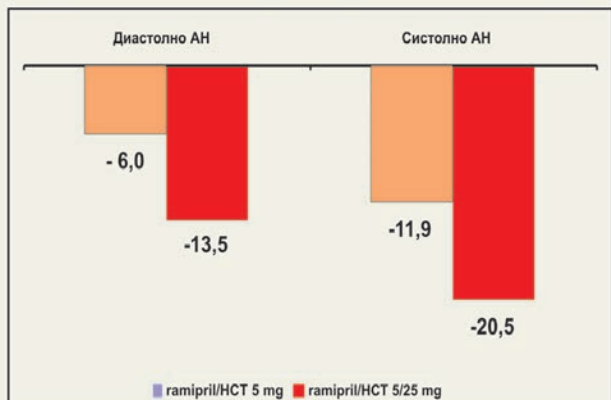
- Комбинират се лекарства с различни и комплементарни механизми на действие;
- Адитивен антихипертензивен ефект - има доказателства, че комбинацията от два медикамента има по-силен антихипертензивен ефект от монотерапията, с който и да е от двата медикамента поотделно;
- Комбинацията да има добра поносимост, така че да се минимизират и неутрализират страничните ефекти на отделните компоненти.

АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик е класическа, добре позната и логична комбинация. Някои автори препоръчват винаги в комбинираната терапия да присъства и тиазиден диуретик<sup>[3]</sup>. Доказателствата за тези препоръки идват



ФИГУРА 1

Редукция на артериалното налягане (измерено в легнало положение) при пациенти, приемащи ramipril 5 mg и комбинация от ramipril 5 mg/НСТ 25 mg



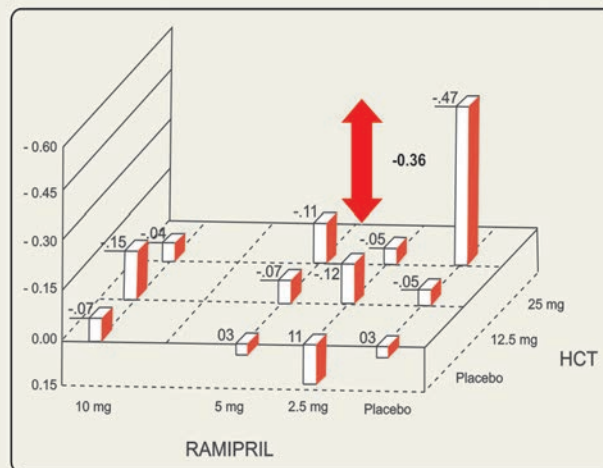
от голямото проучване ALLHAT<sup>[15]</sup>, което въпреки множеството критики доведе до ренесанс на диуретиците в съвременната хипертензиология. ACE-инхибиторите редуцират АН главно чрез намаляване продукцията на ангиотензин II, чрез намаляване на освобождаването на алдостерон, чрез намалено разграждане на брадикинин и чрез централно потискане на симпатиковата активност. Добавянето на ACE-инхибитор към диуретика увеличава натриурезата, като същевременно се намалява повишената от диуретика активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, намалява се калиурезата и се атенюират неблагоприятните метаболитни ефекти на диуретиците върху липидите и глюкозата<sup>[4]</sup>.

Комбинирането на рамиприл - мощен ACE-инхибитор с изразен тъканен афинитет, с тиазидни диуретици в ниски дози е проучено от *Juergen Scholze и съпр.* върху 534 болни с лека и умерена АХ<sup>[14]</sup>, като са сравнявани дози от 2,5, 5 и 10 mg рамиприл с 12,5 и 25 mg хидрохлоротиазид (ХХТ), поотделно и в комбинации. Основна цел на това проучване е била определянето на оптималните дози на ramipril и ХХТ, когато се прилагат комбинирано и еднократно дневно за лечение на АХ. Комбинираната терапия във всичките ѝ варианти е показала по-мощен антихипертензивен ефект от съответните дози монотерапия, като най-изразен е бил той при комбинацията рамиприл 5 mg с ХХТ 25 mg (Фиг. 1). Сигнификантна хипокалиемия е наблюдавана само в групата с монотерапия с 25 mg ХХТ, но не и в различните групи с комбинирана терапия, включително в тази с висока доза ХХТ (Фиг. 2). Добавянето на рамиприл намалява хиперурикемичния ефект на ХХТ.

