

Калциев антагонист или диуретик като втори медикамент при антихипертензивна терапия на пациенти със затлъстяване?

Проф. Димитър Раев

Клиника по Вътрешни Болести, УМБАЛ „Св. Анна“, Медицински университет, София

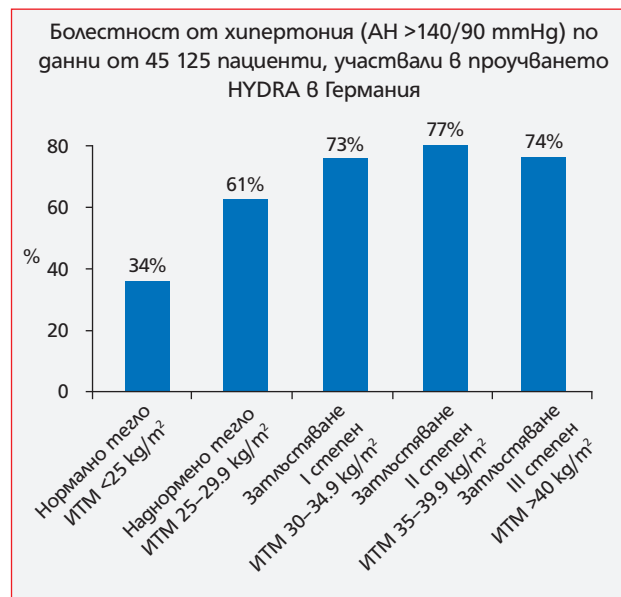
Наднорменото тегло и затлъстяването са формулирани като един от големите здравни проблеми на съвременното¹. Честотата на наднормено тегло в САЩ е 64%, а на затлъстяването е 30%, което определя нормалното тегло като рядък феномен². Не по-различна е ситуацията в Германия, където с наднормено тегло са 60%, а със затлъстяване – 20% от пациентите на семейните лекари³.

АХ по-често се асоциира с наднормено тегло и затлъстяване (около 50%), отколкото с нормално тегло⁴. Честотата на АХ нараства почти два пъти с нарастването на индекса на телесната маса (ИТМ)⁵. В проучването HYDRA, проведено в Германия с 45 125 пациенти, се установява 34% честота на АХ при нормално тегло, 61% при наднормено тегло и над 70% при затлъстяване (фиг. 1). От друга страна, около 75% от хипертониците са с наднормено тегло или затлъстяване⁶. Подобна е честотата и у нас. От 5878 новооткрити хипертоници 44% са с наднормено тегло и 33% са с ожестет, т.е. само 23% от хипертониците са с нормално телесно тегло⁷.

