

*Главен редактор*  
доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева  
Медицински университет - София

*Редакционен съвет:*  
проф. д-р Младен Григоров  
II МБАЛ, София  
проф. д-р Тихомир Даскалов  
НКБ, София  
доц. д-р Вера Сиракова  
Медицински университет, Варна  
проф. д-р Светла Торбова  
НТБ, София  
доц. д-р Маргарита Цонзарова  
НКБ, София

*Редакционна колегия*  
доц. д-р Нина Гочева  
НКБ - София  
доц. д-р Добромир Гочев  
ВМА - София  
доц. д-р Асен Гудев  
МБАЛ "Царица Йоанна" - София  
доц. д-р Стефан Денчев  
Медицински университет - София  
доц. д-р Юлия Джоргова-Македонска  
УБ "Света Екатерина" - София  
проф. д-р Атанас Джурджев  
Медицински университет - Пловдив  
доц. д-р Теменуга Донова  
Медицински университет - София  
доц. д-р Здравка Каменова  
МБАЛ - Стара Загора  
доц. д-р Димитър Карастатов  
Медицински университет - Варна  
проф. д-р Христо Кожухаров  
МБАЛ "Царица Йоанна" - София  
доц. д-р Цветана Кътова  
НКБ - София  
проф. д-р Генчо Начев  
УБ "Света Екатерина" - София  
проф. д-р Чудомир Начев  
МБАЛ "Света Анна" - София  
доц. д-р Федя Николов  
Медицински университет - Пловдив  
доц. д-р Ива Паскалева  
НКБ - София  
доц. д-р Радко Целов  
МБАЛ "Царица Йоанна" - София  
проф. д-р Николай Пенков  
МБАЛ "Света Марина" - Варна  
доц. д-р Иван Перчев  
V МБАЛ - София  
доц. д-р Димитър Раев  
МВР болница  
доц. д-р Константин Рамшев  
ВМА - София  
доц. д-р Люба Терзиева  
Медицински университет - София  
доц. д-р Божидар Финков  
МБАЛ "Света Анна" - София

*Адрес за кореспонденция и копия:*  
доц. д-р Румяна Търновска-Къдрева  
Клиника по кардиология, КВБ, МУ  
1431 София, Георги Софийски I  
e-mail: bgcardiology@mail.bg  
GSM - 0897 926374, тел.: (02) 9320 725

Българска кардиология бр. 5/2005 година XI  
ISSN 1310 - 7488  
Официален орган на  
Дружеството на кардиолозите  
в България  
Всички права запазени

*Предпечатна подготовка и печат:*  
24 карата ООД

*Графичен дизайн*  
д-р Деян Загорски



# Българска КАРДИОЛОГИЯ

## 5/2005

### 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

### Consensus on monotherapy and combination therapy of patients with Arterial Hypertension in Bulgaria

Expert group of Bulgarian Society  
of Cardiology:  
S. Torbova, N. Gocheva, V. Sirakova,  
R. Tarnovska, T. Donova, V. Vlahov

Уважаеми колеги,

На 26 март в София се състоя III редовно заседание на ДКБ съвместно с Научното медицинско дружество по Клинична фармакология и терапия.

Заседанието беше организирано от Работната група по епидемиология, профилактика и рехабилитация на сърдечно-съдовите заболявания и Работната група по фармакотерапия към ДКБ. Темата на заседанието беше "Комбинирана терапия на артериалната хипертония".

Представена беше "Стратегията на антихипертензивното лечение според съвременните методични указания" от доц. д-р В. Сиракова.

Проф. д-р Витан Влахов представи "Полза, риск и стойност при комбинирано прилагане на лекарствени средства".

Моята презентация беше озаглавена "Комбинирана антихипертензивна терапия - най-добрата стратегия за контрол на артериалната хипертония".

Представени бяха "Предпочитания на българските лекари за лечение на артериалната хипертония" от доц. д-р Н. Гочева и "Лечение на артериалната хипертония в реалната клинична практика" от д-р В. Цанова и д-р Е. Гошев.

На заседанието присъстваха 247 членове на ДКБ и на НМД по клинична фармакология и терапия. Обсъден и приет беше Консенсус за моно- и комбинирана терапия на артериалната хипертония.

Решението за изработване на консенсус беше взето от Ръководството на ДКБ на редовното заседание, състояло се на 26.02.2005 г. в София.

Изработване на консенсуса беше възложено на работна група в състав:

Проф. д-р Светла Торбова

Проф. д-р Витан Влахов

Доц. д-р Нина Гочева

Доц. д-р Вера Сиракова

Доц. д-р Румяна Търновска

Доц. д-р Теменуга Донова

На участниците в заседанието беше предоставен краткия вариант на Консенсуса.

В настоящия брой предоставяме пълния текст. Вярваме, че този документ ще допринесе за подобряване контрола на хипертонията в България. Отчитайки водещата роля и отговорността на кардиолозите в България се надяваме, че усилията на Работната група за изработването и приемането на консенсуса ще се допълнят от обединените усилия на българските лекари за прилагането му в клиничната практика.

Проф. д-р Светла Торбова

Председател на РГ по епидемиология, профилактика и рехабилитация на ССЗ към ДКБ

София, 2005 г.

# 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 те-

рапевтична 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.<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup> Около 62% от мозъчно-съдовите заболявания (МСЗ) и 49% от ИБС се дължат на неконтролираната АХ, дефинирана като систолно АН >115 mmHg.<sup>12</sup> Честотата на АХ е със силна корелационна зависимост със смъртността от мозъчен инсулт ( $r = 0,78$ ) и умерена с общата сърдечно-съдова смъртност ( $r = 0,44$ ).<sup>8</sup>

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.<sup>2</sup>

Високата сърдечно-съдова смъртност в Бълга-

рия 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%.<sup>9</sup>

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.<sup>1</sup> Това кумулиране на РФ повишава многократно глобалния сърдечно-съдов риск и поставя високи изисквания към терапевтичното поведение.

При лица с клинично изяви атеросклеротични заболявания (ИБС, МСБ и периферно-съдова болест) АХ се установява в 89,9%.<sup>4</sup>

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.<sup>3</sup>

## 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%.<sup>1,12</sup>

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

Фармакоикономически анализ на проучването НОТ (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.<sup>8</sup>

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.<sup>4</sup>

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 систоличното АН с 10-12 mmHg и на диастоличното с 5-6 mmHg понижава възникването на мозъчен инсулт с 39%, на ССЗ с 16% и на съдовата смърт с 21%.<sup>12</sup>

## Причини за лошия контрол на АХ

Причините за лошия контрол на АХ са обект на много проучвания и анализи.<sup>10,12,17,18,24</sup>

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 съ-

пътстващи 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<sup>21</sup> (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)<sup>21</sup> (сп. Българска кардиология, 2004; 3:10-23).<sup>22</sup>

3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.<sup>26</sup>

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)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Стойности на СН и ДН</li> <li>Мъже &gt; 55 год.</li> <li>Жени &gt; 65 год.</li> <li>Тютюнопушене</li> <li>Дислипидемия (общ хол. &gt; 6,5 mmol/l, &gt; 250mg/dl,* или LDL-хол. &gt; 4,0 mmol/l, &gt; 155 mg/dl,* или HDL-хол. М &lt; 1,0, Ж &lt; 1,2 μmol/l, М &lt; 40, Ж &lt; 48 mg/dl)</li> <li>Фамилна анамнеза за Преждевременно ССЗ (при М &lt; 55 год., Ж &lt; 65 год.)</li> <li>Абдоминално затлъстяване (талия М ≥ 102 cm, Ж ≥ 88 cm)</li> <li>CRP ≥ 1 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хипертрофия на ЛК (ЕКГ: Sokolow-Lyons &gt; 38mm; Cornell &gt; 2440 mm*ms; ЕхоКГ: LVMI М ≥ 125, Ж ≥ 110 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>Ехографски данни за задебеляване на артериалната стена (за а. carotis IMT ≥ 0,9 mm) или атеросклеротична плака</li> <li>Леко повишение на серумния креатинин (М 115-133; Ж 107-124 μmol/l; М 1,3-1,5; Ж 1,2-1,4 mg/dl)</li> <li>Микроалбуминурия (30-300 mg/24 h); отношение албумин : креатинин М ≥ 22, Ж ≥ 31 mg/g; М ≥ 2,5, Ж ≥ 3,5 mg/μmol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кръвна захар на гладно 7,0 mmol/l (126 mg/dl)</li> <li>Постпрандиална кръвна захар &gt; 11,0 mmol/l (198 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Мозъчносъдова болест: исхемичен инсулт; мозъчен кръвоизлив; преходни исхемични епизоди</li> <li>Сърдечни заболявания: инфаркт на миокарда; стенокардия; коронарна реваascularизация; застойна СН</li> <li>Бъбречни заболявания: диабетна нефропатия; бъбречна недостатъчност: (серумен креатинин М &gt; 133, Ж &gt; 124 μmol/l; М &gt; 1,5, Ж &gt; 1,4 mg/dl); протеинурия (&gt; 300 mg/24 h)</li> <li>Периферно-съдова болест</li> <li>Напреднала ретинопатия: хеморагии или ексудати, оток на папилата</li> </ul>

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 съответствие 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