В това проучване комбинацията на ниски дози рамиприл 2,5 mg с 12,5 mg ХХТ показва значим антихипертензивен ефект с най-ниска честота на страничните ефекти. Това довежда до самостоятелно изследване на тази фик-

ФИГУРА 2

Наблюдавани средни промени в серумния калий (mmol/L) за периода на проучването при всяка от 12<sup>те</sup> терапевтичните групи



сирана комбинация (рамиприл 2,5 mg/ХХТ 12,5 mg) от *Genthon & the ATHES study group*<sup>[7]</sup>. Основна цел е сравнението на ефикасността и безопасността между фиксирана нискодозова комбинация ramipril и ХХТ (2,5/12,5 mg) и монотерапия с отделните ѝ компоненти при 624 пациенти с лека/умерена АХ. След 4-седмичен плацебо въвеждащ период пациентите са рандомизирани да получават ramipril 2,5 mg (n=218) или ХХТ (n=220); или фиксирана нискодозова комбинация ramipril и ХХТ 2,5/12,5 mg (n=222) за период от 8 седмици. Комбинираната терапия води до по-изразена редукция на АН в сравнение с монотерапията, с която и да е от двата медикамента (Фиг. 3). Страничните ефекти са ниски във всички групи, като лабораторният анализ не показва сериозни отклонения (Фиг. 4).

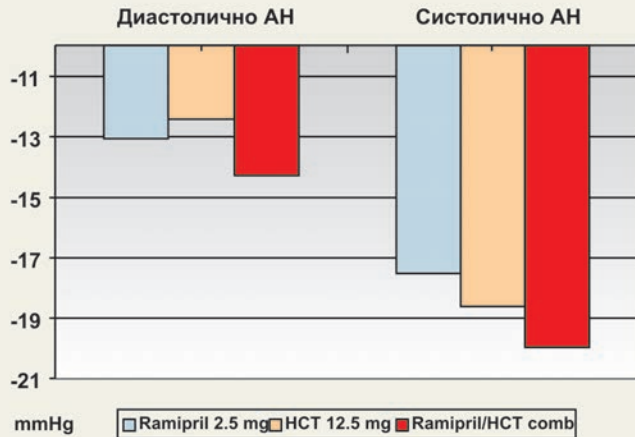
Редица други проучвания потвърждават, че добавянето на ACE-инхибитор към тиазидния диуретик намалява страничните метаболитни ефекти на диуретика<sup>[5,9,16]</sup>. При 334 болни с диастолно АН между 95 и 114 mmHg сравнение на беназеприл в различни дози с ХХТ в различни дози и комбинирането между тях е показало по-изразен антихипертензивен ефект на комбинираната терапия при значително намаление на пациентите с хипокалиемия в сравнение с диуретичната монотерапия<sup>[5]</sup>. Ефектът на антихипертензивната терапия върху липидните параметри е изследван в мета-анализ на 474 проучвания с 86 различни антихипертензивни медикаменти при над 65 000 болни. Диуретиците във високи дози повишават общия холестерол и LDL-холестерола, но ниските дози не влияят на LDL-холестерола. ACE-инхибиторите намаляват нивата на ТГ, като при диабетици редуцират и общия холестерол<sup>[9]</sup>. Комбинирането на ACE-инхибитор с ниска доза тиазиден диуретик е благоприятно по отношение на липидните параметри. Тази комбинация е доказала ефективността си във времето и не е загубила мястото си в съвременната терапия.



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 61

ФИГУРА 3

Средно понижени на артериалното налягане (измерено в легнало положение) при пациенти, приемащи ramipril 2.5 mg, HCT 12.5 mg и ramipril/HCT comb 2.5/12.5 mg



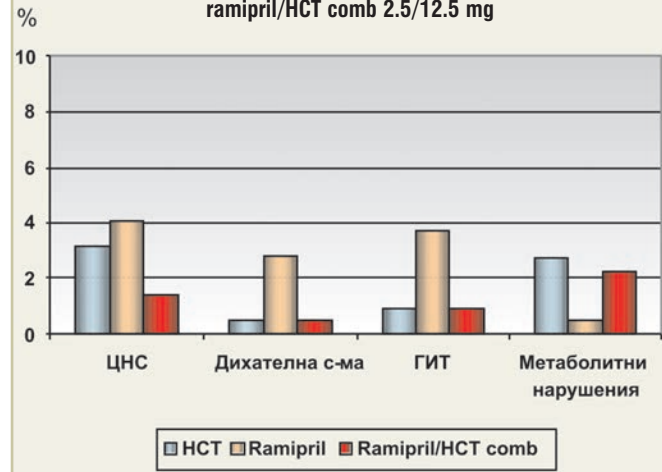
Пациентите с висок риск от развитие на захарен диабет и тези с метаболитен синдром не са подходящи за лечение с тиазиден диуретик, без това да е абсолютно противопоказание, особено в комбинация с АСЕ-инхибитор<sup>[3,12]</sup>.