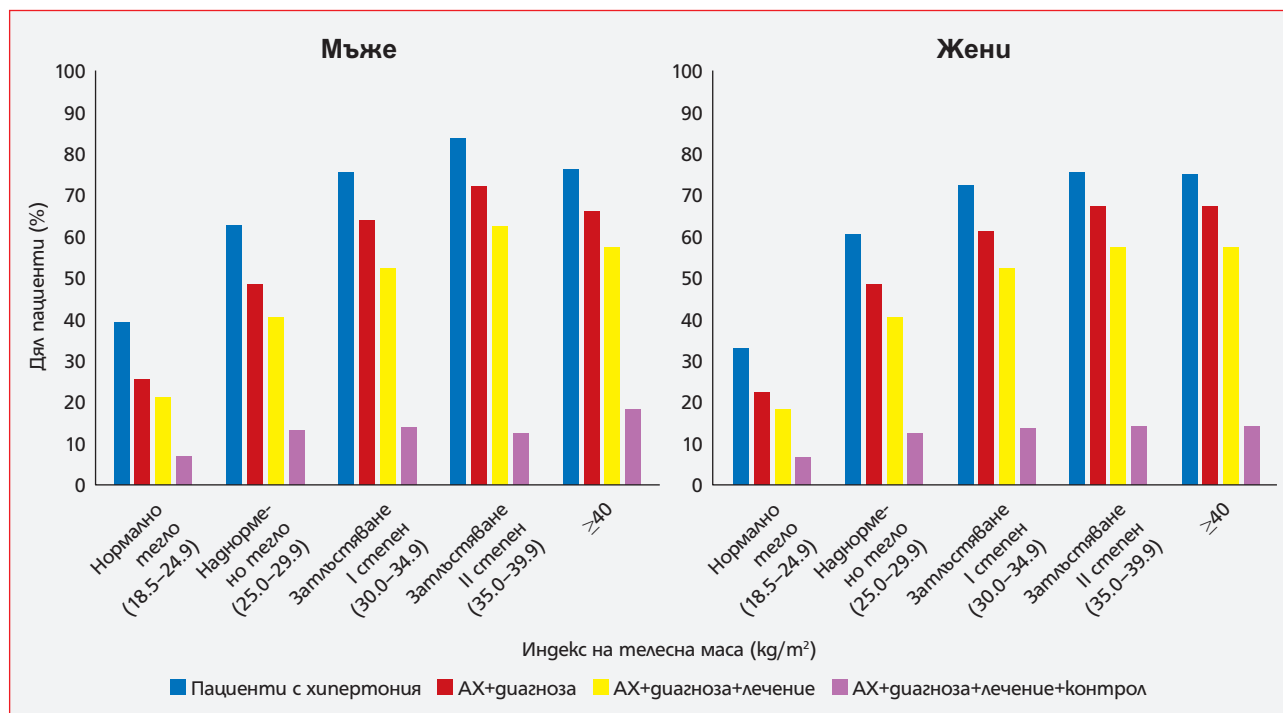
Известно е, че при хипертониците с наднормено тегло и затлъстяване по-трудно се постига контрол на АН, отколкото при тези с нормално тегло. При тях съществува риск от резистентна АХ⁸. По данни от проучването HYDRA едва 20% от тях постигат контрол (фиг. 2)⁵. В същото време вероятността да се постигне контрол на АН при хипертониците с наднормено тегло и затлъстяване в сравнение с онези с нормално тегло е 80%, респ. е 50% (фиг. 3)⁵. Подобни са данните и от друго голямо проучване, проведено в Полша с 24 240 хипертоници⁶. АН е било контролирано при 41% от тези с нормално тегло, при 34% от хипертониците с наднормено тегло и при 27% от тези със затлъстяване. Рискът от недостигане на таргетните

стойности на АН е бил 30% при наднормено тегло и 50% при затлъстяване. Високото АН се асоциира не само с индекса на телесната маса, но и с коремната обиколка. Същото проучване, проведено в Полша, демонстрира висока честота на централно затлъстяване при хипертониците – 68% (I ст. – 32%, II ст. – 36%), ниска честота на контрол на АН (при I ст. – 35%, при II ст. – 30%) и висок риск от непостигане на контрол (при I ст. – 13%, при II ст. – 30%)⁶.

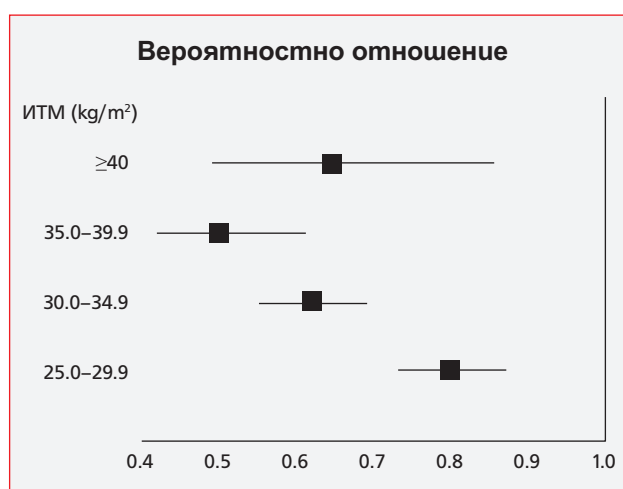
В реалната практика по отношение на избора на антихипертензивна терапия при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване има ясно предпочитание към използване на АСЕ-инхибитори и диуретици. Bramlage et al. намират сигнификантна асоциация само между индекса на телесната маса и приложението на АСЕ-инхибитори и диуретици, но



