

Диуретици в лечението на АХ

Цветана Кътова

Национална кардиологична
болница

Есенциална хипертония

Есенциалната хипертония може да се определи като повишаване на РР поради неизвестна причина, което увеличава риска за церебрални, сърдечни и бъбречни инциденти.

В индустриализираните страни рискът за получаването на хипертонията по време на целия човешки живот се е повишил с 90% (РР над 140/90)

Артериална хипертония – значение на проблема

- Повишеното артериално налягане се асоциира с повишен риск от инсулт, миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт, сърдечна недостатъчност, периферна артериална болест, както и с хронично бъбречно увреждане.
- Честота на АХ сред възрастна популация в Европа 30-45 %
- Личните лекари имат водеща роля в превенцията на АХ, ранното диагностициране, съветване на промяна в начина на живот и започване на медикаментозна терапия.

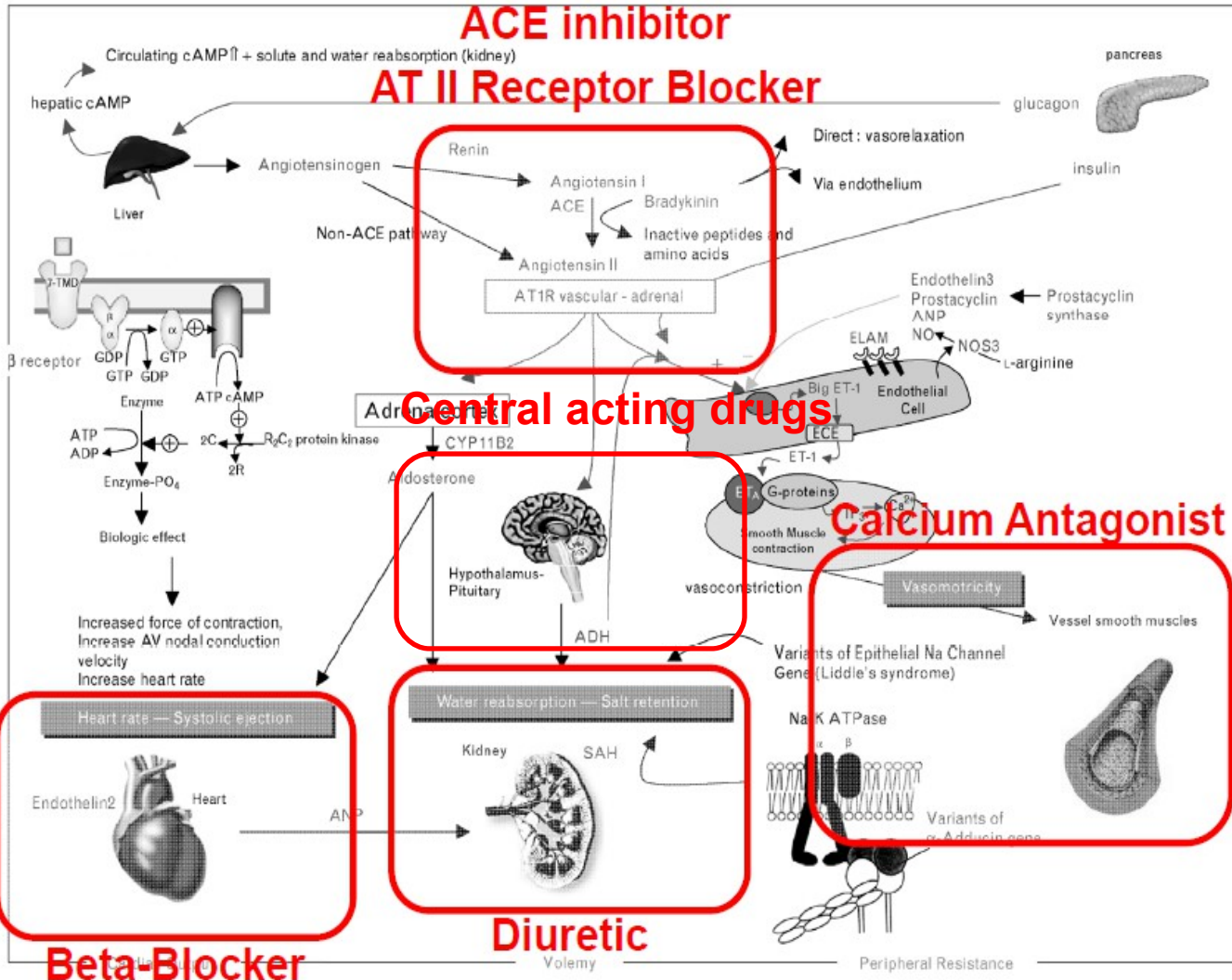
ESC Heart Plan for Europe

Стратегия на ESC до 2020 г. е да намали смъртността от ССЗ с 40%

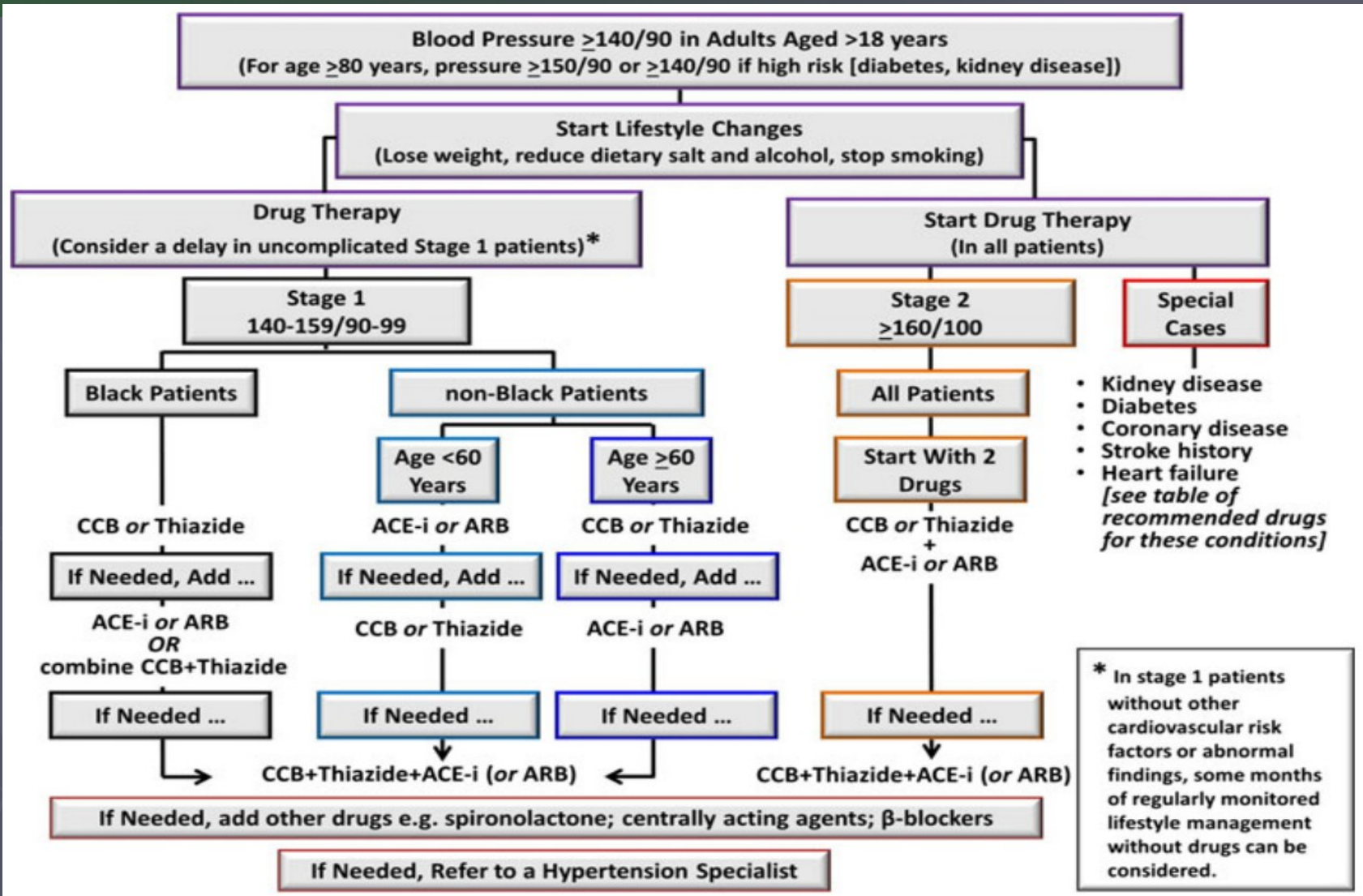
ЦЕЛИ:

1. Общ холестерол 5.00;
2. АН \leq 140/ 90 mm Hg за младите;
3. Намаление на пушачите с 1% годишно.

Регулиране на АН



Артериална хипертония - диагноза и поведение



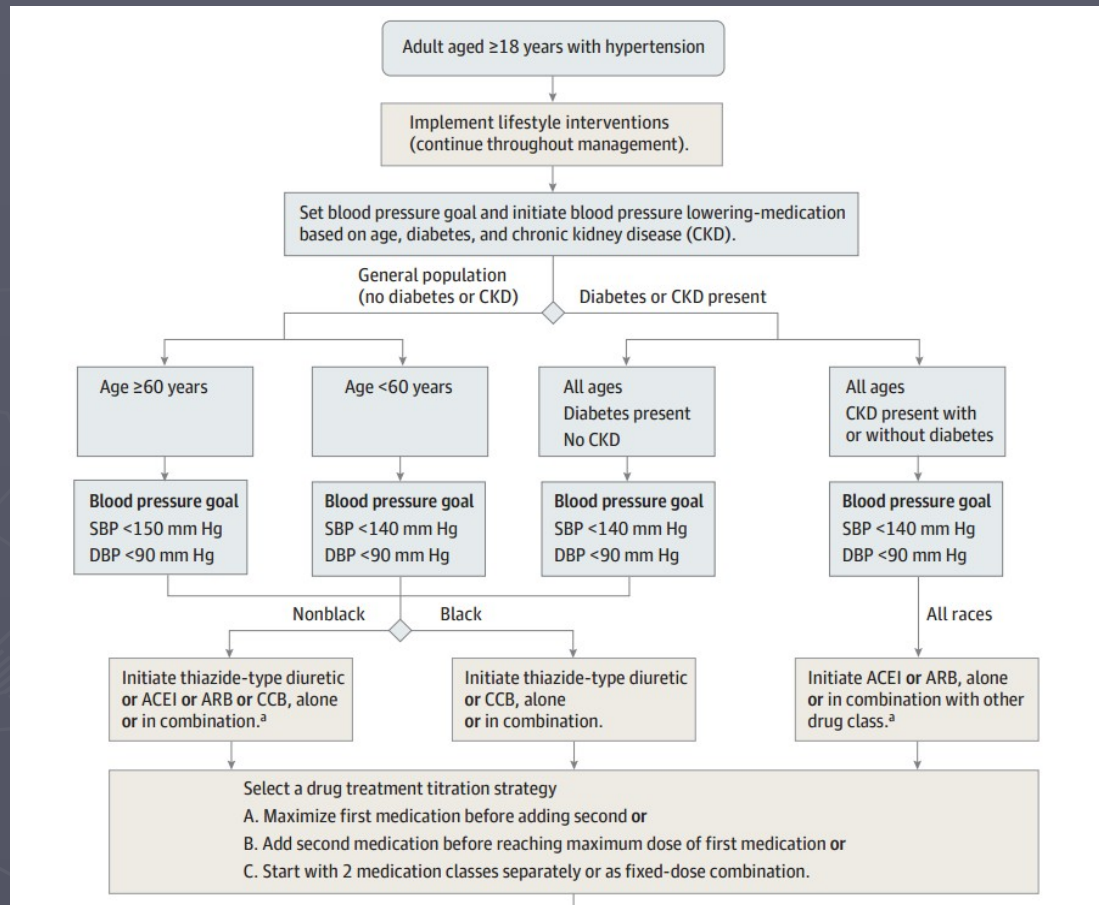
Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community