Предимствата на фиксирани комбинации с ниски дози са простотата на лечебната схема и намаленият брой приемани таблетки, повишен комплайънс от страна на пациента, сигурност в дозирането на медикаментите, повишена ефективност на комбинацията, по-рано и по-често постигане на прицелни нива на АН<sup>[4]</sup>, по-ниска цена на терапията. Недостатък е само невъзможността за промяна в дозировката на някои от компонентите и този недостатък се избягва с наличието на различни търговски варианти на фиксирани комбинации.

Ролята на комплайънса на пациента към терапията за постигане на прицелните нива на АН е изключително важна. В проучване върху повече от 10 000 болни с АХ и ИБС Но и сътр. показва, че 87% от болните са с АН под 140/90, като липсата на сътрудничество от страна на пациента и тежестта на АХ са независими предиктори за недостигане на прицелните нива<sup>[9]</sup>. В този анализ 67% от болните с непостигнат контрол на АН не вземат предписаните им медикаменти - от тях 1/3 по собствено желание, 1/3 поради липса на ефект. Следователно оптимизирането на антихипертензивната терапия с подходящи фиксирани комбинации на ниски дози може да подобри контрола на АХ и да увеличи сътрудничеството на пациентите. Все още обаче много от лекарите не назначават комбинирана терапия, когато това е необходимо<sup>[1,2]</sup>. Според епидемиологично проучване, проведено в България през 2003 година сред 1 326 лекари и анализиращо лечението на 203 690 болни с АХ (в 47% са налице увреждания на таргетни органи), се показва ниска честота на предписване на комби-

ФИГУРА 4

Нежелани лекарствени реакции (дяс в проценти), свързани с приема на ramipril 2.5 mg, HCT 12.5 mg и ramipril/HCT comb 2.5/12.5 mg



нирана терапия, като най-често използваната е АСЕ-инхибитор/диуретик - само в 38% от пациентите.

В заключение: комбинираната антихипертензивна терапия води до по-бързо и по-изразено намаляване на АН, по-голяма честота на постигане на прицелните нива на АН, до сигнификантна редукция на сърдечно-съдовия риск, като при това подходящото комбиниране на медикаментите намалява или атенюира страничните им ефекти.

Комбинацията АСЕ-инхибитор/тиазиден диуретик е мощна, логична и с доказана ефективност и безопасност. ■

## КНИГОПИС:

- Bakris G., et al. Achieving blood pressure goals globally: five core actions for health-care professionals. A worldwide call to action. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 63-70.
- Bramlage P. Clinical practice and recent recommendations in hypertension management-reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 783-791.
- Chobanian A. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- Chrysan S. Fixed Low-Dose Drug Combination for the Treatment of Hypertension. *Arch Fam Med* 1998; 2: 370-376.
- Chrysant S. et al. Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. *Arch Fam Med*. 1996;5:17-24.
- Dahlotz B. et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding benzoflumethazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm. (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Genthon R. and the ATHES study group. Study of the efficacy and safety of the combination ramipril 2.5 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Clin Pharm Res*. 1994; 1:1-9.
- Ho P. et al. Importance of Therapy Intensification and Medication Nonadherence for Blood Pressure Control in Patients With Coronary Disease. *Arch Int Med* 2008; 168: 271-276.
- Kasike B. et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med*. 1995;122:133-141.
- Kerney P. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
- Lewington S., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- Mancia G., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
- Moser M., Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
- Scotz J. et al. Short report: Ramipril and hydrochlorothiazide combination in hypertension: a clinical trial of factorial design. *J Hypertension* 1993; 11: 217-222.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
- Weinberger M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors enhance the antihypertensive efficacy of diuretics and blunt or prevent adverse metabolic effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989; 13(suppl 3):1-4.



# Hartil<sup>®</sup> HCT

RAMIPRIL + HYDROCHLOROTHIAZIDE 2,5/12,5 mg и 5/25 mg таблетки

## ДВАМА СА ВЕЧЕ ОТБОР!



По лекарско предписание.  
КХП: 09.10.2007



За пълна информация: Търговско представителство EGIS, София 1000, ул. „Алабин“ №56, ет. 6, тел./факс: 02/ 987 60 40