

Недостатъци и перспективи на медикаментозната антихипертензивна терапия: 2000-2003

Акад. Илия Томов

Национална кардиологична болница

Въз основа на редица проучвания, проведени в САЩ и Европа през последните години, антихипертензивната терапия се определя като недостатъчно ефективна. В САЩ само при 25% от хипертониците се установява добър контрол на артериалното налягане (*Kimh-alz, R. et al, JAMA 1998*). В Европа антихипертензивната терапия е далеч от оптималната: 2/3 от общата смъртност е със сърдечно-съдова генеза при доминиране на артериалната хипертония; при 50% от случаите на сърдечно-съдова смъртност се открива причинна връзка с артериалната хипертония, най-често усложнена с коронарна и/или мозъчно-съдова болест (*Roseng- in, A., Eur Heart J 2001*). Тези данни са изненадващи, защото през последните няколко десетилетия артериалната хипертония бе обект на много епидемиологични, клинични, диагностични, терапевтични и прогностични проучвания, които очертаваха прогрес в диагностиката, лечението и профилактиката на артериалната хипертония и нейните усложнения.

Всъщност оказа се, че е налице известно несъответствие между очакванията и реалността!

У нас антихипертензивната терапия има (по различни причини) значителни недостатъци, по-важни сред които са следните:

* **Първи недостатък** - пренебрегване на диуретиците. При повечето от случаите антихипертензивната терапия се провеждаше и продължава да се провежда без диуретик, въпреки че отдавна е доказано и потвърдено, че диуретиците са медикаменти на първи избор при голямата група от пациенти с неусложнена и при повечето от болните с усложнена хипертония. Ако се прилага диуретик, той често е неподходящо избран (напр. фуросемид при неусложнена хипертония вместо хидрохлоротиазид), неподходящо дозиран или е неправилно дозиран - през ден, два пъти или един път седмично.

Пренебрегва се фактът, който наскоро беше убедително потвърден, че диуретиците в малки или много малки дози като монотерапия или в комбинация с антихипертензивни медикаменти от други класове, са основно лечебно средство, медикамент на първи избор с доказана антихипертензивна ефективност, често по-голяма в сравнение с другите недиуретични класове антихипертензивни медикаменти. Препарати на избор в малки дози са хидрохлоротиазид (*Dehydratin Neo*) 6,25 mg, 12,5 mg, рядко 25 mg еднократно дневно, и лорталидон (*Saluretin*) в доза 10-15 mg дневно. Триамтерен и триампур комбинирани (K⁺-съхраняващи) обикновено не се препоръчват. Те могат да влязат в съображение само при склонност към хипокалиемия.

* **Втори недостатък** на антихипертензивната медикаментозна терапия е хипотерапията, т.е. при-

лагането на антихипертензивни медикаменти в необосновано ниски, неефективни дози. Това се отнася особено за бета-блокери и АСЕ-инхибиторите, които представляват основни антихипертензивни медикаменти с доказана ефективност и добра поносимост, без значими странични ефекти при дълготрайна антихипертензивна терапия.

Хипотерапията може да бъде преодоляна чрез повишаване на квалификацията на лекаря, защото необосновано ниските, неефективни дози обикновено са презастраховка от грешки.

* **Третият недостатък** на нашата антихипертензивна терапия е търсенето на ефекти и предписването на нови, много по-скъпи антихипертензивни медикаменти, преди да бъде проведено лечение с добре проучените, широко прилагани, с доказана ефективност лекарствени средства, напр. β -блокери бисопролол или небиволол, вместо начално предписване на метопролол или атенолол, които са много по-добре проучени. Новата, III генерация β -блокери (небиволол, бисопролол) имат безспорни фармакокинетични предимства, но са с висока пазарна цена.

* **Следващ недостатък** е неадекватната комбинирана антихипертензивна терапия (неподходящи комбинации). По принцип антихипертензивната комбинация почти винаги трябва да включва като базисна терапия диуретик в малка доза (рядко по-висока доза, напр. хидрохлоротиазид 25 mg или, според нови данни, дори 50 mg дневно за кратък период от време).