A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension

Сол и АХ

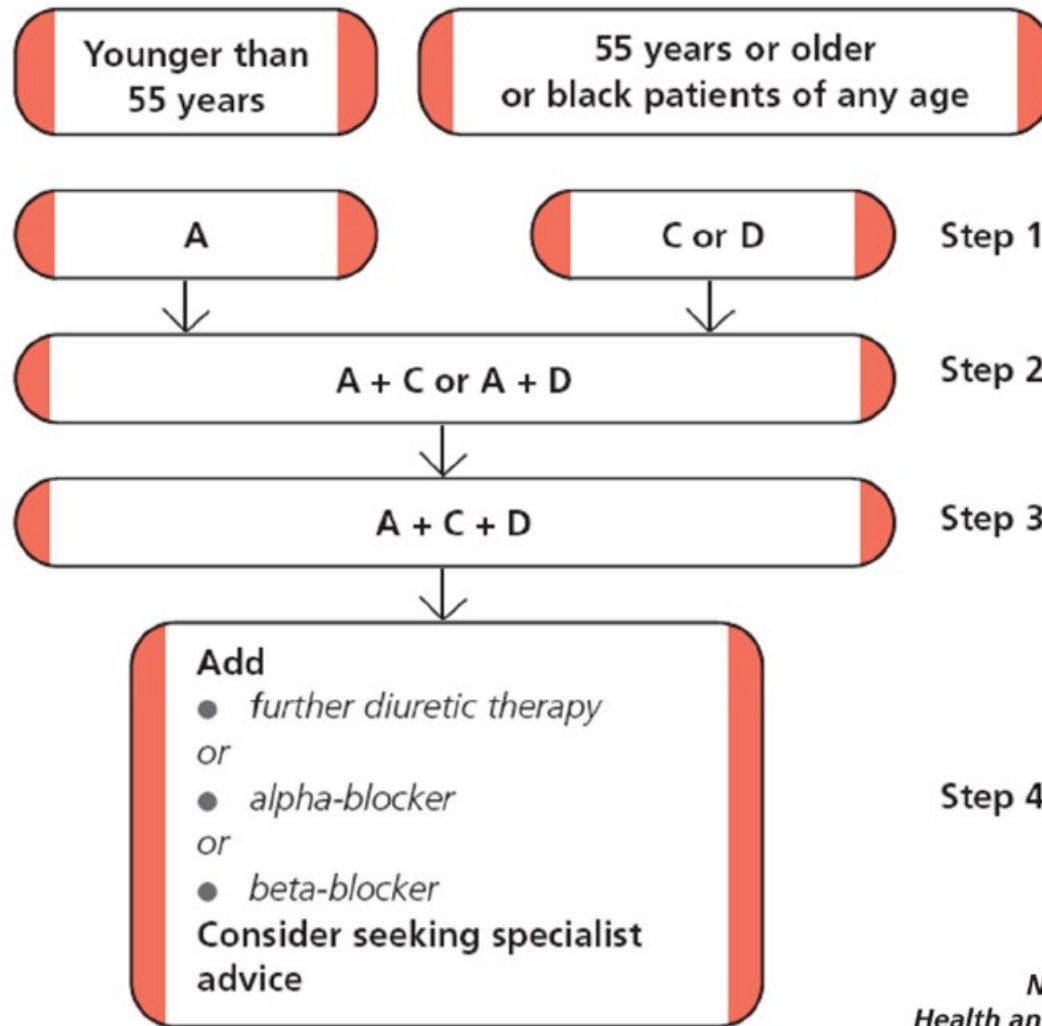
- ▶ История на солта
- ▶ BMJ 1988 – Na не показва ясна връзка с АН
K+, алкохол- доста по-ясна корелация с АН
- ▶ Трябва ли да се стремим към ниски таргети за солта (под 2.3 гр дн) или към среден солеви прием(2.3-6.6 гр/дн)
- ▶ PURE проучване – само 0.2% от хората консумират сол под 2.3 гр дн
- ▶ J- крива за релацията сол/ сърдечно съдови инциденти
- ▶ Оптималния прием на сол е 4-6 гр дневно

Какво казва JNC 8 ?



Основното при антихипертоничното лечение е да се постигне и да се поддържа нормално налягане. Ако целта не се постигне след едномесечно лечение, увеличете дозата на началната терапия или добавете медикамент от един от препоръчаните класове (тиазиден тип диуретик, калциев антагонист, АСЕ или АРБ)

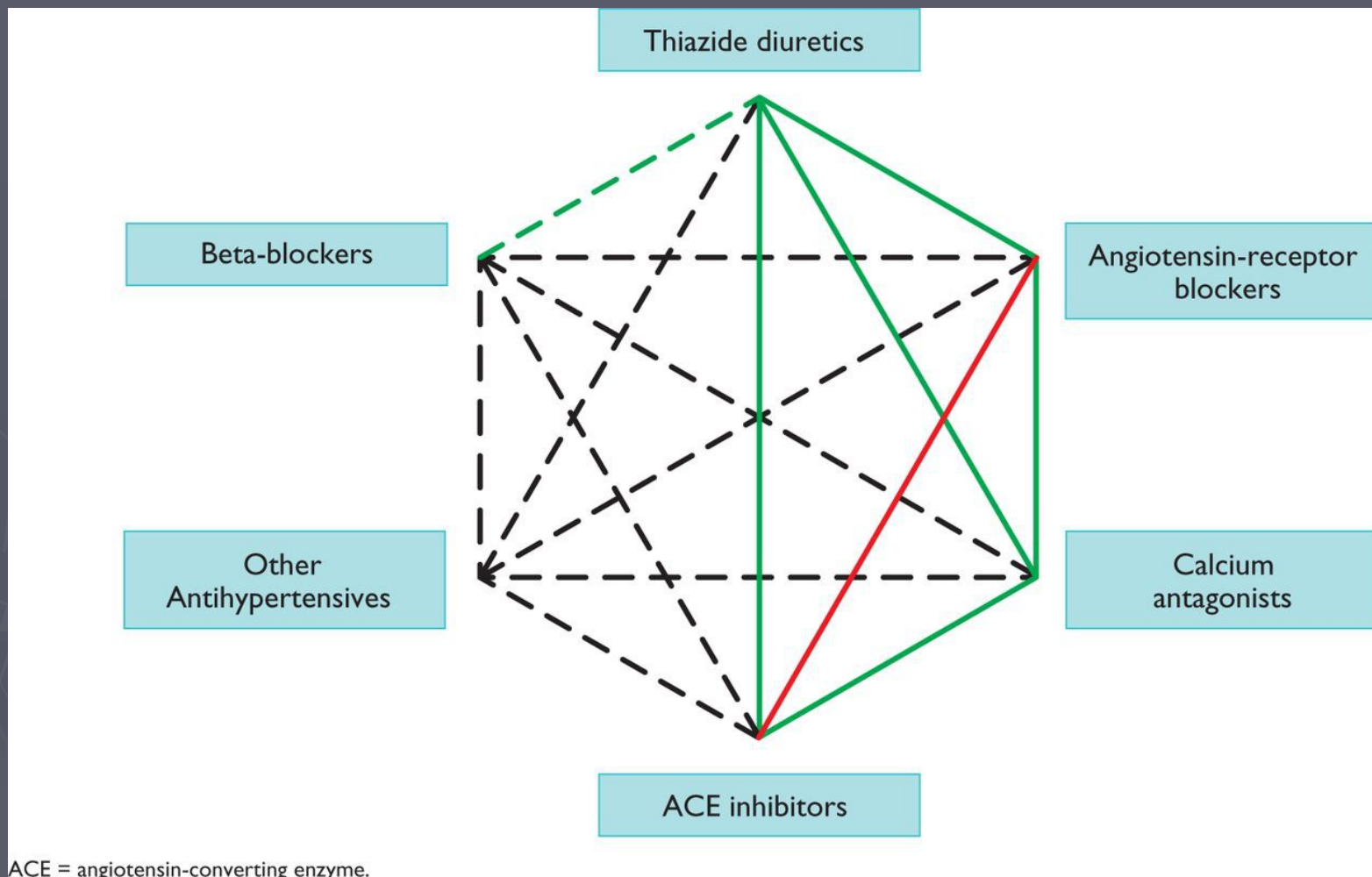
Алгоритъм за лечение на хипертония (Британско дружество по хипертония) 2011