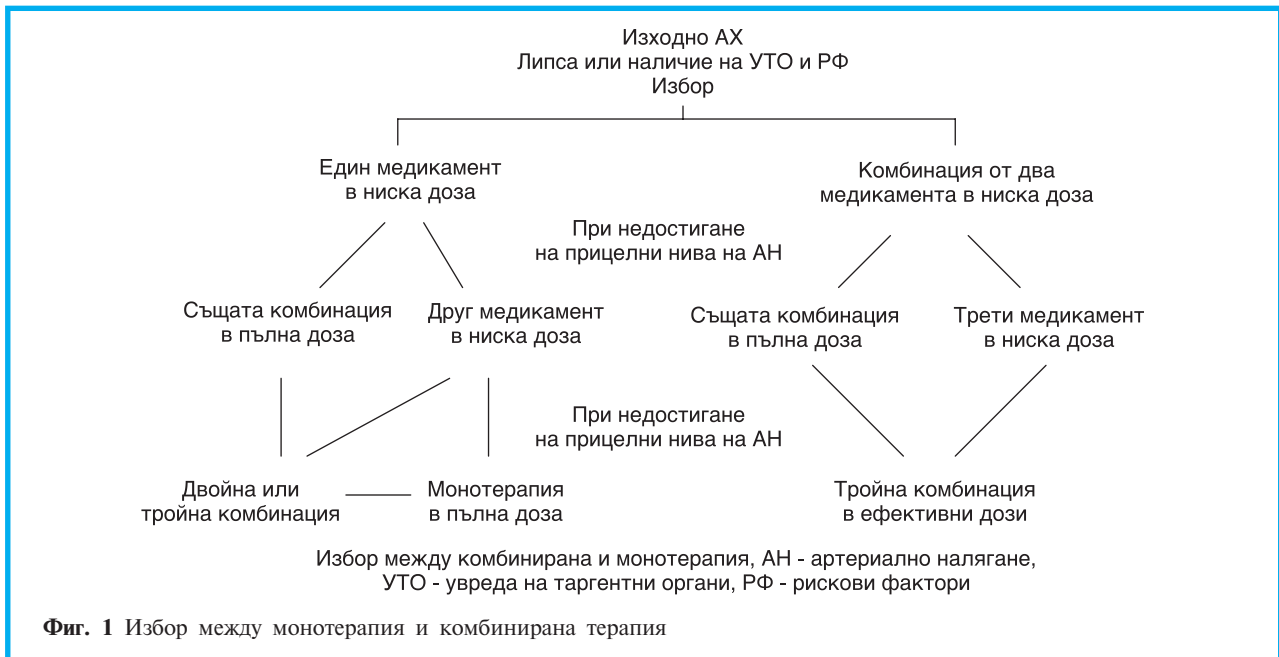
Началото на лечението и изграждането на терапевтичната схема се основават на оценка на глобалния сърдечно-съдов риск.

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.<sup>21</sup>

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



**Табл. 3** Медикаментозно лечение на АХ, основано на медицината на доказателствата.<sup>25</sup>

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.<sup>2</sup>

### Терапевтична стратегия за лечение на артериалната хипертония

Европейските методични указания предлагат две терапевтични стратегии за медикаментозно лечение на АХ - монотерапия или комбинирана те-

рапия. 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 (дихидропиридинови)	възрастни пациенти; изолирана систолна хипертония; ангина пекторис; периферно-съдова болест; атеросклероза на каротидната артерия; бременност		тахиритмии; застойна сърдечна недостатъчност
Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем)	ангина пекторис; атеросклероза на каротидната артерия; надкамерна тахикардия	AV блок II-III 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 <sub>1</sub> -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 $\geq 180$ или ДАН $\geq 110$ )
I. Без други РФ	Нисък риск	Среден риск	Висок риск
II. 1-2 РФ	Среден риск	Среден риск	Висок риск
III. $\geq 3$ 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.<sup>21</sup>

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.<sup>24,25</sup>

### 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 симпатиков 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.<sup>21,22,26</sup>

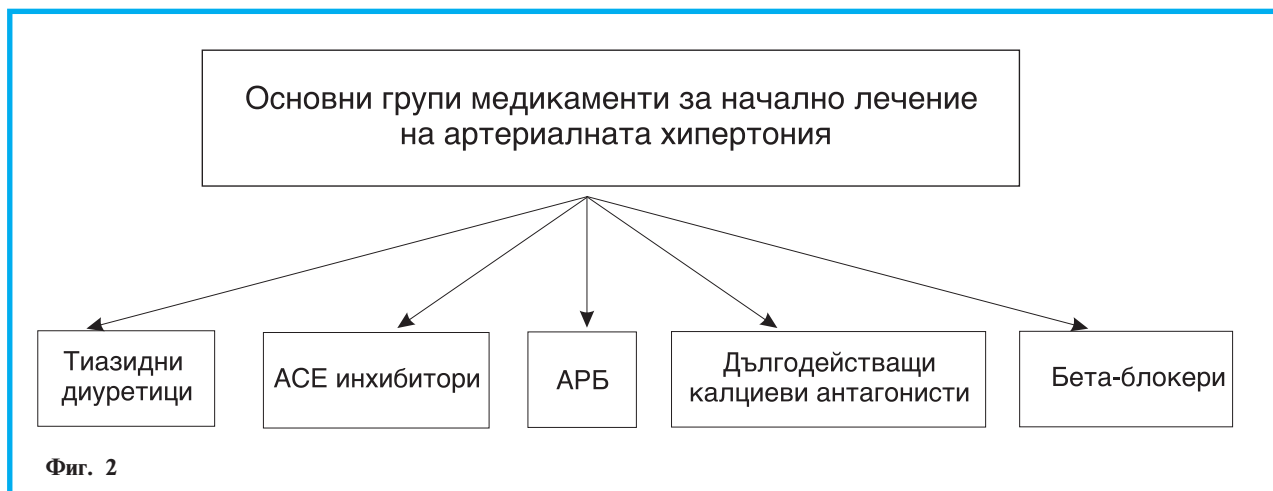
### Оценка на риска

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<sup>22</sup> (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 антихипертензивно лечение при ограничени ресурси се определят от сърдечно-съдовия риск - висок, среден, нисък.<sup>21</sup>

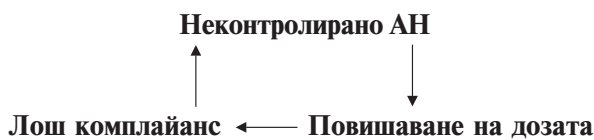
### Начално медикаментозно лечение на артериалната хипертония

Началното медикаментозно лечение се определя от степента на риска (стойностите на АН и определящите прогнозата фактори). Традиционният 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-блоккер	АСЕ инхибитор	АРБ	Калциев антагонист	Алдостеронов антагонист	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, EPHEBUS
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.<sup>15,16</sup>
  - 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

но 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.<sup>21,26</sup>

### Комбинирано антихипертензивно лечение

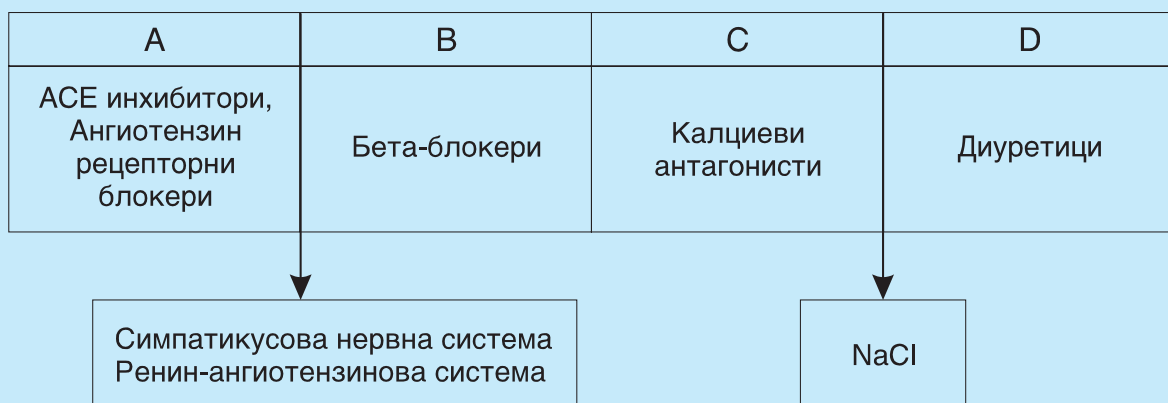
Постигането на адекватен терапевтичен контрол в реалната клинична практика е от 5 до 33%, докато в клиничните проучвания контролът е до 70% (INVEST, HOT, VA, STOP).

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).<sup>18</sup>

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



$$A (B) + C (D)$$

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 ACE инхибитор към Ca 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 Ca антагонист + ACE инхибитор.

