

# Възходът на сартаните



Д-р Сотир Марчев, Пета МБАЛ - София

Д-р Чавдар Панайотов, г-р Зоя Кунева, УМБАЛ "Александровска"

## ■ САРТАНИТЕ при артериална хипертония

В началото на настоящето хилядолетие бяха публикувани резултатите на проучванията ALLHAT, LIFE и ASCOT, целящи определяне на оптималната терапия на артериалната хипертония. Те отговориха на много въпроси, но поставиха и нови.

Например те отговориха на въпроса, има ли значение кой точно медикамент ще използваме за лечение на артериалната хипертония? Кое е важно - само постигнатият резултат или и средството, с което е постигнат? За щастие тези три проучвания бяха категорични - най-важното е да се понижи артериалното налягане, но използваното средство също има голямо значение.

И в трите проучвания пациентите са така разделени на групи, че изходно всичките групи да имат едно и също артериално налягане. На всяка група се предписват различни антихипертензивни лекарства. Терапията е така провеждана и медикаментите са така дозирани, че всичките групи да постигнат на края едно и също артериално налягане.

Всяка разлика в болестността или смъртността между групите би се дължала на използвания медикамент, а не на постигнатото артериално налягане, защото то е еднакво при всички.

Например в проучването LIFE пациентите (тук с артериална хипертония и левокамерна хипертрофия) са разделени на две групи - едната е на лечение с бета-блокери (атенолол), а другата на ангиотензинов блокери - сартан (лосартан). Дозите са такива, че двете групи да имат постигнатото еднакво артериално налягане.

Въпреки това, пациентите на атенолол получават по-често инсулти, спрямо пациентите на лосартан. Приемачите атенолол, също така

по-често развиват диабет, сравнени с пациентите, при които е блокирана ренин-ангиотензин-рениновата система със сартан. В други проучвания също се доказа, че тази блокада предпазва бъбреците повече отколкото другите антихипертензивни стратегии. Употребата на лосартан води до по-голяма регресия на левокамерната хипертрофия, спрямо употребата на атенолол, при еднакво понижено артериално налягане.

Но тези отговори предизвикаха нови въпроси. Защо различните лекарства, намалявайки еднакво артериалното налягане, променят различно болестността и смъртността? Защо при еднакво понижено артериално налягане е различна честотата на мозъчните инсулти, на появата на захарен диабет, защо е различна прогресията на нефропатията, защо е различна регресията на левокамерната хипертрофия?

Първоначалното обяснение беше, че всички антихипертензивни медикаменти понижават артериалното налягане, но някои от тях правят още нещо - блокират механизмите, чрез които повишеното артериално налягане уврежда органите.

Сега има и по-ново обяснение. Артериалното налягане не е еднакво из цялата сърдечно-съдова система. Различните медикаменти променят тези разлики в наляганята в различни съдови зони по различен начин.

Пациенти, които имат еднакво налягане на предмишницата, могат да имат различни налягания в аортата или в бъбречните глумерули. Например сартаните и ACE-инхибиторите селективно разширяват повече изходящата от глумерула артериол (еферентния съд), защото там са групирани рецепторите за ангиотензин II. Така вътреглумерулното налягане пада и се намалява увреждащият ефект на артериалната хипертония върху бъбреците. Ако един пациент взима нифедипин, а друг - лосартан, и

ако двамата имат еднакво налягане на предмишницата, то този, който приема лосартан има по-ниско налягане в бъбречните глумерули.

Класическите бета-блокери намаляват централното аортно налягане по-малко, отколкото другите антихипертензивни лекарства (поглед "централно аортно" налягане се разбира налягането във възходящата аорта). Атенололът, повлиявайки резистентните кръвоносни съдове, усилва отразяващата се от тях обратна пулсова вълна. Лосартанът обратно, дилатира периферните съдове и "омекотява" отражението на пулсовата вълна в тях. Отразената пулсова вълна при употреба на лосартан е по-бавна и достига обратно до сърцето в диастолата, когато аортната клапа е затворена и така обратната вълна спомага за подържане на добро диастолно налягане и добро пълнене на коронарните съдове на сърцето, понеже техните устия са в аортата преди аортната клапа. Отразената вълна на налягане при употреба на атенолол е по-бърза и се връща до сърцето още в същата систола, когато аортната клапа е все още отворена. През отворената клапа тя навлиза в сърцето, повишава систолното артериално налягане в него и така повишава кислородната консумация на миокарда и води до компресия на субендокардните съдове.

Пулсовата вълна се отразява основно от мястото на разклонение на артериите и от намалението на диаметъра им, което повишава съпротивлението им. Вазодилаторите (ACE-инхибитори, сартани, калциеви антагонисти) отдалечават мястото на отражение от сърцето и така забавят връщането на отразената вълна обратно. Вазоконстрикторите, като класическите бета-блокери, приближават мястото на отражение към сърцето.

Така че, ако един пациент се лекува с бета-блокери, а друг с лосартан, и ако двамата пациента имат еднакво налягане на предмишницата, то



този който приема бета-блокери има по-високо налягане в аортата.

Поради това, че върху сърцето влияе именно интрааортното налягане, пациентът на терапия с бета-блокери ще има в резултат на лечението по-слаба регресия на левокамерната хипертрофия. Поради близостта на мозъка с аортната гъга, болните на терапия с бета-блокери имат по-висока честота на мозъчни инсулти, спрямо пациентите на лечение с лосартан.