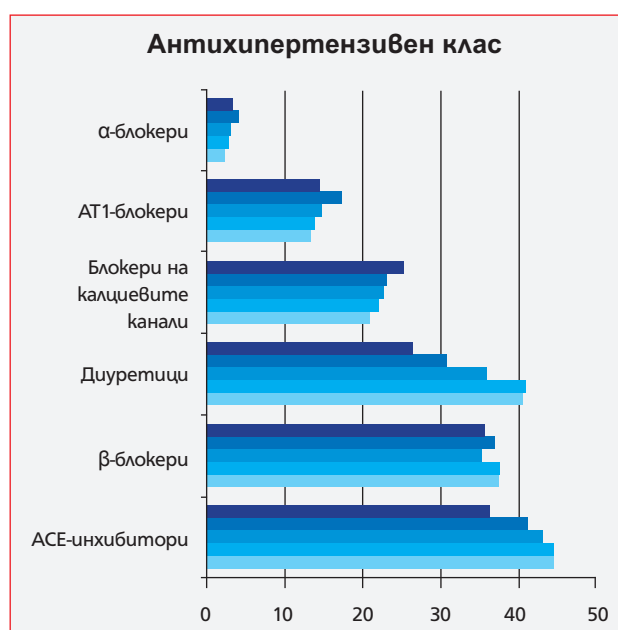
Фиг. 1. Честота на АХ в зависимост от индекса на телесната маса⁵



Фиг. 2. Честота на постигнат контрол на АН в зависимост от индекса на телесната маса⁵



Фиг. 3. Вероятност за постигане на контрол на АН в зависимост от индекса на телесната маса (ИТМ)⁵



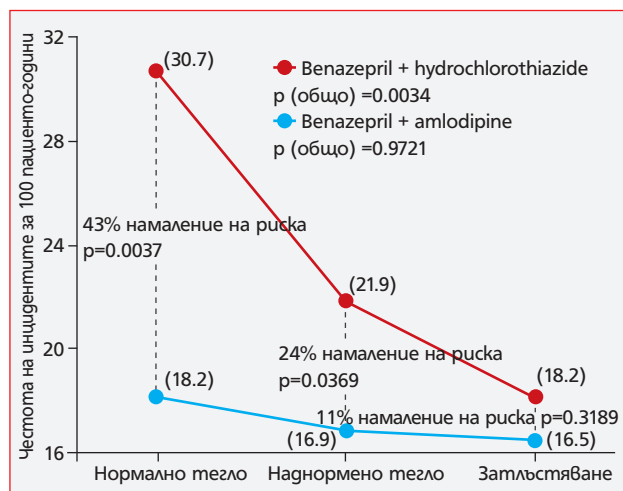
Фиг. 4. Честота на използване на антихипертензивни класове в зависимост от индекса на телесната маса⁵

не и с други антихипертензивни класове (фиг. 4)⁵. При тези групи хипертоници по-често се използва комбинирана терапия, отколкото монотерапия^{5, 8}. Докато по отношение на първия медикамент от комбинираната терапия има консенсус да се използва РААС-блокери (АСЕ-инхибитор или АР-блокери)⁸, то все още няма такъв по отношение на втория медикамент от комбинацията. Предпочитанията са към диуретик или калциев антагонист.

Проучването ACCOMPLISH демонстрира по-добра прогноза при хипертониците на комбинирана терапия АСЕ-инхибитор+калциев антагонист, отколкото с комбинацията АСЕ-инхибитор+диуретик при липса на разлика в честотата на постигнатия оптимален контрол на АН в края на изпитването⁹. Причината

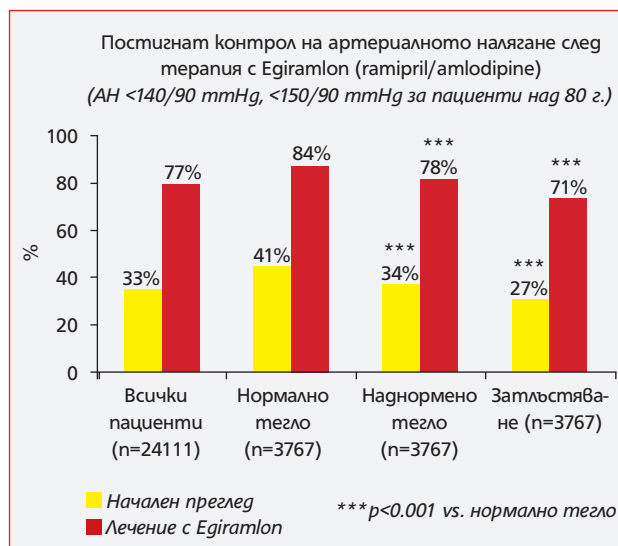
за тази разлика в прогнозата не е ясна. Предполага се възможността калциевият антагонист да има протективен сърдечно-съдов ефект и обратно, диуретикът да има негативно прогностично влияние.