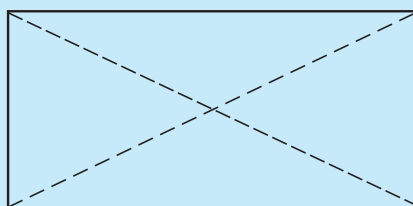
Някои антихипертензивни медикаменти имат благоприятен органопротективен ефект, който е независим от понижаването на АН (редукция на протеинурията от ACE инх. и АРБ). Комбинацията, която повишава ефикасността на тези медикаменти, носи по-голяма полза.<sup>16</sup>

Комбинирането на антихипертензивните медикаменти следва да се изгражда на принципа за

**Етапи в изграждане на ефикасни медикаментозни комбинации**

**Първа стъпка**

ACE инхибитори  
или АРБ



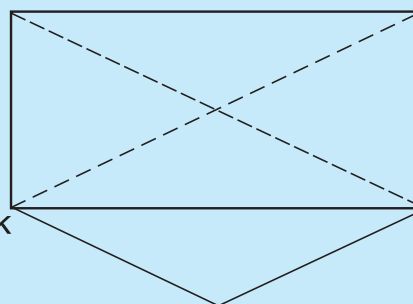
Ca блокер

Тиазиден диуретик

β-блоккер

**Втора стъпка**

ACE инхибитори  
или АРБ



Ca блокер

Тиазиден диуретик

β-блоккер

Медикамент с централен механизъм

**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	Triamptere 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 Dupniza
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	Triamptere 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 Dupniza
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:*<sup>15,21</sup>

- Тиазидни или бримкови диуретици +  $\beta$ -блокери;
- Тиазидни или бримкови диуретици + ACE инхибитори или АРБ
- Бета-рецепторни блокери +  $\alpha$ -рецепторни блокери
- $\beta$ -блокери + Са антагонисти
- ACE инхибитори + Са антагонисти

*По-малко ефективни комбинации:*

- Са антагонисти + диуретици
- $\beta$ -блокери + ACE инхибитори

*Комбинации, които не трябва да се правят:*

- $\beta$ -блокери + Са антагонисти от верапамиллов или дилтиаземов тип
- Са антагонисти +  $\alpha$ -рецепторни блокери
- $\beta$ -блокери + централно действащи медикаменти (Chlophazolin)

В клиничната практика се използват и други комбинации, които включват медикаменти с централен механизъм на действие, включително  $\alpha_2$ -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.<sup>10,21,26</sup> 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.<sup>26</sup>

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

Наличието на широк набор от комбинирани ан-

тихипертензивни медикаменти (два медикамента) създава удобство за клиничната практика. Някои комбинации (ACE инхибитор + диуретик) дават възможност за удвояване на дозата от 1 на 2 таблетки, като за ACE 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 ACE 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 ACE инхибитори се постига оптимален съдово-протективен ефект (НОPE и EUROPA).

Изграждането на стратегия за комбинирано лечение ACE инхибитор + тиазиден диуретик се извежда от две големи клинични проучвания ALLHAT и ANBP-2. Дилемата ACE инхибитор или диуретик е решена - ACE 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 медикаментозна лечение с медикаментозна комбинация предлагаме да се включи критерият давност на АХ > 5 години.

Резултатите от наши проучвания сочат необходимост от комбинирана терапия при умерена степен на хипертония (систолично АН 160-170 mmHg и диастолично АН 100-109 mmHg) и с давност на заболяването > 5 години.<sup>5,6</sup>

При високорискови пациенти с АХ + захарен диабет, медикаментозна комбинация от 2 медикамента (ACE инх., АРБ + диуретик или ACE 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.<sup>13</sup>

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  $\leq 130$  mmHg в 45% срещу 20,9% при лекуване с един медикамент.<sup>10</sup>

### Начално лечение с фиксирана медикаментозна комбинация

Началното лечение с фиксирана медикаментозна комбинация е показано при всички пациенти с висок риск (АН > 140/90 mm Hg +  $\geq 3$  РФ или УТО, или съпътстващи клинични състояния) и при АН > 180/110 mmHg 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 медикаменти, за които има доказателства, че могат да постигнат целта на антихипертензивното лечение. Фиксираните комбинации са от медикаменти, които допълват спектъра и механизмите на органа 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.<sup>10</sup>

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.<sup>10,16</sup>

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 препоръчаните в методичните указания критерии за избор на комбинирана терапия, включително фиксирани медикаментозни комбинации (табл. 9).<sup>7,21,22,26</sup>

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 комплайанс, 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.”<sup>21</sup>

### 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. Dirotan - 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 хипертония. 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<sup>ти</sup> Национален конгрес по кардиология, София 30.10.2004.
10. Vacris CZ, MR Weiz. Achieving 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, Lisbon, 23-24 april 2004, 4-7.
13. Ezzati M., A.D. Lopez, A. Rodgers. Selected major risk factors and global burden of disease. Lancet, 2002, 360, 1347-60.
14. Fox J., K. Light, S. Suvaradhar 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 AUNAT 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 and 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 controlled 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 World 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, 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart, 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, 3<sup>rd</sup> Edition Datamonitor (Published 07/2002).



*Editor in chief*

**assoc. prof. Rumiana Tarnovska-Kadreva, MD**  
Medical University, Sofia

*Advisory board*

**prof. Mladen Grigorov, MD**  
II City Hospital, Sofia

**prof. Tihomir Daskalov, MD**  
National Heart Hospital, Sofia

**assoc. prof. Viara Sirakova, MD**  
Medical University, Varna

**prof. Svetla Torbova, MD**  
TMI, Sofia

**assoc. prof. Margarita Tzonzarova, MD**  
National Heart Hospital, Sofia

*Editorial board*

**assoc. prof. Nina Gotcheva, MD**  
National Heart Hospital, Sofia

**assoc. prof. Dobromir Gotchev, MD**  
Military medical academy, Sofia

**assoc. prof. Assen Goudev, MD**  
University Hospital "Queen Joanna", Sofia

**assoc. prof. Stefan Dentechev, MD**  
Medical University, Sofia

**assoc. prof. Julia Jorgova-Makedonska, MD**  
University Hospital "St. Ekaterina", Sofia

**prof. Atanas Djurdjev, MD**  
Medical University, Plovdiv

**assoc. prof. Temenuga Donova, MD**  
Medical University, Sofia

**assoc. prof. Zdravka Kamenova, MD**  
Medical University, St. Zagora

**assoc. prof. Dimitar Karastatev, MD**  
Medical University, Varna

**prof. Christo Kojucharov, MD**  
University Hospital "Queen Joanna", Sofia

**assoc. prof. Tzvetana Katova, MD**  
National Heart Hospital, Sofia

**prof. Gencho Natchev, MD**  
УБ "Света Екатерина" - София

**prof. Tchudomir Natchev, MD**  
МБАЛ "Света Анна" - София

**assoc. prof. Fedia Nikolov, MD**  
Medical University, Plovdiv

**assoc. prof. Iva Paskaleva, MD**  
National Heart Hospital, Sofia

**assoc. prof. Radko Pelov, MD**  
University Hospital "Queen Joanna", Sofia

**prof. Nikolai Penkov, MD**  
University Hospital "St. Marina", Varna

**assoc. prof. Ivan Pertchev, MD**  
V City Hospital, Sofia

**assoc. prof. Dimitar Raev, MD**  
Hospital of Internal Ministry

**assoc. prof. Konstantin Ramshev, MD**  
Military medical academy, Sofia

**assoc. prof. Liuba Terzieva, MD**  
Medical University, Sofia

**assoc. prof. Bojidar Finkov, MD**  
University Hospital "St. Anna", Sofia

*Address for correspondence and reprint requests*

**assoc. prof. Rumiana Tarnovska-Kadreva, MD**  
Clinic of Cardiology, Department of

Internal Medicine  
Medical University, 1, G. Sofiiski Bul.

1431 Sofia / Bulgaria

e-mail: bgcardiology@mail.bg

mobile phone: 0897 926374,

phone: (+359 2) 9320 725, 9230 327

Българска кардиология бр. 5/2005 година XI

ISSN 1310 - 7488

Официален орган на

Дружеството на кардиолозите

в България

Всички права запазени

*Превод:*

*Publiher by*

**24 carata Ltd**

*Art Design*

**Dr. Deian Zagorski**



# Българска КАРДИОЛОГИЯ

## 5/2005

## Consensus on monotherapy and combination therapy of patients with Arterial Hypertension in Bulgaria

Expert group of Bulgarian Society  
of Cardiology:

S. Torbova, N. Gocheva, V. Sirakova,  
R. Tarnovska, T. Donova, V. Vlahov

DEAR COLLEAGUES,

The decision to develop Consensus on monotherapy and combination therapy patients with arterial hypertension was adopted by Executive Body of Bulgarian Society of Cardiology on a regular session conducted on 26-th of February, 2005. Expert group was nominated consisting of the following members:

- Prof. Svetla Torbova
- Prof. Vitan Vlahov
- Assoc. Prof. Nina Gocheva
- Assoc. Prof. Vera Sirakova
- Assoc. Prof. Rumiana Tarnovska
- Assoc. Prof. Temenuga Donova

The Consensus was presented on the 3-rd regular meeting of Bulgarian Society of Cardiology, held together with Bulgarian Scientific Medical Society of Clinical Pharmacology and Therapy on 26-th of March, 2005 in Sofia.

The meeting was organized by The Expert Group of Epidemiology, Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases and the Expert Group of Pharmacologic Therapy of Bulgarian Society of Cardiology. The subject of the meeting was "Combination therapy of Arterial Hypertension" and the moderators were Prof. S. Torbova and Prof. V. Vlahov.