Избор на медикамент при лечение на пациент с АХ

Препоръки	Кл ас	Ни во
Диуретици (тиазидни, хлорталидон, индапамид), бетаблокери, калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери са подходящи и се препоръчват за лечение на АХ като монотерапия или в комбинация.	I	A
Някои класове медикаменти се предпочитат при определени състояния, в клинични проучвания са доказали своята ефикасност при специфични органични увреди.	IIa	C
Начална комбинирана терапия се обсъжда при пациенти със значимо повишено АН или с висок сърдечносъдов риск.	IIb	C
Комбинация от два блокера на РААС не се препоръчва.	III	A
Комбинациите доказали клинични ползи в проучвания се предпочитат, но и други комбинации се допускат за по-голяма редукция на АН.	IIa	C
Фиксираните комбинации се препоръчват, защото подобряват кълмплайънса на пациента.	IIb	B

Комбинации при лечението на пациенти с АХ



- ▶ **ACE inhibitors**
- ▶ **Calcium antagonist**
- ▶ **Diuretics**
- ▶ **Statin**

Антихипертонично лечение, предпочитани лекарства

Субклинично органно увреждане

- ▶ ЛКХ ACEI, CA, ARB
- ▶ Асимптоматична атеросклероза CA, ACEI
- ▶ Микроалбминурия ACEI, ARB
- ▶ Бъбречна дисфункция ACEI, ARB

Клинично събитие

- ▶ Предишен инсулт всяко вещество понижаващо КН
- ▶ Предишен инфаркт BB, ACEI, ARB
- ▶ Ангина пекторис BB, CA
- ▶ **Сърдечна недостатъчност** диуретици, BB, ACEI, ARB, антиалдостеронови веществ

- ▶ Предсърдно мъждене
- ▶ Повтарящо се ARB, ACEI
- ▶ Постоянно BB, нехидропиридов CA

- ▶ **ХБЗ /протеинурия** ACEI, ARB, бримкови диуретици
- ▶ Периферна артериална болест CA

Състояние

- ▶ **Изолирана систолна хипертония** диуретици, CA
- ▶ **(възрастни)**
- ▶ **Метаболитен синдром** ACEI, ARB, CA
- ▶ **Захарен диабет** ACEI, ARB
- ▶ **Бременност** CA, methyldopa, BB
- ▶ **Черни** диуретици, CA

Диабет и артериална хипертония

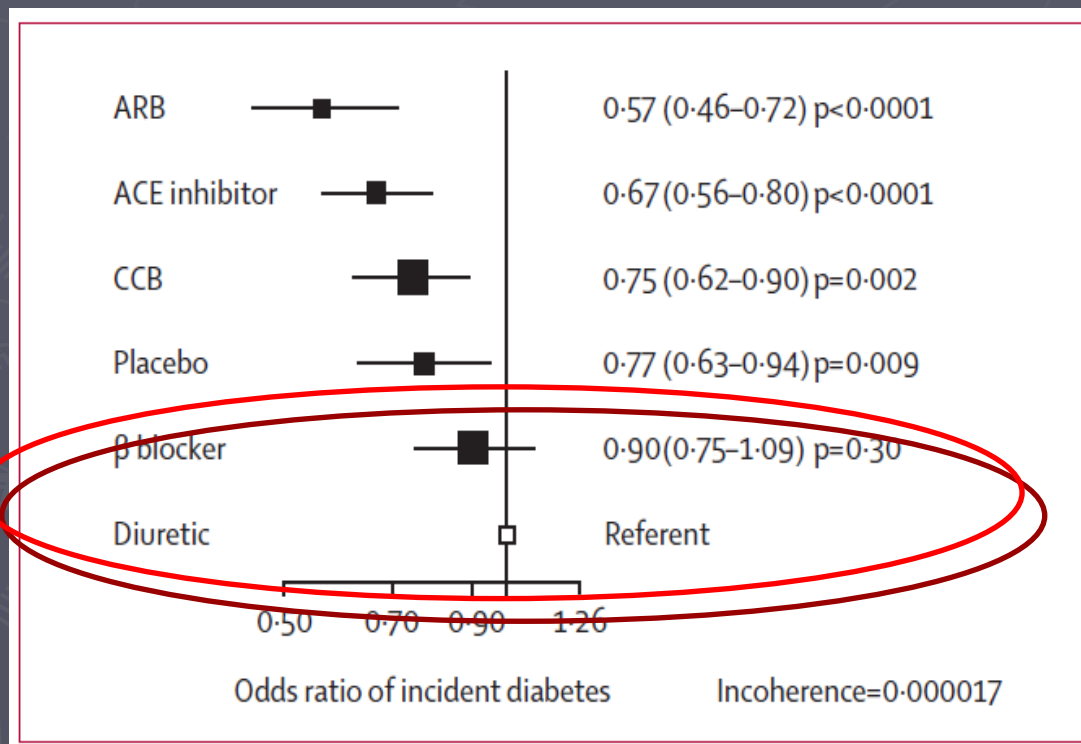


Каква е прогнозата на медикаментозно индуцирания диабет?

1. Увеличава смъртността и заболеваемостта от ССЗ както и отключване на ЗДТ2
2. Не увеличава смъртността и заболеваемостта от ССЗ

Медикаментозно индуциран диабет?