При хората със затлъстяване честотата на сърдечно-съдовите събития е по-ниска в сравнение с тези с нормално телесно тегло¹⁰ – феномен, който е известен като парадокс на затлъстяването („obesity paradox“) и обясняван с намаленото съдово съпротивление при първите. Наскоро един субанализ на ACCOMPLISH при 11 482 пациенти с наднормено тегло



Фиг. 5. Честота на първична крайна цел при двете терапевтични рамена в зависимост от индекса на телесната маса¹¹

и затлъстяване разкри, че парадоксът на затлъстяването е по-изразен при хипертониците, лекувани с комбинацията АСЕ-инхибитор+диуретик в сравнение с комбинацията, включваща амлодипин¹¹. Прогнозата при хипертониците с нормално и наднормено тегло е била сигнификантно по-добра в рамото с амлодипин, но без значима разлика при хипертониците със затлъстяване (фиг. 5). Това не означава автоматично, че диуретиците трябва да бъдат предпочитаните медикаменти в комбинираната антихипертензивна терапия при затлъстяване. По-голямата ефикасност на тиазидите при пациенти със затлъстяване не е изненада, изхождайки от резултатите на HYVET¹², където комбинацията АСЕ-инхибитор+индапамид превантира развитието на сърдечна недостатъчност (СН), и от тези на ALLHAT¹³, където хлорталидонът превантира СН по-добре от амлодипина независимо от сходната редукция на АН. Тези проучвания показва, че диуретиците са по-ефикасни от амлодипин в профилактиката на сърдечната недостатъчност при хипертоници. Фактът в цитирания по-горе субанализ на ACCOMPLISH, че диуретиците са прогностично еквивалентни на амлодипин при обезните хипертоници, демонстрира по-голямото предразположение към СН на последните спрямо хипертониците с нормално телесно тегло. Диуретиците не трябва да са предпочитани пред амлодипин при хипертоници със затлъстяване. Напротив, пациентите със затлъстяване често имат съпътстващ метаболитен синдром, хиперурикемия и около 10 пъти по-висок риск от захарен диабет. От друга страна, тиазидите не са метаболитно неутрални и увеличават риска от тези състояния. Сравнени с останали-



Фиг. 6. Фиксираната комбинация рамиприл+амлодипин постига добър контрол на АН независимо от индекса на телесната маса⁶

те антихипертензивни медикаменти, диуретиците увеличават риска от новопоявил се диабет с 35%. Още по-важно е, че този риск нараства с продължителността на използването им. В този аспект диуретиците са релативно контраиндицирани при обезни хипертоници. Амлодипинът би трябвало да е предпочитаният медикамент в комбинацията с РААС-блокери пред диуретика независимо от теглото на пациента, ако индикацията е чиста АХ. Обратно, при хипертоници със затлъстяване и висок риск от развитие на СН предпочитанията трябва да са към диуретика в комбинация с РААС-блокери.

В подкрепа на тази теза са резултатите от проучването на Olszaneska et al.⁶. Анализирайки 24 240 хипертоници на лечение с рамиприл+амлодипин, преминали от свободна към фиксирана комбинация (ФК), те демонстрират достигнат оптимален контрол на АН при 77% от пациентите на ФК (фиг. 6). Честотата на контрол е само леко по-ниска при хипертониците с наднормено тегло и затлъстяване. Мнозинството от пациентите са били удовлетворени от преминаване от свободна към ФК независимо от индекса на теглото си.

В заключение, резултатите от клиничните проучвания правят антихипертензивната комбинация РААС-блокери+амлодипин предпочитана пред тази с участие на диуретици и при хипертоници със затлъстяване без висок риск от развитие на сърдечна недостатъчност. При наличие на такъв риск обаче диуретикът би следвало да бъде предпочетен пред амлодипин.

Книгопис

- Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes—a worldwide epidemic. *Br J Nutr.* 2000 Mar;83(Suppl 1):5-8.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA.* 2002 Oct 9;288(14):1728-32.

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