Three main lectures were held:

1. "Strategy of antihypertensive therapy according to contemporary guidelines" - by Assoc. Prof. V. Sirakova.
2. "Benefits, risk and value of combination drug therapy" - by Prof. V. Vlahov
3. "Combination drug therapy of arterial hypertension - the best strategy to control blood pressure" by Prof. S. Torbova

There were two other reports as follows:

1. "Preferences of physicians in Bulgaria for the treatment of arterial hypertension"- by Assoc. Prof. N. Gocheva
2. "Treatment of arterial hypertension in real everyday clinical practice"- by V. Tzanova, MD and E. Goshev, MD.

The goal of the Consensus is to improve control of arterial hypertension, using national resources, professional qualification of doctors, administrative rules, material resources and others.

The majority of hypertensive patients /60-75%/ needs combination drug therapy, which might be the start of pharmacologic treatment. Generally adopted is the point of view that combination drug therapy is the best strategy to control arterial hypertension.

The Consensus is developed on the base of the main formulations of the three official documents published in year 2003:

1. Guidelines of European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC) for control of AH;
2. Guidelines for Management of Hypertension of WHO and International Society of Hypertension (ISH);
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.

The new Guidelines recommend the administration of fixed-dose drug combinations, including low dose combinations, which are with proven efficacy, security and safety.

We propose our own algorithm how to choose initial pharmacologic therapy /monotherapy or combination therapy/. The algorithm is based on the risk stratification of hypertensive patients /WHO/ISH; 2003/ and the recommended criteria in the Guidelines to choose combination drug, including fixed-dose drug combinations.

The participants in the meeting, 247 members of Bulgarian Society of Cardiology and Bulgarian Scientific Medical Society of Clinical Pharmacology and Therapy received the short version of the Consensus, which was discussed and adopted by complete majority.

The complete text is published in the current issue of the journal "Bulgarian Cardiology". We do believe, that this document will contribute for the improvement of control of arterial hypertension in Bulgaria. Bearing in mind the leadership and responsibility of bulgarian cardiologists, we hope, that the efforts of Expert Groups to develop and adopt the Consensus will be supported by the united efforts of all physicians in Bulgaria to apply it in clinical practice.

Professor Svetla Torbova

Chairman of The Expert Group of Epidemiology, Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases of Bulgarian Society of Cardiology  
Sofia, 2005



# Consensus on monotherapy and combination therapy of patients with Arterial Hypertension in Bulgaria

Expert group of Bulgarian Society of Cardiology:

S. Torbova, N. Gocheva, V. Sirakova, R. Tarnovska, T. Donova, V. Vlahov

## Contents

1. Arterial hypertension - dominant common disease of modern world.
2. How efficient is the control of arterial hypertension?
3. Reasons for the poor control of arterial hypertension.
4. Conclusions and motivation to develop the consensus.
5. Main goal and tasks of the consensus.
6. Modern approach to successful therapeutic schedule for the management of arterial hypertension according to the guidelines.
7. Therapeutic strategy to manage arterial hypertension. - indications and possibilities of monotherapy - indications and possibilities of combination therapy.
8. Therapy with free combinations and fixed-dose combinations.

## Arterial hypertension – dominant common disease of modern world

Arterial hypertension (AH) is the cause of premature death of <sup>7,1</sup> million people all over the world.<sup>21</sup> Blood pressure (BP) is considered to be the first of the 26 most frequent risk factors (RF) for death in all regions of the world. The burden of BP (health, social and financial) increases and already exceeds the burden of the associated with it diseases - cerebrovascular disease, ischaemic heart disease (IHD), heart failure (HF) and others.<sup>22</sup> About 62% of the cases of cerebro-vascular disease and 49% of the cases of IHD are caused by uncontrolled AH, defined as systolic BP >115 mmHg.<sup>12</sup> The correlation between AH and stroke mortality is high ( $r=0.78$ ). The correlation between AH and total cardiovascular mortality is moderate -  $r=0.44$ .<sup>8</sup>

Bulgaria is among the countries with high total mortality and very high (and increasing in the last years) percentage of mortality caused by IHD. In year 2003 cardiovascular mortality is 67.6% of all deaths, which makes 75 678 dead people.<sup>2</sup>

The high cardiovascular mortality in Bulgaria corresponds to the high incidence of arterial hypertension. In Bulgaria the incidence of arterial hypertension in people between 25 and 64 years of age is 40.1% and in people above 45 years of age is 50.3%.<sup>9</sup>

Very important is the clustering of risk factors in the patients with arterial hypertension. 93% of hypertensive patients in Bulgaria have additional risk factors (overweight, dyslipidaemia, smoking). 57% of them have more than 2 additional RF.<sup>1</sup> This phenomenon of clustering of RF multiplies the global cardiovascu-

lar risk and gives rise to high requirements for the therapeutic strategies.

89.9% of the patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (IHD, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease) have arterial hypertension.<sup>4</sup>

Arterial hypertension is the major well documented risk factor for cerebro-vascular disease. It is also the risk factor most susceptible to medical treatment. Bulgaria is on one of the first places in the world according to mortality caused by cerebrovascular disease. There is a tendency towards incidence of stroke in younger age in our country. The number of registered strokes in the last years in Bulgaria increased with 13 000, which undoubtedly proves the sub-optimal control of arterial hypertension.

These disturbing data are the motive to develop National Consensus for Primary Prevention of Ischemic Stroke in year 2002.<sup>3</sup>

## How efficient is the control of arterial hypertension?

There is great body of evidence that the “rule of the halves”, defined in USA in the 60-s, still exists in many countries, including Bulgaria. The share of treated hypertensive patients with controlled arterial hypertension (reached target blood pressure in concordance with the global cardiovascular risk) is as follows: France - 33%, Hungary - 27.8%, Czech Republic - 17.8%, Italy - 9%, Bulgaria - 6-10%.<sup>1,12</sup>

The absolute number of patients with complicated AH (stroke, myocardial infarction) is the biggest for the patients with moderate AH - i.e. systolic BP

of 140-160 mm Hg and/or diastolic BP of 90-100 mmHg.

The pharmacoeconomic analysis, part of HOT-trial (Hypertension Optimal Treatment), shows that the Health Insurance Funds in Europe can save up to 1.26 billion EUROS, if the treatment of AH is adequate and the target BP is reached.<sup>8</sup>

The official prognoses of Health Statistics in Bulgaria show that in the following years in the country there will be rise of total mortality, cardiovascular mortality and in particular that caused by stroke and myocardial infarction.<sup>4</sup>

The National Strategy says "...to decrease incidence of premature deaths (caused by cardiovascular diseases) of people below the age of 60 years with 50% till year 2010, are needed early detection and systematic treatment of AH as well as reliable prophylaxis of the diseases causing premature death from IHD and stroke".

Many randomized clinical trials, clinical experience and epidemiological data have undoubtedly proven the benefits of lowering BP. Lowering of systolic BP with 10-12 mm Hg and of diastolic BP with 5-6 mmHg decreases the incidence of stroke by 39%, of cardiovascular diseases by 16% and of vascular death by 21%.<sup>12</sup>

### Reasons for poor control of AH

The reasons for the poor control of AH have been object of many clinical trials and analyses.<sup>10,12,17,18,24</sup>

The following reasons are considered to be the most frequent :

1. Poor compliance of patients.
2. Doctors are not active enough to reach the target levels of BP. They are satisfied only with achieving some lower levels of BP, without getting the normal levels.
3. Economic and administrative barriers.
4. Inadequate (insufficient) response to treatment due to:
  - 4.1. Poor patient evaluation:
    - poor evaluation of the effect of preceding treatment administered;
    - poor evaluation of life style and the concomitant diseases as well as their negative effects on the treatment results, excess of alcohol and salt intake, tobacco smoking, overweight, renal diseases, concomitant treatment with NSAIDS etc.
  - 4.2. Not well done therapeutic schedule:
    - monotherapy with inappropriate drug and/or dosing (number of daily intakes and daily dose incompatible with the individual patient's circadian rhythm);
    - overestimation of the possible effects of monotherapy (in many cases it is very difficult, even impossible, to achieve control of hypertension with a single drug);
    - combination therapy administered through very complicated scheme and usage of inappropriate drugs and/or dosing.

### All this data give ground for the following CONCLUSIONS:

Arterial hypertension in Bulgaria is with high prevalence and the control of BP is not adequate. The proofs are the high morbidity, which is still increasing, the mortality caused by AH and the complications of AH such as stroke, myocardial infarction, heart and renal failure.

The majority of the hypertensive patients in Bulgaria (about 90%) are with uncontrolled BP and the protection against the proven consequences of AH is inadequate.

The major ways how to control AH using all the modern therapeutic possibilities are shown in three basic papers issued in year 2003:

1. Guidelines of European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC) for control of AH.<sup>21</sup>  
("Bulgarian Cardiology", Supplement 3, 2003)
2. Guidelines for Management of Hypertension of WHO and International Society of Hypertension (ISH)<sup>22</sup> ("Bulgarian Cardiology", 2004; 3:10-23.)
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.<sup>26</sup> JAMA, 2-nd of May, 2003, v 289: 2560-72.