* **Най-същественният недостатък** на нашата антихипертензивна терапия е погрешната представа, че леко повишеното систолно (140-150 mmHg), респективно диастолно АН (90-95 mmHg), е безопасно, особено при по-възрастни пациенти, защото "осигурява по-оптимално мозъчно и миокардно кръвооросяване". Понижението на артериалното налягане под тези стойности (т.е. до нормални средни нива или още по-ниски) според тази погрешна представа може да доведе до възникване на инсулт, респ. инфаркт. Сега е доказано, че бавното, плавно понижение на систолното и диастолното артериално налягане (<140 mmHg за систолното и <90 mmHg за диастолното налягане) намалява сърдечно-съдовата болестност и смъртност и осигурява по-добро качество на живот. Нещо повече, съвременните изисквания включват постепенно понижаване на артериалното налягане под средните нормални нива, при което се постига по-изразен профилактичен ефект по отношение на на сърдечно-съдовите усложнения и по-продължителна преживяемост с добро качество на живот.

У нас се пренебрегват редица антихипертензивни медикаменти, класически или от по-нови генерации,

които според индивидуална преценка и показания би-ха могли да имат значителни благоприятни ефекти. Типичен е случаят с α_1 -блокери (доксазозин, празозин), диуретици – хлорталидон (малки дози), калциевият антагонист от II генерация амлодипин (дълъг полуживот, добра поносимост и значителна антихипертензивна ефективност, особено когато другите антихипертензива отказват), Ca^{2+} -антагонисти – фелодипин, нифедипин ретарг; АСЕ-инхибитори (много добре проучени) – еналаприл, лизиноприл, периндоприл и др.; директни вазодилататори – хидралазин.

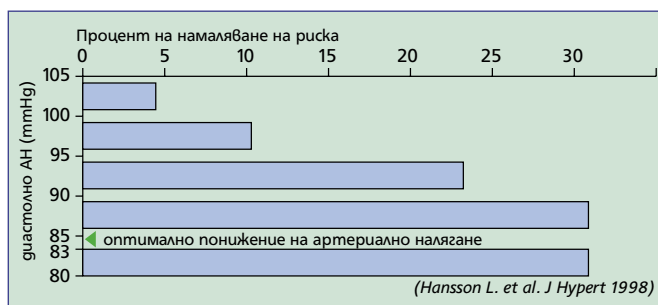
ПАТОГЕНЕТИЧНА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

Принципи АН = сърдечен минутен обем (СМО) x периферно съдово съпротивление (ПСС)

- **Понижение на СМО**
Диуретици (+++); Бета-блокери (++)
- **Понижение на ПСС**
АСЕ-инхибитори (++ до +++); Ангиотензин II-рецепторни блокери (++ / +++); Ca^{2+} -антагонисти (++) ; α -блокери (++) (празозин, доксазозин); Директни вазодилататори (++) (хидралазин)
- **Комбинация:** ↓ СМО и ↓ ПСС
АСЕ-инхибитор + диуретик е логична патофизиологична терапия [(Еналаприл, лизиноприл или др.) + (Хидрохлоротиазид 12,5 mg/дн. или 25 mg/дн.)] - (вазодилатация + намаление на смъртност) **или** Ca^{2+} -антагонист (верапамил ретарг или дилтиазим ретарг или нифедипин ретарг) + Диуретик (хидрохлоротиазид 12,5–25 mg/дн.) **или** АСЕ-инхибитор (еналаприл, лизиноприл или др.) + Ca^{2+} -антагонист (верапамил ретарг или дилтиазем ретарг или нифедипин ретарг) **или** Ca^{2+} антагонист + Диуретик (хидрохлоротиазид 12,5–25 mg/дневно) **или** АСЕ инхибитор + Ca^{2+} -антагонист + Диуретик

ОПТИМАЛНО ПОНИЖЕНИЕ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ХИПЕРТОНИЯТА

Проучването HOT – резултати



Относителният риск от голямо сърдечно-съдово усложнение се редуцира с 30% при понижение на стойността на диастолното артериално налягане от 105 mmHg при започване на изследването до оптимално ниво от 83 mmHg.