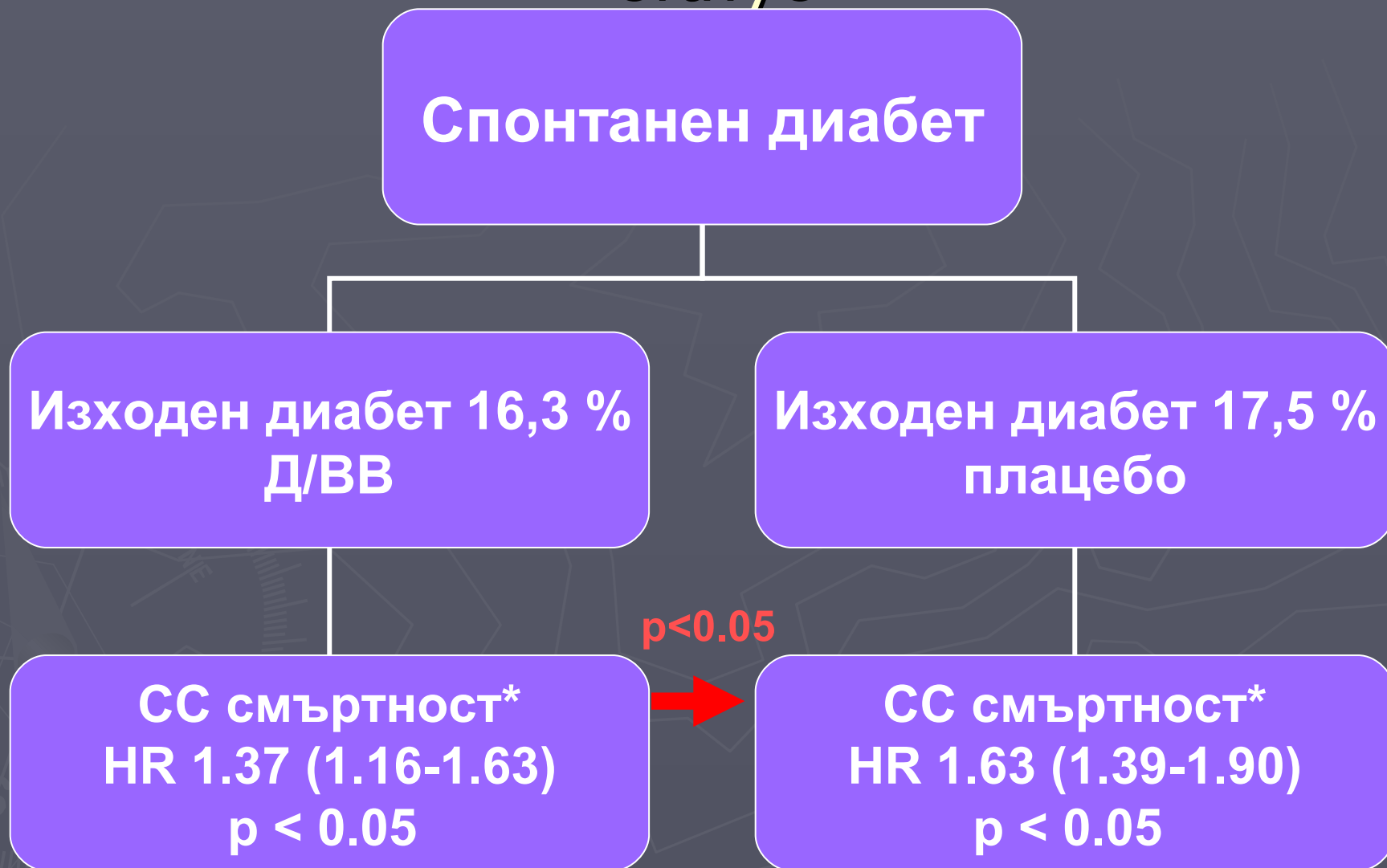
- ▶ Неясна дефиниция
- ▶ Неясна прогноза
- ▶ Главните виновници – ВВ и диуретици



Еднаква ли е прогнозата на спонтанния и медикаментозно индуцирания диабет?

- ▶ SHEP trial – хлорталидон / атенолол спрямо плацебо при пациенти със систолна АХ
- ▶ Проследяване 14,3 години
- ▶ СС смъртност според диабетния статус

СС смъртност в SHER според диабетния статус



*Сравнение спрямо пациенти без диабет

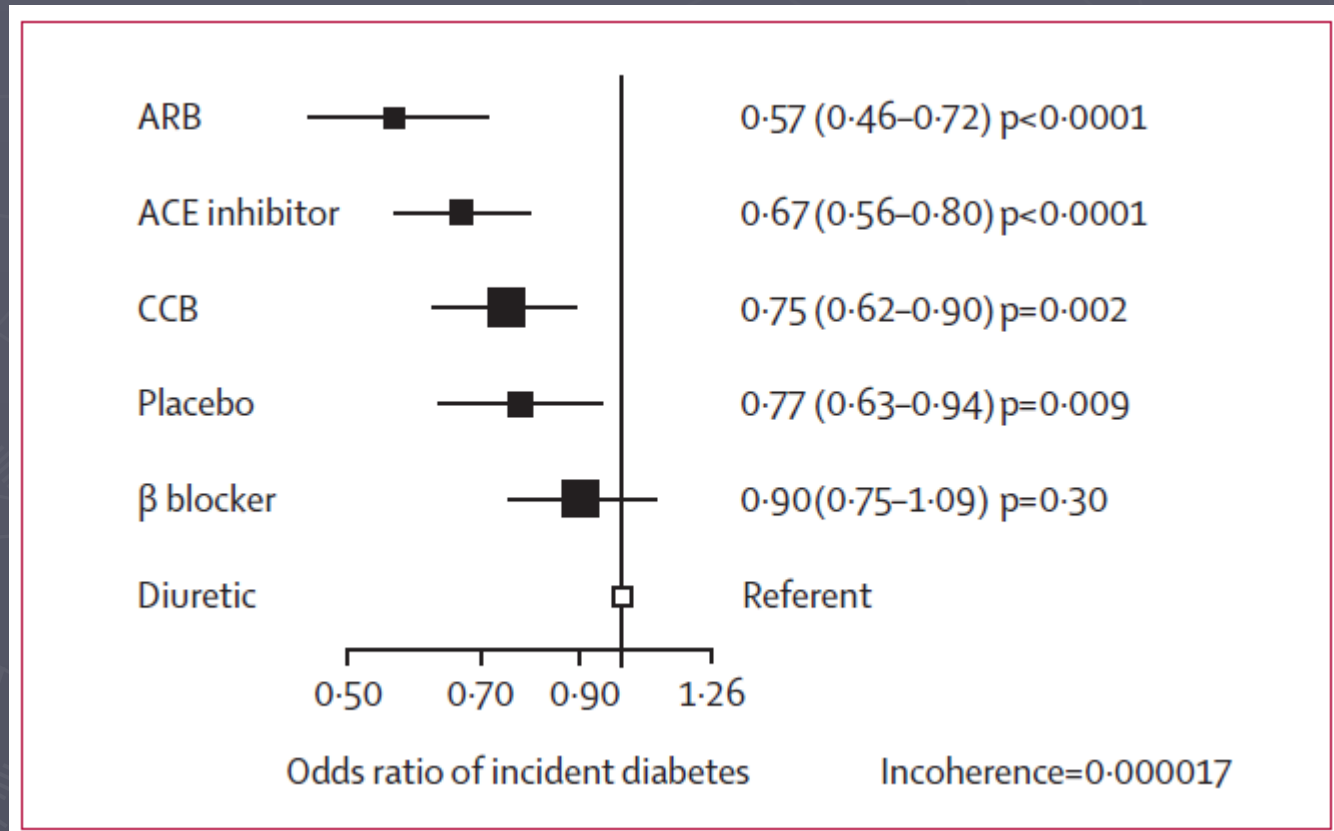
Kostis J et al. Am J Cardiol 2005;95:29-35