The analysis of the results of the control of AH gives reason to conclude, that guidelines are not well known and also not adequately implemented. There are many serious failings in the therapeutic schemes for management of AH, that are implemented in everyday clinical practice. Bulgarian Society of Cardiology considers as its very important task to improve the control of AH in concordance with the instructions written in The National Health Strategy, bearing in mind the high responsibility of physicians as well educated and trained health professionals and all the existing objective difficulties.

### Main goal of the Consensus

To improve control of AH, using national resources (professional qualification of doctors, administrative rules, material resources and others) in the most rational way.

Tasks:

1. To analyse data concerning sub-optimal control of AH, which, no doubt, is linked with the high mortality rates from cardiovascular diseases.
2. To initiate adoption of guidelines for the management of AH, aimed at adequate and modern therapeutic strategy.
3. To adapt international guidelines so that to make possible their implementation in the country.
4. To develop and distribute concrete and explicit guidelines for the management of AH, administration of monotherapy and combination therapy; the

**Table 1. Stratification of risk to quantify prognosis**

Blood pressure (mm Hg)					
Other RF and diseases	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Stage I SBP 140-159 or DBP 90-99	Stage II SBP 160-179 or DBP 100-109	Stage III SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF	Usual risk	Usual risk	Low additional risk	Moderate additional risk	High additional risk
1-2 RF	Low additional risk	Low additional risk	Moderate additional risk	Moderate additional risk	Very high additional risk
≥ 3 PF or TOD or DM	Moderate additional risk	High additional risk	High additional risk	High additional risk	Very high additional risk
ACC	High additional risk	Very high additional risk	Very high additional risk	Very high additional risk	Very high additional risk

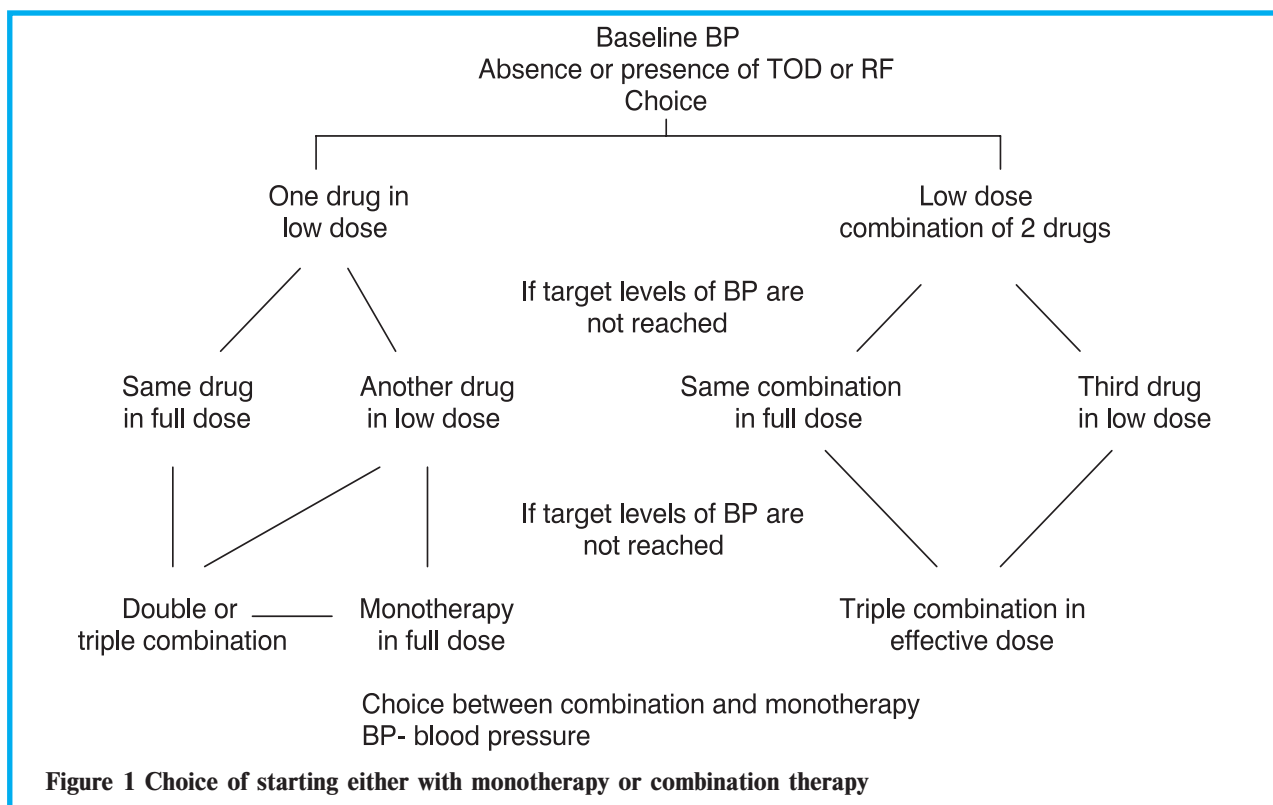
*RF = risk factors; ACC = associated clinical conditions; TOD =target organs damage; SBP=systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; DM =diabetes mellitus*

**Table 2. Factors influencing prognosis**

Risk factors for CVD, used for stratification of risk	Target organs damage (TOD)	Diabetes mellitus	Associated clinical conditions (ACC)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Levels of SBP and DBP</li> <li>M &gt; 55 years of age</li> <li>W &gt; 65 years of age</li> <li>Smoking</li> <li>Dyslipidemia</li> <li>Total cholesterol &gt; 250mg/dL, * &gt; 6,5 mmol/L</li> <li>LDL-C &gt; 4,0 mmol/L, * &gt;155 mg/dL, or HDL-C M &lt; 1,0 (&lt; 40 mg/dL), W &lt; 1,2 mmol/L (&lt; 48 mg/dL)</li> <li>Family history of premature cardio-vascular disease (for M &lt; 55 years of age, for W &lt; 65 years of age)</li> <li>Abdominal obesity abdominal circumference: for M ≥ 94 cm, for W ≥ 88 cm</li> <li>CRP ≥ 1 mg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LV Hypertrophy (ECG: Sokolow-Lyons &gt; 38mm; Cornell &gt; 2440 mm*ms; Ultrasound evaluation of LVMI: - M ≥ 125 g/ m<sup>2</sup> - W ≥ 110 g/m<sup>2</sup></li> <li>Ultrasound evidence for arterial wall thickening: -for a. carotis IMT e ≥ 0,9 mm or atherosclerotic plaque present</li> <li>Slight increase of serum creatinine: M-115-133 μmol/L /1,3-1,5 mg/dL; W-107-124 μmol/L /1,2-1,4 mg/dL</li> <li>Microalbuminuria: 30-300 mg/24 h; Albumine : creatinine ratio: M ≥ 22 mg/g / ≥ 2,5 mg/mmol W ≥ 31 mg/g / ≥ 3,5 mg/mmol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fasting plasms glucose 7,0 mmol/L (126 mg/dL) Postprandial plasma glucose &gt; 11,0 mmol/L (198 mg/dL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cerebro vascular disease: ischemic stroke; cerebral haemorrhage; transient ischemic attacks</li> <li>Heart diseases: myocardial infarction; angina; coronary revascularization; congestive HF</li> <li>Renal diseases: diabetic nephropathy; renal failure: serum creatinine: Men &gt; 133 μmol/L /1,5 mg/dL Women &gt; 124 μmol/L /1,4 mg/dL; proteinuria: &gt; 300 mg/24 h</li> <li>Peripheral vascular disease</li> <li>Advanced retinopathy: hemorrhages or exudates, papilla edema</li> </ul>

M=men; W=women; LDL=Low Density Lipoproteins; HDL=High Density Lipoproteins; LVMI = Left Ventricular Mass Index; IMT = Intima-Media Thickness).

\*Lower levels of total and LDL cholesterol are known to delineate increased risk, but they were not used in the risk stratification.



**Figure 1 Choice of starting either with monotherapy or combination therapy**

target group are physicians with different specialities including general practice, cardiology, internal medicine, nephrology, neurology, endocrinology and others; they are all involved in the management of this common disease, the arterial hypertension.

5. To adapt all stages in the development and realization of successful therapeutic algorithms for the management of greater number of hypertensive patients to the requirements of the international guidelines.

**Modern approach to the development of successful therapeutic strategy for the management of AH**

Treatment and the process of developing therapeutic strategy are based on the assessment of global cardiovascular risk.

European guidelines put the accent upon necessity to assess the global cardiovascular risk, bearing in mind two criteria:

- 1) levels of BP and
- 2) other risk factors and associated diseases.

Patients with very high level of BP, AH stage III

and without concomitant risk factors are at high and very high risk according to the presented table, which is used to startify risk and quantify prognosis.

Patients with AH stages I and II (mild to moderate AH) might be at low, moderate and high risk depending on the number of concomitant cardiovascular risk factors, presence or absence of target organs damage, diabetes or concomitant clinical conditions (survived stroke, CHD, HF)/ see Ttable 2.