За да се получи значима редукция на честотата на атеросклеротичните сърдечно-съдови усложнения, диастолното налягане трябва да бъде понижено значително (< 80 mmHg).

ИЗВОД

За да се постигне оптимален ефект (оптимална категория с понижаване на АН), с най-голяма редукция на

коронарния риск при мъже и жени, артериалното налягане трябва да се понижи до по-ниски (оптимални) стойности: $\leq 120/\leq 80$ mmHg.

СЪВРЕМЕННИ КОНФЛИКТИ В АНТИХИПЕРТЕНЗИВНАТА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ:

- Оптимално понижаване на АН – около долната граница (<140/<90 mmHg) (<130 \leq 120/ \leq 80) J-феномен не съществува!
- АСЕ-инхибитори – място в антихипертензивната терапия: медикаменти на първи избор заедно с малки/средни дози тиазиден диуретик
- Диуретици – медикамент на първи избор у нас: тиазиди в малки до средни дози;
- Бета-блокери – на второ място след диуретиците за лечение на неусложнената хипертония; у нас не се прилагат достатъчно често и в оптимална доза.
- Надценяване на Ca^{2+} -антагонисти с кратък ефект (те са добри антихипертензивни медикаменти, но трябва да бъдат прилагани в ретардна форма).
- Хипотерапия – ниски неефективни дози, честата практика у нас.
- Неизяснено място на ангиотензин II-рецепторните блокери (засега идват в съображение при липса на ефект или проява на страничните ефекти при приложението на АСЕ-инхибитори).
- Надценяване на централно-действащите медикаменти – клонидин; резерпин; α -метилдопа. У нас клонидинът се прилага доста често, за разлика от много други страни, в които той почти не се използва. Предпочита се приложението му в ретардна форма.

МЯСТО НА АСЕ-ИНХИБИТОРИТЕ ПРИ СЪВРЕМЕННАТА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ ОТ ГЛЕДНА ТОЧКА НА ПРАКТИЧЕСКОТО Й ПРИЛОЖЕНИЕ У НАС

Въпреки препоръките на Guideline 1999 г. за лечение на артериалната хипертония АСЕ-инхибиторите да не се прилагат при неусложнена хипертония, а само при някои от нейните форми, през последните години редица големи проучвания утвърдиха АСЕ-инхибиторите заедно с тиазидните диуретици като медикаменти на първи избор при лечение на неусложнена и усложнена хипертония в лека, умерена и тежка степен.

Групата на АСЕ-инхибиторите се увеличи твърде бързо (11 представители) през последните години: каптоприл, еналаприл, лизиноприл, беназеприл, периндоприл, трандолаприл, квинаприл, рамиприл, фузиноприл, моексиприл. Понастоящем върви процес на сравнителна оценка на АСЕ-инхибиторите въз основа на резултатите от съвременни научни изследвания – двойно слепи, рандомизирани спрямо плацебо опити, или директно сравняване на отделни препарати от групата на АСЕ-инхибиторите един спрямо друг.

Най-интензивно, с най-много репрезентативни опити, са проучени еналаприл и лизиноприл, следват периндоприл (главно за профилактика на мозъчните инсулти при АХ), рамиприл и трандолаприл.

Еналаприл се предлага у нас от няколко фирми, от които **Renapril®** (Enalapril maleate 5 mg и 10 mg – “Балканфарма”) с биоеквивалент Renitec (Enalapril maleate 5 mg и 10 mg - MSD) е с много добро съотношение ефект/цена.

Формите на еналаприл имат добри референции и изборът зависи от популяризацията и реимбурсацията на отделните препарати.