СС смъртност в SHER според диабетния статус

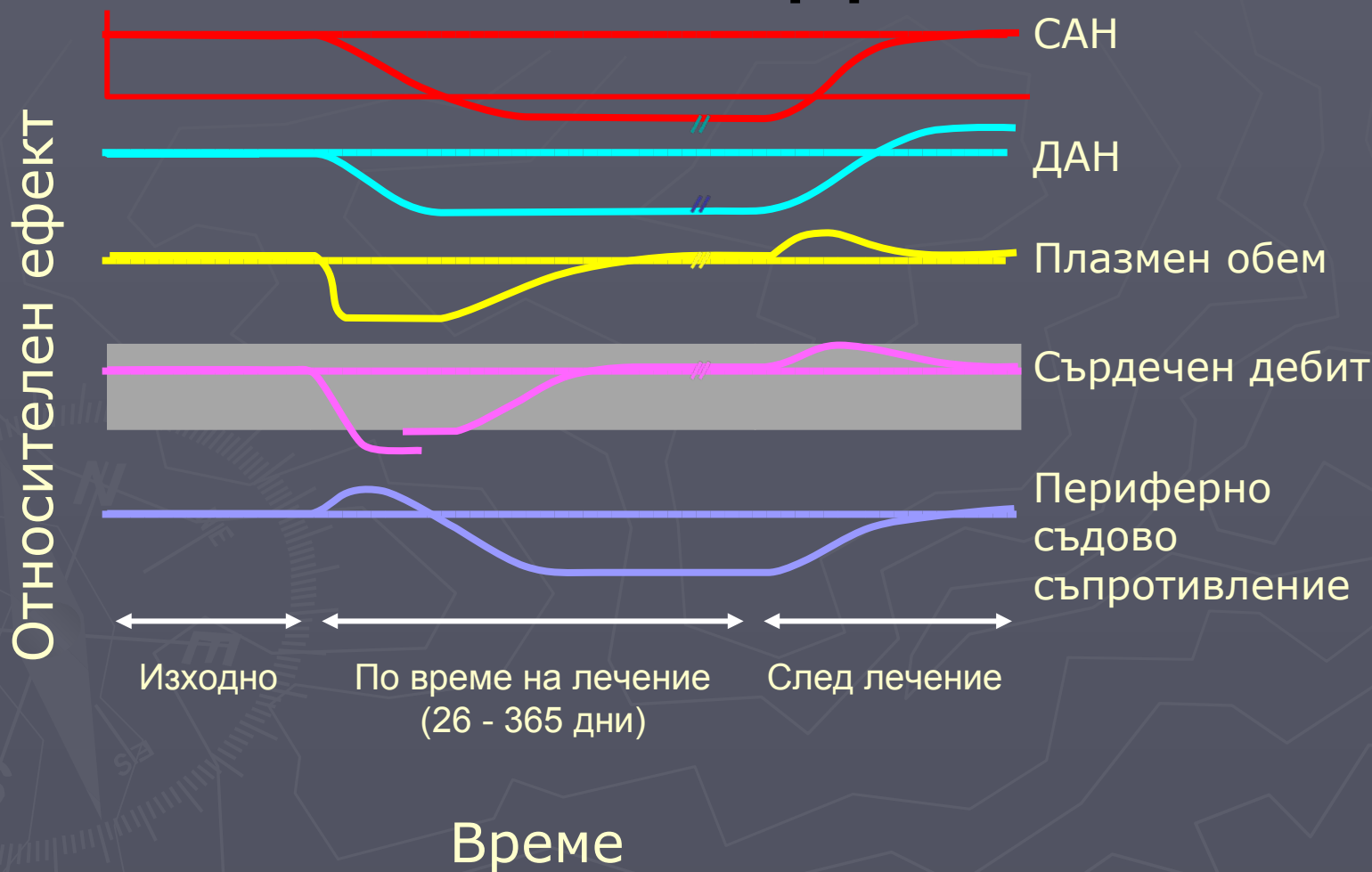


*Сравнение спрямо пациенти без диабет

Честота на възникване на ЗД в проучвания с различни класове АХ лекарствени средства



Хемодинамични ефекти на ТД



Място на ТД в лечението на АХ

- ▶ За ниски дози на ТД (вкл. HCTZ) се приемат тези от 12.5 до 25 мг, а за високи – тези до 50 мг ¹
- ▶ Доказано е, че ↓ и ↑ доза на ТД имат еднакъв ефект по отношение намаляване на смъртност и заболеваемост и той е съпоставим с този, установен за ACE инх. и КА (ALLHAT) ²
- ▶ Следователно концепцията за ↑ доза на ТД трябва да бъде заменена с тази за оптималните дози, при които АХ ефект е достатъчен, а рискът от метаболитни ефекти – нисък²

¹ JNC 7, NIH Publication No. 03 - 5 2 3 3 December 2003

² Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update

Antonio Salvetti and Lorenzo Ghiadoni, J Am Soc Nephrol 17: S25–S29, 2006.

Метаболитни параметри изходно и след 8 седмично лечение

	Baseline	Hydrochlorothiazide (12.5 mg od)	Indapamide (2.5 mg od)
Serum potassium (mmol/l)	4.71 ± 0.10	4.51 ± 0.10	4.26 ± 0.09*
Plasma urea (mmol/l)	5.37 ± 0.31	6.33 ± 0.42	6.39 ± 0.41
Serum creatinine (mmol/l)	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.08 ± 0.00
Plasma magnesium (mmol/l)	0.84 ± 0.02	0.86 ± 0.02	0.82 ± 0.02
Serum total cholesterol (mmol/l)	4.74 ± 0.14	4.78 ± 0.17	4.88 ± 0.17
Serum HDL-cholesterol (mmol/l)	1.13 ± 0.07	1.14 ± 0.08	1.11 ± 0.06
Serum LDL-cholesterol (mmol/l)	2.64 ± 0.14	2.72 ± 0.17	2.74 ± 0.15
Plasma triglycerides (mmol/l)	2.19 ± 0.20	2.06 ± 0.19	2.44 ± 0.25
Fasting plasma glucose (mmol/l)	7.71 ± 0.65	7.65 ± 0.64	8.69 ± 0.81
Plasma HbA _{1c} (%)	7.53 ± 0.42	7.17 ± 0.27	7.76 ± 0.40*
Spot albumin: creatinine ratio (mg/mmol)	2.24 ± 2.90	1.19 ± 0.46	1.38 ± 0.64