The majority of hypertensive patients in Bulgaria are at high global cardiovascular risk. The start of treatment of arterial hypertension, pharmacologic and non-pharmacologic, usually starts too late and the therapeutic schemes are not always constructed according to the generally accepted rules. Frequent and not well justified changes of therapy occur. This could explain the high morbidity and mortality rates associated with AH.<sup>2</sup>

**Therapeutic strategy to manage arterial hypertension**

The European Guidelines propose two therapeutic

**Table 3. Pharmacological treatment of AH, according to evidence based medicine<sup>25</sup>**

Therapeutic goal	Effective	Less effective	Effectiveness not well defined
Broad spectrum of target organs protection; extension of life time expectancy	ACE inhibitors β-blockers Ca-channel blockers Angiotensin II receptor blockers Diuretics	α-blockers	Old fashioned drugs Reserpin Chlonidin and others.

**Table 4. Indications and contraindications for the major classes of antihypertensive agents**

Class	Indications	Contraindications	
		Absolute	Relative
Diuretics (thiazides)	Congestive heart failure; Elderly hypertensives; Isolated systolic hypertension; Hypertensives of African origin	Gout	Pregnancy
Diuretics (loop diuretics)	Renal failure; Congestive heart failure		
Diuretics (anti-aldosterone agents)	Congestive heart failure; Post myocardial infarction	Renal failure; Hypokalemia	
$\beta$ -blockers	Angina pectoris; Post myocardial infarction; Congestive heart failure; Pregnancy	Asthma; COPD; AV block II-III grade; Tachyarrhythmias	Peripheral vascular disease; Glucose impaired tolerance; Athletes and physically active patients
Calcium channel blockers (Dihydropyridines)	Elderly hypertensives; Isolated systolic hypertension; Angina pectoris; Peripheral vascular disease; Atherosclerosis of carotid artery; Pregnancy		Tachyarrhythmias; Congestive heart failure
Calcium channel blockers (Verapamil, Diltiazem)	Angina pectoris; Atherosclerosis of carotid artery; Supraventricular tachycardia	AV block grade II-III Congestive heart failure	
ACE-inhibitors	Congestive heart failure; LV dysfunction; Post myocardial infarction; Non-diabetic nephropathy;	Pregnancy; Hyperkalemia; Bilateral stenosis of renal arteries	
AT <sub>1</sub> -receptor blockers	Nephropathy in diabetes type I; Proteinuria Nephropathy in diabetes type II; Microalbuminuria in diabetes; proteinuria; LV hypertrophy; Cough caused by ACE-inhibitors	Pregnancy; Hyperkalemia; Bilateral stenosis of renal arteries	
$\alpha$ -blockers	Benign prostate hyperplasia; Hyperlipidemia	Orthostatic hypotonia	Congestive heart failure

strategies for pharmacological treatment of AH – monotherapy and combination therapy. It is reasonable to start with one drug in low dose or low dose combination therapy (two drugs) according to the baseline level of BP and the presence or absence of complications (fig. 1).

The advantage of starting with low dose monotherapy, especially in case of adverse events, is the possibility to switch to another agent and find out in this way the agent, which is the best for the individual patient

in terms of efficacy and tolerability.

Unless pharmacogenomics provides help in future, the procedure will continue to be laborious and frustrating for both doctors and patients and may lead to low compliance.

Monotherapy is successful in only 25-40% of patients according to the target diastolic BP. The remaining 60-75% of patients need combination therapy.<sup>21</sup>

The algorithm of management of systolic-diastolic



**Table 5. Risk stratification to quantify prognosis**

Blood pressure (mm Hg)			
Other RF and case history	Grade I (SBP 140-159 or DBP 90-99)	Grade II (SBP 160-179 or DBP 100-109)	Grade III (SBP ≥180 or DBP ≥110)
I. Without other RF	Low risk	Medium risk	High risk
II. 1-2 RF	Medium risk	Medium risk	High risk
III. ≥ 3 RF or TOD, or ACC	High risk	High risk	High risk

SBP = systolic BP  
 DBP = diastolic BP  
 TOD = target organs damage  
 ACC = associated clinical conditions

arterial hypertension, without inclusion of obligatory indications for certain agents, makes possible to choose in between the five main groups according to evidence based medicine and could reach the main goal of antihypertensive treatment - longer life expectancy and better target organs protection.<sup>24,25</sup>

**Basic principles to construct antihypertensive treatment**

Antihypertensive treatment is based on:

- A) Patient assessment
  - B) Assessment of the drug / drugs
- Assessment of patients includes definition of:
- A) Pathophysiologic profile (major pathophysiologic mechanisms): high SNS activity, volume factors, salt sensitivity and others;
  - B) Risk profile, which would help to define prognosis.
- Assessment of the drug includes:
- A) Pharmacologic effects on hemodynamics; metabolic and morphologic markers of cardiovascular risk;
  - B) Indications and contraindications for treatment

with major classes of antihypertensive agents.<sup>21,22,26</sup>

**Risk assessment**

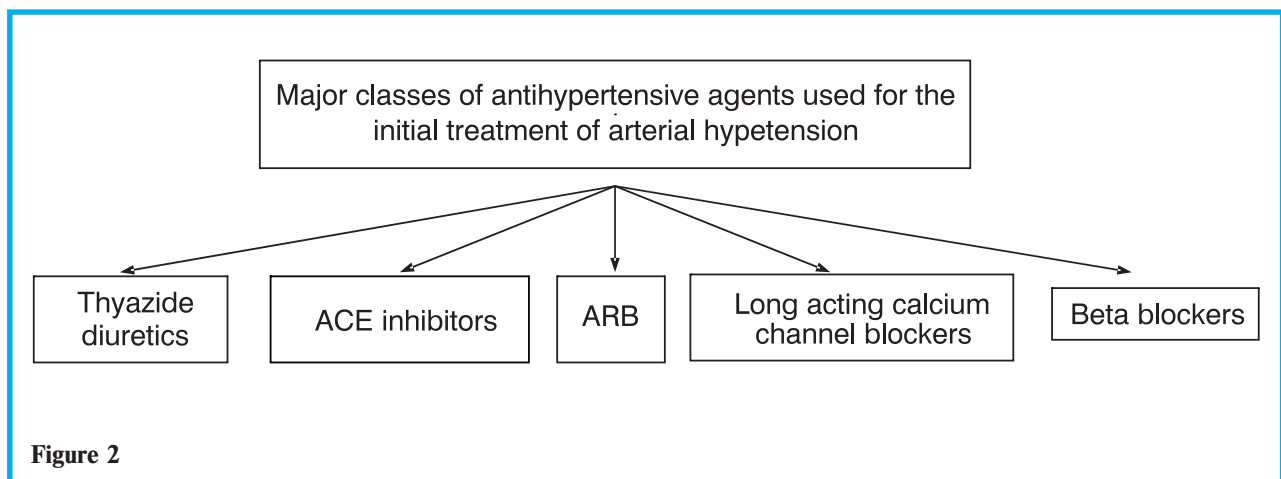
Therapeutic management of AH is defined by:

- A) Level of BP
- B) Presence of other cardiovascular risk factors (RF), target organs damage (TOD) and associated clinical conditions (ACC).

Risk stratification of WHO/ISH determines three major risk categories with progressive increase of the absolute probability for patients to develop major cardiovascular events (fatal and nonfatal stroke, fatal and nonfatal myocardial infarction) in the following 10 years.

This scheme gives the opportunity for fast preliminary risk assessment and prognosis quantification and is easy to be used by many physicians and can be adapted for different material resources.<sup>22</sup> (see Table 5).

The absolute risk for cardiovascular disease goes up unidirectional at any grade of AH and as age increases up to 80 years of age, but even after 80



**Figure 2**

years of age treatment decreases significantly incidence of stroke in comparison with those patients, who have not been treated.

Target levels of blood pressure:

For hypertensive patients at low risk: < 140/90 mmHg

For hypertensive patients at high risk: < 130/85 (80) mmHg

For patients > 55 years systolic BP is more significant.

There is body of evidence, that for high risk hypertensive patients the lower the achieved levels of BP are, the lower is the incidence of cardiovascular events.

The priorities for antihypertensive treatment in case of limited resources are determined by the level of the existing cardiovascular risk - respectively high, medium, low.<sup>22</sup>

### Initial pharmacologic management of arterial hypertension

The initial pharmacologic management is defined by the level of risk (level of BP and prognosis quantifying risk factors).

Tradition for controlling AH says - start with one drug and titrate the dose until adequate control of blood pressure is achieved, but this scheme creates some problems:

1. Effective control is achieved for only part of the patients.

2. The initial monotherapy might not influence the basic pathogenetic mechanism, which causes elevation of blood pressure as arterial hypertension is multifactorial disease.

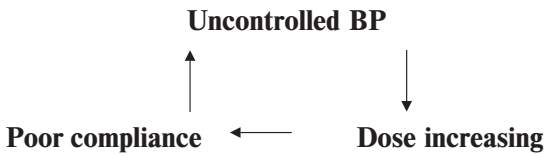
3. The efficacy of treatment with one drug could be lowered due to drug induced counter-regulatory mecha-

**Table 6. Compelling indications for certain class of antihypertensive drugs for high-risk conditions**

REQUIRED DRUG							
	Diuretic	Beta-blocker	ACE inhibitor	ARB	Calcium channel blocker	Anti-aldosterone antagonists	Major clinical trials
Heart failure	*	*	*	*		*	ACA/AHA/ESC guidelines, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
Post myocardial infarction		*	*			*	ACA/AHA/ESC guidelines, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
High coronary heart disease risk		*	*	*	*		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, COVINCE, EUROPA
Diabetes	*	*	*	*	*		NKF-ADA guideline, UKPDS, ALLHAT
Chronic kidney disease			*	*			NKF guideline, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Prevention of recurrent stroke	*		*				PROGRESS
Elderly patients with isolated systolic AH	*				*		Syst EURO, HOT
LV hypertrophy	*		*	*	*		LIFE, LIVE

nisms.