Тези резултати, както и заключенията от други проучвания, детронират бета-блокерите - някогашният цар в лечението на артериалната хипертония. Говоря за бета-блокерите при хипертония, не говоря за бета-блокерите при ИБС. Проблемът се усложнява от това, че всеки бета-блокери е различен и тези лоши резултати, получени с класическите бета-блокери (атенолол, пропранолол, метопролол), може да не важат за новите бета-блокери с вазодилативен ефект. При хипертония на пациенти с прекаран миокарден инфаркт, мастно разтворимите бета-блокери остават средство на избор.

Според някои автори вазодилататорният ефект на сартаните се дължи на повишаване нивото на азотния окис чрез рецептори, различни от ангиотензиновия. Поради това в настоящата статия се използва терминът сартани, а не блокери на ангиотензиновия рецептор.

Намаляването на честотата на поява на захарен диабет при терапия с лосартан, спрямо атенолол, изглежда е по друг механизъм. Вероятно, панкреасът има собствена вътреорганна ангиотензинова система, чието активиране участва в увредата на панкреаса при развитието на диабет. Нейното блокиране с АСЕ-инхибитори или сартани намалява честотата на новопоявил се диабет.

В обобщение, лосартанът при артериална хипертония намалява честотата на мозъчните инсулти, води до по-значима регресия на левокамерната хипертрофия, забавя прогресията на хипертензивната нефропатия и намалява появата на захарен диабет повече от някои други антихипертензивни лекарства при еднакво понижаване на артериалното налягане. Появата на генерични търговски форми (Lorista на KRKA, Rasoltan на Actavis и други) понижава цената му и

позволява на повече пациенти да се възползват от предимствата му.

Проучването LIFE доказва предимствата на сартаните пред класическите бета-блокери за лечение на изолирана артериална хипертония. Поинтересно е сравнението между сартаните и АСЕ-инхибиторите. Някога сартаните бяха скъпи. Днес генеричните сартани у нас са по-евтини от повечето АСЕ-инхибитори. Сега старият въпрос има нова формулировка: "Трябва ли на пациента да му изписваме скъп АСЕ-инхибитор вместо евтин сартан?" Отговорът е, че е разумно всяка група лекарства да я използваме в групата пациенти за която е най-доказана. Например според Американската диабетна асоциация (ADA) за профилактика на диабетна нефропатия при диабет тип 1 се предпочитат АСЕ-инхибиторите, защото основните проучвания в тази група болни са проведени с тях. Докато за профилактика на диабетна нефропатия при диабет тип 2 се предпочитат сартани, защото основните проучвания в тази група болни са проведени с тях.

При болните с алергии към различни антигени също се предпочитат сартаните, защото те не повишават нивото на кинините, за разлика от АСЕ-инхибиторите.

Лосартанът, за разлика от останалите сартани, понижава пикочната киселина. Това е единственият известен ни антихипертензивен медикамент с урикозурично действие. Спадането на цената му в България го прави най-продавания сартан у нас.

Валсартанът (Diovan на Novartis) е единственият сартан, който блокира необратимо ангиотензиновия рецептор (останалите сартани го блокират обратимо). Той е и най-селективен към AT1-рецептора. Валсартанът е и най-продаваният сартан в света (особено на японския пазар, където цената няма значение).

Въпреки всички тези добри гуми за сартаните, все пак не бива да забравяме, че при неусложнена хипертония средство на избор си остават тиазидните диуретици и техните аналози. Сартаните и АСЕ-инхибиторите идват на второ място след тях. Калциевите антагонисти са на трето.

## ■ САРТАНИТЕ при сърдечна недостатъчност

През 2005 г. бяха актуализирани както европейските, така и американските препоръки за лечение на хроничната сърдечна недостатъчност. Една от промените беше, че вече се препоръчва, когато пациентът продължава да има оплаквания въпреки терапия, включваща АСЕ-инхибитор, да се добави към него и сартан. Това подобрява състоянието на болния и разрежда хоспитализациите. При добавяне на кангесартан (в момента не е наличен на българския пазар) към пълна терапия, включваща изходно и АСЕ-инхибитор, е отчетено и намаляване на смъртността.

В миналото имаше опасения да се добавя сартан при употреба на бета-блокери за лечение на сърдечна недостатъчност. Днес тези опасения са напълно разсеяни.

Поради всички тези аргументи, можем да сме сигурни, че употребата на сартани у нас ще нараства. Да се надяваме, че махалото няма да отиде в групата крайност и те да започнат да се изписват, дори когато не са индицирани.

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Сотир Марчев, www.4xm.com  
1233 София, бул. Столетов 67А  
Пета МБАЛ - София

### КНИГОПИС:

1. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21:1011-1053.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC VII Report). JAMA. 21 May 2003; 289:2560-2572.
3. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: International Society of Hypertension (WHO-ISH) Mild Hypertension Committee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens. 1999; 17:151-183.
4. ALLHAT Research Group. JAMA. 2002; 288:2981-2997.
5. Dahl B. et al. LIFE Study. Lancet. 2002; 359:995-1003.
6. ACC/AHA 2005 Guideline Update for CHF. Circulation 2005.
7. ESC Guideline update for CHF. European Heart Journal 2005.