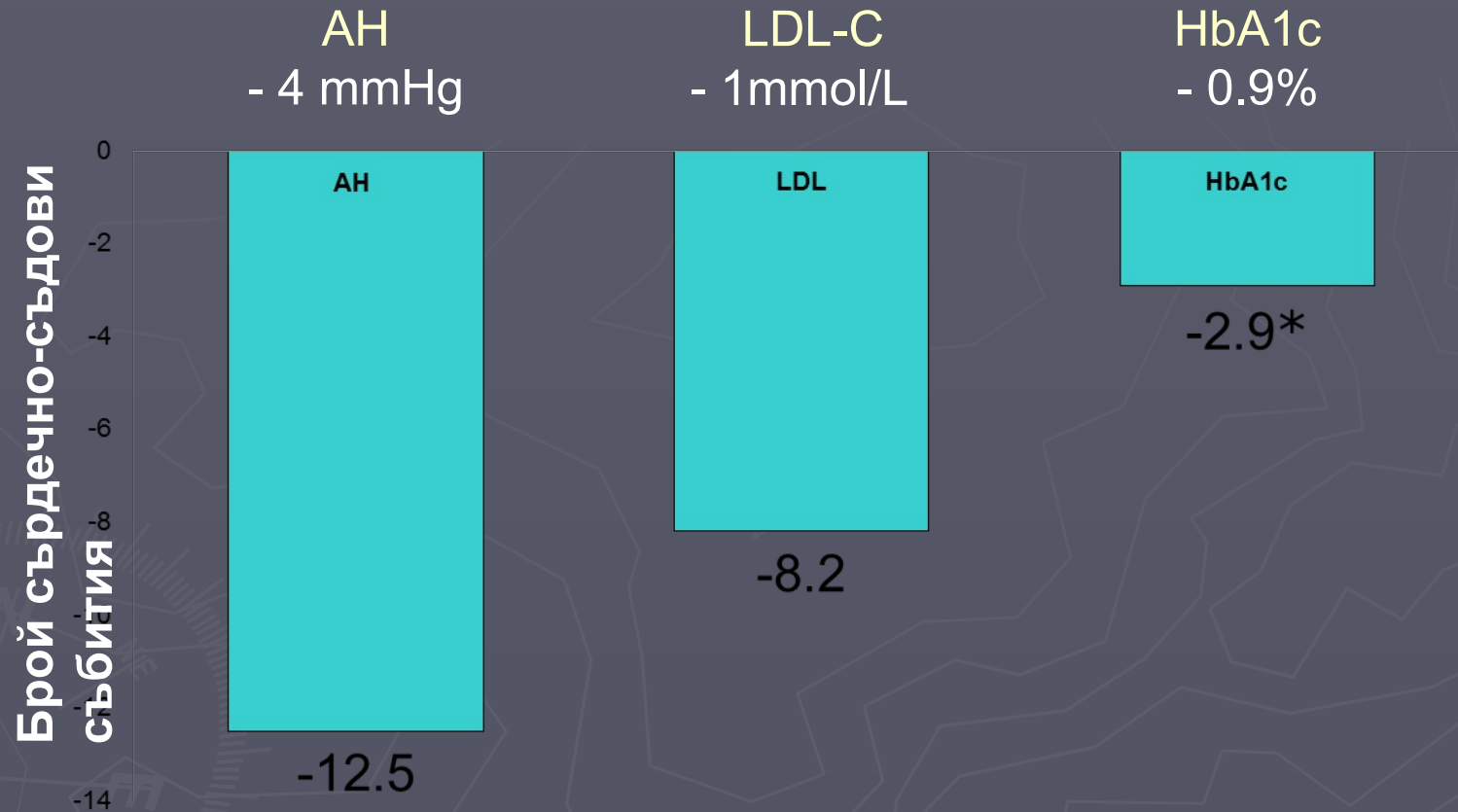
*P < 0.01 for parameter following 8 weeks' hydrochlorothiazide (12.5 mg once daily) vs. 8 weeks' indapamide (2.5 mg once daily).

Заклучение: НСТ 12.5 mg добавен към АСЕ има сходен, а в някои отношения превъзхождащ индапамид 2.5 mg по отношение на метаболитния профил

Неконвенционална (ниска доза) на фиксирана комбинация LODOZ

- **LODOZ съдържа Bisoprolol и Hydrochlorothiazide в субтерапевтични дози Тази фиксирана комбинация стартира през 90-те :**
 - ▶ **Bisoprolol 2.5 mg**
 - ▶ **Hydrochlorothiazide 6.25 mg**
- *Предимства: отлична ефективност, нежелани реакции на ниска доза*
- *Одобрен от FDA като антихипертензивна терапия от първа линия, с нежелани реакции, сравними с тези при плацебо*

Контролът на рисковите фактори води до редукция на честотата на сърдечно-съдовите инциденти при 5 годишно проследяване



*Ефектът от 1 ммол/л намаляване на LDL Хол. или от 4 mmHg понижаване на кръвното налягане (8,2 и 12,5 предотвратени сърдечно-съдови събития съответно) е много по-отчетлив по отношение на СС прогноза от редукцията на гл. Хв с 0.9% при пациентите със ЗДТ2.

Kausik K Ray, at all Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765–72

СС риск при ЗДТ2 и ролята на терапевтичните интервенции

Кога се очаква постигането на целевите нива при различните терапевтични интервенции да доведе до ефект върху дългосрочната сърдечно-съдова прогноза на пациентите със ЗДТ2 ?

- ✓ Антихипертензивна терапия: 2–3 години
- ✓ Терапия на дислипидемията : 2–3 години
- ✓ Превенция на атеротромботични усложнения: 1 година
- ✓ Хипогликемизираща терапия: > 8 години

Проспективни проучвания показващи предимствата на диуретичната терапия при превенция на инсулт

- ▶ **SHER- 1991** (4736 пац. 4.5 год) хлорталидон при систолна хипертония - 36% редуция на риска за инсулт
- ▶ **CAPP- 1999** (10995 пац. 6 г. проследяване) Каптоприл/ тиазиден диуретик , 25% повече инсулти при лекуваните с каптоприл
- ▶ **ALLHAT 2000** (2433 пац. 3.5 год) хлорталидон/доксазозин 19% редуция на инсулти в диуретичното рамо
- ▶ **ALLHAT 2002** лизиноприл/ хлорталидон – 15% рдукция на риска за инсулт при лекуваните с диуретик
- ▶ **PROGRESS** (6105 пац) индапамид/периндоприл /плацебо 28% редуциран риск от инсулт
- ▶ **HYVET** (3845 пац.) индапамид/плацебо 30% редуциран риск от инсулт

Възрастни пациенти

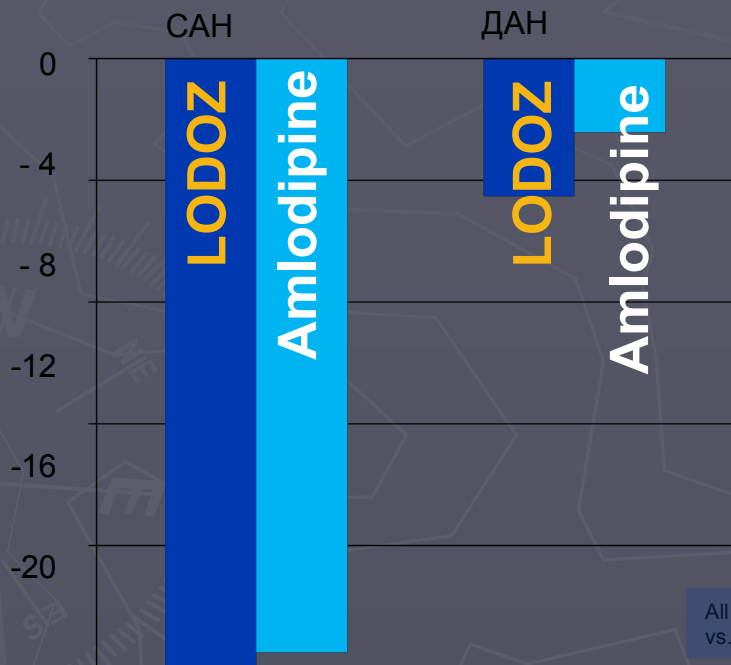


- ▶ При възрастни пациенти лечение се назначава при стойности на САН > 160 mmHg
- ▶ Избора на хипотензивен медикамент не се определя от възрастта. Диуретик , ACE инхибитор, АРБ, КА, ББ могат да бъдат начало на терапия.
- ▶ Комбинацията диуретик- ACE инхибитор е подходяща при пациенти на възраст над 80г