4. Efficacy and adverse effects are dose dependent. This might trigger vicious circle associated with dose increasing



5. AH is a asymptomatic disease and some of the complaints of the hypertensive patients may appear, when the dose of the drugs is increased, which is necessary to achieve efficient control of BP.<sup>15,16</sup>

6. The increasing of the dose of one antihypertensive agent sometimes makes treatment more expensive.

The stepped-care regimen - in the beginning one agent as first step, two agents as second step etc. - is replaced by modern therapeutic strategy, which includes choice between monotherapy and combination therapy. The initial treatment may start with low-dose monotherapy or combination therapy (two drugs).

The simultaneous use of more than one antihypertensive agents at the beginning is justified as:

- The individual differences in responsiveness of patients to drugs are great and unpredictable so that combination therapy decreases the risk of failure.
- In the last years the normal levels of BP became lower and it is getting more difficult to reach the goal with only one agent.
- There is body of evidence, gathered by controlled randomized trials including great number of patients, that the percentage of the patients, who have favorably responded to combination therapy is significantly higher than the number of those, who responded to monotherapy.
- Combination therapy lowers BP to a greater extent than monotherapy.

Long acting forms are preferred, because they ensure optimal control of BP over 24 hours or at least over 12 hours. The algorithm for the two initial choices is shown on Fig. 1.

The indications for administration of every group of antihypertensive drugs are shown in Table 6. They derive from large randomized clinical trials.<sup>21,26</sup>

**Combination drug therapy of arterial hypertension**

Adequate therapeutic control of BP in real clinical practice is achieved in 5 to 33%, while in clinical trials the control rate is up to 70% (INVEST, HOT, VA, STOP).

The analysis of the cited trials shows that this good control rate is a result of combination therapy. 70% of patients had to be on combination therapy in order to decrease cardiovascular risk with 30% - HOT trial (Hypertention Optimal Treatment).<sup>18</sup>

Combination therapy of arterial hypertension gives the opportunity of faster achievement of target levels of BP; this improves far prognosis. Data from randomised clinical trials prove it.

In case that control of BP was achieved faster, the decrease of the incidence rate of stroke was with 28% (Syst-Euro trial) and there was decrease of incidence rate of cardiovascular events (VALUE trial).

The combination therapy offers a number of advantages compared to monotherapy; part of this effect is a result of the higher percentage of patients with lowered BP.

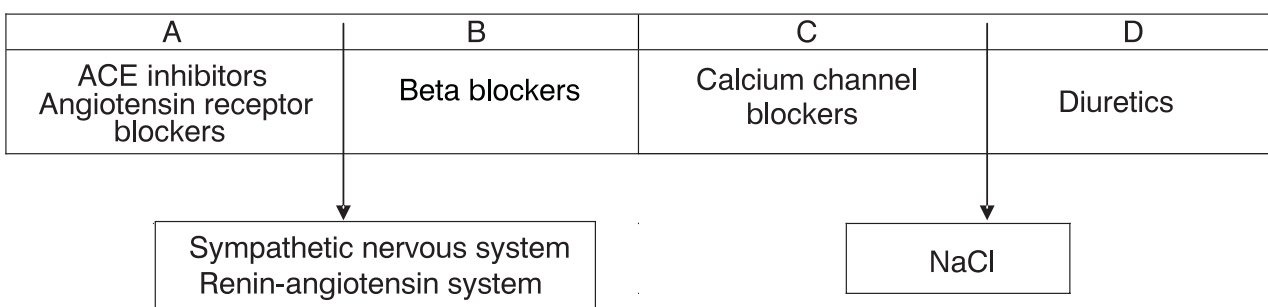
The combination therapy is the logical choice for management of a disease of multifactorial origin like arterial hypertension. In this way more factors causing high BP can be influenced (SNS activity, RAAS, the vasoconstriction, the blood volume etc.)

The combination therapy acts in different directions and can influence the compensatory mechanisms induced by one of the drugs. This is the reason why some patients, who fail to respond to two individual agents administered as monotherapy, frequently respond to a combination of both agents.

Some combinations of antihypertensive agents exhibit additive or even synergic effect. This makes possible the administration of lower doses of each drug so that the rate of dose related adverse effects goes abruptly down.

Table 7.

**Principles for drug combinations**



**A (B) + C (D)**

The different mechanisms of action as well as the different pharmacological effects make possible to neutralize the specific undesired drug-related effects of a certain agent.

The addition of ACE inhibitor to calcium channel blocker diminishes the extent of one of the most frequent adverse effect of CCB - legs oedema. The opposite phenomenon is also possible - additional risk for development of undesired adverse reactions. This risk is minimized, when fixed combinations are used. The individual approach to the titration of low-dose fixed combinations is not always achieved through doubling the initial low dose of the fixed combination agent.

The combination therapy makes possible an additional beneficial effect concerning prevention and regression of target organs damage (e.g. of the heart, kidney or brain). This effect is especially clear, when the combination CCB + ACE-inhibitor is used.

Some of the antihypertensive agents possess beneficial organ protecting effect. It does not depend on the extent of BP lowering (reduction of proteinuria by ACE-inhibitors and ARB's). Any combination that increases efficacy of these drugs is much more beneficial.<sup>16</sup>

The combination of antihypertensive agents should be performed in a way so that as many as possible pathophysiological mechanisms to be modified. This is the principle of the widely used in clinical practice therapeutic regimen known as ABCD.

The principles for drug combinations are shown in Table 7.

**Combination antihypertensive therapy:**

**Logical recommended combinations with proven effectiveness and good tolerability:<sup>15,21</sup>**

- Thiazide or loop diuretics +  $\beta$ -blockers;
- Thiazide or loop diuretics + ACE inhibitors or ARB
- Beta blockers +  $\alpha$  receptor blockers
- Beta blockers + Ca channel blockers
- ACE inhibitors + Ca channel blockers

**Less effective combinations:**

- Ca channel blockers + diuretics
- Beta blockers + ACE inhibitors

**Combinations that should not be used:**

- Beta blockers + Ca channel blockers (Verapamil or Diltiazem like)
- Ca channel blockers +  $\alpha$ -receptor blockers
- Beta blockers + centrally acting agents (Chlophazolin)

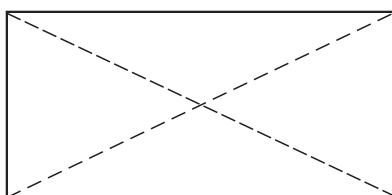
Other combinations are also used in clinical practice. They include centrally acting drugs,  $\alpha_2$ -adrenalin-receptor agonists and imidazolin-I<sub>1</sub>-receptor modulating agents as well.

Long acting drugs that cover efficiently 24-hours period and can be given o.d. are recommended. The advantages of such drugs are the good compliance of patients and the low BP throughout the 24-hours period.

**Steps in making efficient drug combinations**

**Step I**

ACE inhibitors or ARB



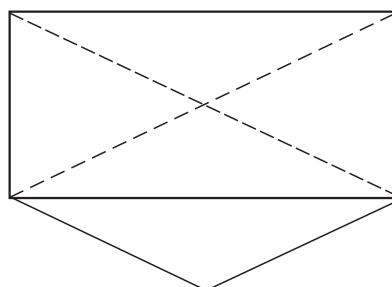
Ca channel blocker

Thiazide diuretic

Beta-blocker

**Step II**

ACE inhibitors or ARB



Ca channel blocker

Thiazide diuretic

Beta-blocker

Centrally acting drug

**Table 8. List of antihypertensive fixed dose combination agents registered in Bulgaria**

<b>№</b>	<b>Trade name</b>	<b>Generic name and doses</b>	<b>Pharmaceutical form</b>	<b>Producer</b>
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 14; tabl. x 28	Actavis Bulgaria
8.	CO-RENITEC	Enalapril maleat 20 mg + Hydrochlorothiazide 12.5 mg	tabl. x 14; tabl. x 28	MSD USA
9.	DIURETIDIN	Triamterene 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 28 tabl. 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 Dupniza
25.	TARKA	Trandolapril 2 mg + Verapamil 180 mg	tabl. x 28	Abbott Lab.
26.	TEVETEN PLUS	Eprosartan 600 mg + Hydrochlorothiazide	tabl. x 14; tabl. x 28	Solvay Pharma
27.	TRIAMPUR COMPOSITUM	Triamterene 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 Dupniza
32.	VISKALDIX	Pindolol 10 mg + Clopamide 5 mg	tabl. x 30	Novartis Pharma



In this way is ensured better prevention of major cardiovascular events and target organs damage.<sup>10,21,26</sup> Two drugs combination is recommended for initial treatment. It ensures good and continuous control in a lot of patients. The widespread administration of combination of two antihypertensive agents and the observed beneficial effect initiated the production of the so-called combination antihypertensive drugs or fixed dose combination drugs. In the JNC 7 report these drugs are presented in a separate table - i. e. they are recommended for administration in everyday clinical practice.<sup>26</sup>

The combination antihypertensive drugs registered in Bulgaria are show in Table 8.