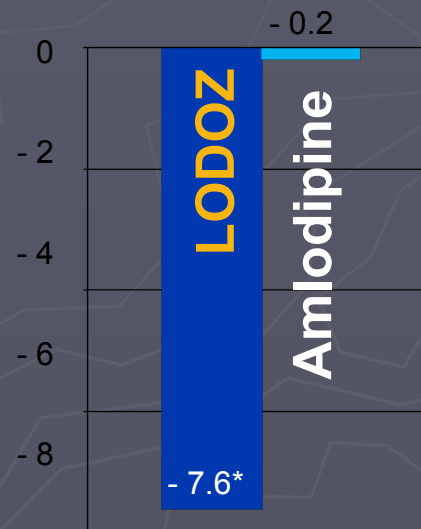
- ▶ Избора на диуретик, като хидрохлоротиазид във фиксирана комбинация в ниска дозировка (Lodoz) е клинично оправдан по отношение на ефективността в контрола на артериалното налягане и сърдечната честота, както и по отношение на метаболитната неутралност (хипокалиемия; диабет и др.) при всички възрастови групи, особено при млади и на средна възраст пациенти.
- ▶ Lodoz е единствената нискодозирана комбинация от бета-блокери и диуретик (6,25 mg) в България за контрол на АН
- ▶ Lodoz е средство на антихипертензивна терапия с профил на безопасност, сравним с плацебо по препоръки на FDA.

LODOZ 2.5/6.25 при пациенти в напреднала възраст със систолна хипертония

Понижение на АН
в легнало положение (mm Hg)



Понижение на СЧ
в легнало положение (уд/мин)

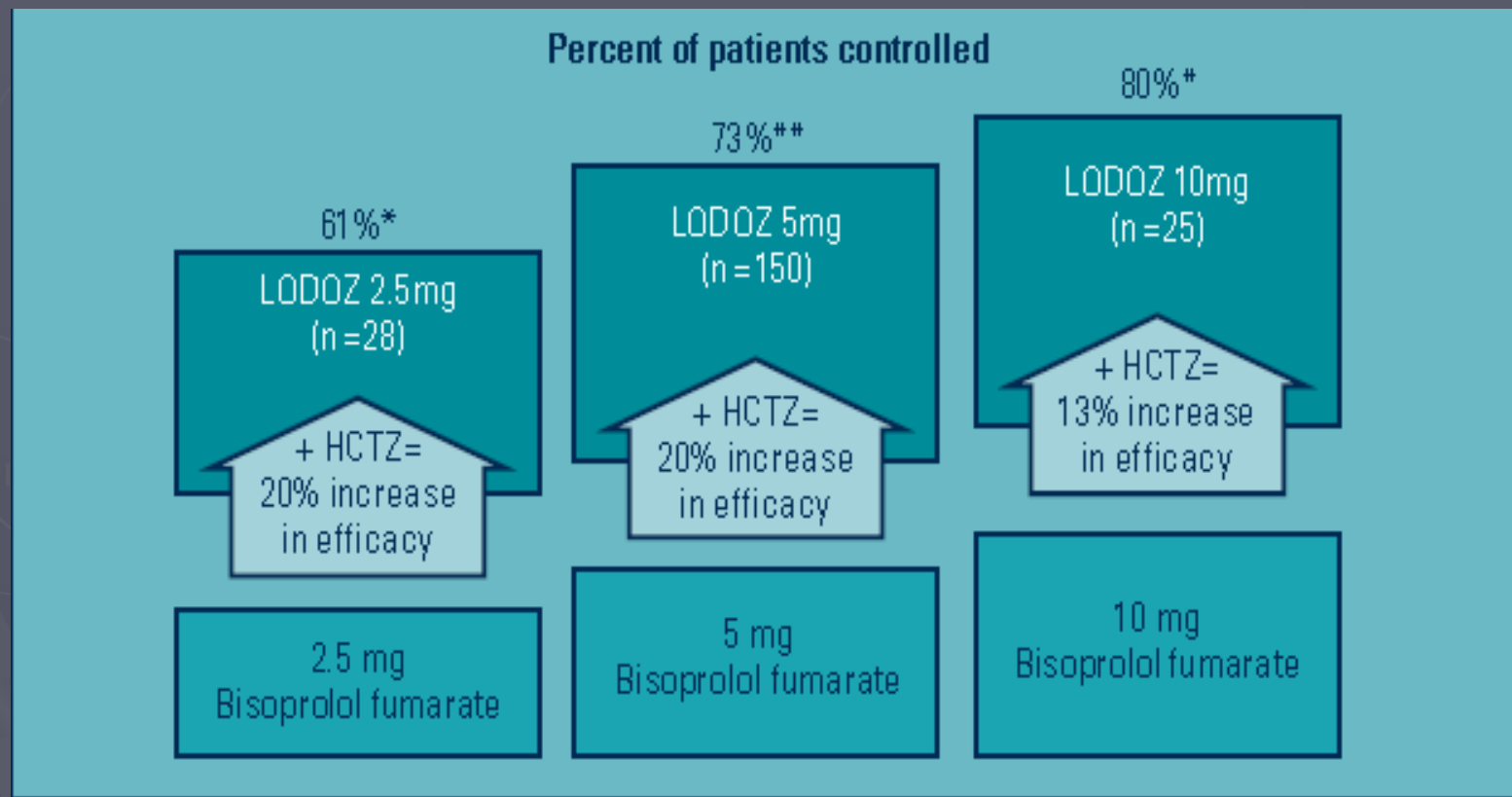


All reductions significant
vs. baseline; $p < 0.001$

* $p < 0.01$ vs. baseline and
 $p < 0.0001$ vs. Amlodipine

BENETOS et al., 2000
Am Heart J.; 140:e14

Адитивен ефект на 6,25 mg HCTZ при увеличаване на терапевтичния отговор към Lodoz



Резултати от US мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 12 седмици; Отговорът към плацебо е 23%

**В последните 100 години
само по време на
инфекциозните пандемии
сърдечно съдовите
заболявания не са били №
1 причина за смъртност**