The presence of many fixed-dose combination antihypertensive drugs (two components) is convenient for the clinical practice. Some combinations (ACE inhibitor + diuretic) make possible to double the dose, from 1 to 2 tablets daily so that maximum dose is reached for the ACE-inhibitor and for the diuretic the optimal dose, which does not cause metabolic disturbances, is reached.

Co-Renitec 1 table	Enalapril maleat 20 mg Hydrochlorothiazide 12.5mg
Co-Renitec 2 table	Enalapril maleat 40 mg Hydrochlorothiazide 25 mg
Noliprel 1 table	Perindopril 2 mg Indapamide 0.625 mg
Noliprel Forte 1 table	Perindopril 4 mg Indapamide 1.25 mg

Same is the situatuon with Monozide of 10 mg and Monozide of 20 mg.

The administration of ful dose of ACE inhibitor, achievable with two tablets of fixed combinatiion, is supported by the results of the big clinical trials. They show that full dose of ACE inhibitors ensures optimal vascular protection (HOPE and EUROPA).

The combination ACE inhibitor + thyazide diuretic is supported by the two big clinical trials ALLHAT and ANBP-2. The dilemma either ACE inhibitor or diuretic is already solved - ACE inhibitor + diuretic.

The American Guidelines provide clear instructions how to start treatment with combination therapy:

“If BP is higher than the target level with more than 20/10 mmHg, treatment has to start with two agents and one of them should be a thyazide diuretic. The majority of patients need two or more than two agents, in order to reach the target level of 140/90 mmHg or 130/80 mmHg for diabetic patients or patients with chronic renal diseases.”

We propose the additional criterion “AH lasting for more than 5 years “ to be included in the group of criteria indicating combination drug therapy as a start of pharmacologic therapy.

The results of our own studies support the neces-

sity of administration of combination therapy in cases of moderate AH (systolic BP of AH 160-170 mmHg and diastolic BP of 100-109 mmHg) and duration of the disease of > 5 years.<sup>23,24</sup>

The high risk patients with AH + diabetes can be treated with a combination of two drugs (ACE inhibitor, ARB + diuretic or ACE inhibitor + Calcium channel blocker). In this way the remote compliance of patients will be improved and therefore cardiovascular morbidity and mortality will be decreased. The combination of AH and diabetes needs adequate control and the combination therapy is well tolerated. The combination therapy is more effective than increasing the dose or switching to another antihypertensive agent.<sup>25</sup>

There is body of evidence supported by randomized clinical trials, that efficacy of initial treatment significantly improved, when it is combination therapy. This is valid for high risk patients and at the same time safety profile does not change. Control is achieved faster; a larger group of patients is effectively controlled; one should go through less titration steps. (2 vs 4).

Patients with AH and diabetes treated with a combination of agents at the beginning reach systolic BP ≤ 130 mmHg in 45% of cases, while if a single drug is administered success rate 20.9%.<sup>25</sup>

### Initial treatment with fixed-dose combination

Initial treatment with fixed-dose combination is indicated for all patients at high risk (BP > 140/90 mmHg + ≥ 3 RF or TOD, or concomitant clinical conditions) and if there is BP > 180/110 mmHg independently of concomitant RF (Table 5).

These recomendations are taken from the European and American Guidelines. According to them combination therapy is indicated when:

- 1) BP >20/10 mmHg over the target value;
- 2) High risk patients and especially diabetics;
- 3) There are special indications for one of the drugs and it is not possible to ensure adequate reduction of BP only with it (diabetes, obesity, impaired renal function).
- 4) BP >15/10 mmHg over target value in cases of renal failure according to American National Kidney Foundation.

### Advantages of fixed-dose combinations

The optimal combination of the two drugs is specified in previous clinical trials. This makes possible to avoid experiments, change of drugs and doses, procedure that might cause suspense and discourage either patients or health professionals.

Fixed-dose combinations ensure efficacious lowering of BP. They include agents belonging to major groups of antihypertensive agents. Fixed-dose combinations consist of drugs that complement one an-

**Table 9. Initial antihypertensive treatment**

High risk	AH gr. III; BP > 180/110 mmHg AH gr. II; BP > 160/100 mmHg AH gr. I; BP > 140/90 mmHg	Combination (fixed dose)
Medium risk	AH gr. II; BP > 160/100 mmHg	Combination (fixed dose) incl. low dose
Medium risk	AH gr. I; BP > 140/90 mmHg	Combination (fixed dose) incl. low dose
Low risk	AH gr. I; BP > 140/90 mmHg	Monotherapy

other, broaden spectrum of action and protection of target organs (for example ACE inhibitor + Calcium channel blocker). The fixed-dose combinations (ACE inhibitor or ARB + thiazide diuretic) include optimal dose of diuretic.

The thesis, that initial treatment with fixed-dose combination achieves faster target BP in hypertensive patients with diabetes, is considered out of doubt.<sup>27</sup>

One tablet, consisting of 2 different antihypertensive agents, achieves target BP in greater part of patients with AH and diabetes, than a tablet consisting of a single drug and following addition of another drug as second stage.

The administration of fixed-dose combinations can be complied with circadian rhythm of BP.

The fixed-dose combinations including ACE-inhibitor or ARB can be used in cases with heart or renal failure without obligatory dose titration (this concerns the ACE-inhibitor) if not specially recommended.

Drug combination of two agents as initial therapy may lead to improved far compliance of patients and reduced cardiovascular morbidity and mortality.<sup>25</sup>

We offer national (bulgarian) schema how to choose initial pharmaceutical treatment -monotherapy or combination therapy depending on assessment of risk and prognosis as recommended by WHO/IHS-2003 (Table 5) and the criteria concerning combination therapy, incl. fixed-dose combinations, given in the Guidelines.<sup>1,14,16,29</sup>

We consider that monotherapy is strategy of choice if only additive risk is low (BP=140-159/90-99 mmHg) and there are no other RF.

Combination therapy is strategy of choice if risk is medium and high.

**Resistant hypertension**

Resistant hypertension is the failure to reach goal BP in patients who are adhering to full doses of an

appropriate 3-drug regimen that includes a diuretic.

Factors taht potentially contribute to resistant hypertension include a number of problems as inadequate doses, suboptimal use of diuretics, poor compliance as well as (opposite effect) lowering the anti-hypertensive effect due to simultaneous administration of certain drugs.

Most frequent drug - induced causes of resistant hypertension are:

- Failure to use recommended maximum doses of each medication;
- Failure to conduct dosing according to the duration of action of each medication;
- Inappropriate drug combinations;
- Patients noncompliance with dietary sodium restriction;
- Concomitant medications, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS);

**Economic effectiveness of antihypertensive treatment**

The experience in the world shows that antihypertensive therapy is justified from economic point of view. Complications of hypertension (myocardial infarction, stroke, heart failure etc.) are costly for the individual patient and the community. There is no data about cost-effectiveness of antihypertensive treatment in Bulgaria.

The Guidelines of WHO/IHS-2003 point out:

“The two main determinants of cost-effectiveness are the cost of drug therapy and the initial cardiovascular risk of the patients. It should be noted, that in very high-risk patients, who attain large benefits from treatment with multiple drugs,even those drugs that are expensive, might be cost-effective. Conversely the treatment of patients with low rik may not be cost-effective unless the antihypertensive drugs used are inexpensive.”<sup>22</sup>

## Literature

1. Vasilevski N. Arterial hypertension and risk factors in the region of SINDI-Bulgaria. *Social Medicine*, 2001; 3: 24-8.
2. Brief Healthcare Statistics Guide, 2003, Ministry of Health, National Center of Health Informatics, S., 204
3. National Consensus for Primary Prevention of Ischemic Stroke, Varna, 27-29.09.2002.
4. Torbova S. Cardio-vascular Diseases in Bulgaria - epidemiological data and prognoses. VIII-th National Congress of Bulgarian Society of Cardiology, Sofia, November, 2002
5. Torbova S. Dirotan - product monography, 2005 , p. 67
6. Torbova S. Observation on efficacy of Teveten (Eprosartan mesylate) in the treatment of moderate and heavy level of arterial hypertension. Multicenter national Study in Bulgaria; *Medical Diary*, 2002, 1, 53-9.
7. Torbova S. Combination antihypertensive treatment - the best strategy to control arterial hypertension; *Bulgarian Cardiology*, 2005 (in print)
8. Torbova S. Arterial hypertension - the most significant risk factor for stroke; *Medical Diary*; 2005,1, 31-6
9. Shipkovenska E., Ch.Nachev, I. Zlatarov; *Cardiovascular Diseases in Bulgaria*; IX-th National Congress of Cardiology, Sofia, 28-30.10.2004.
10. Bacris G.L., M.R. Weier. Achieving goal blood pressure in participants with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approach. *J. Clin. Hypertension*. 2003; 5: 202-9.
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. Rodgers. 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 and 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 controlled 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 World 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*, 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart, 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: 2560-72.
27. *Treatment Algorithms: Hypertension*, 3<sup>rd</sup> Edition Datamonitor (Published 07/2002).