

ТРАДИЦИОННЫЕ ОСНОВЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

А.Т. КИРИЧЕК

Харьковский государственный медицинский университет

Изложены современные принципы лечения артериальной гипертонии. Описаны фармакологические группы традиционных антигипертензивных средств и особенности их применения с указанием новейших лекарственных препаратов.

В структуре современной патологии человека гипертоническая болезнь (ГБ) продолжает занимать видное место среди сердечно-сосудистых заболеваний как в виде самостоятельной (первичной) формы, так и в виде тяжелого осложнения (вторичная), сопутствуя нарушениям деятельности сердца, почек, эндокринной системы, течения беременности и т.д. За последние 5 лет частота артериальной гипертонии (АГ) возросла до 68%, что требует постоянной оптимизации ее лечения и разработки рациональных принципов использования с этой целью антигипертензивных средств.

В настоящее время установлено, что прогноз при АГ зависит не только от уровня АД и его стабильности, но и от наличия факторов риска, степени вовлечения в процесс органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний. Это послужило основанием ввести в современные классификации АГ вместо стадий болезни стратификацию в зависимости от степени риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого [1].

Главной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. При низком и среднем уровне риска медикаментозной терапии может предшествовать немедикаментозная программа снижения АД на протяжении от 3 до 12 мес, которая включает нормализацию массы тела за счет ограничения потребления жиров животного происхождения, повышение физической активности, ограничение приема алкоголя, отказ от курения, уменьшение в составе пищи различных солей. При высоком и очень высоком риске медикаментозная терапия является обязательной, безотлагательной и целенаправленной под контролем снижения АД в целом ниже 140/90 мм рт. ст. У больных с различной ассоциированной патологией целевой уровень АД должен быть соответственно более низким. Достижение целевого уровня АД является существенным моментом в новых стандартах лечения АД.

В соответствии с этим современные принципы медикаментозной терапии АГ состоят в следующем.

Определяющим критерием для назначения медикаментозного лечения является не только степень повышения АД, но и принадлежность больного к группе риска.

Индивидуальный выбор препаратов проводится с учетом преимуществ и недостатков отдельных фармакологических групп антигипертензивных средств (их фармакодинамики) и тяжести течения АГ: не-

осложненной или осложненной сопутствующими заболеваниями. Индивидуально подобранный антигипертензивный препарат должен не только снижать АД, но и по возможности улучшать или не нарушать течение сопутствующего заболевания.

Лечение начинают с минимальных доз одного препарата. Увеличение дозы или добавление второго препарата возможно при недостаточной эффективности терапии.

Для длительного лечения допускается преимущественное использование ретардных форм с 24-часовым эффектом при однократном приеме в сутки.

Для достижения максимального гипотензивного действия и минимизации побочных эффектов препаратов допускается использование их оптимальных комбинаций.

Лечение индивидуально подобранным препаратом или их комбинацией должно быть постоянным. Курсовое, прерывистое лечение АГ недопустимо.

Изменению терапии должен предшествовать тщательный анализ причин ее недостаточной эффективности, которые могут быть исключены назначением нового лечения. К нему переходят постепенно путем последовательной замены одного из применяемых предшествующих средств лечения.

При стабилизации АД (контроль в течение одного года) можно попытаться уменьшить дозы и количество препаратов. Переходить на более низкую ступень лечения следует постепенно, подкрепляя этот переход немедикаментозной программой лечения.

Постоянными компонентами комплексной терапии ГБ являются антитромбоцитарные и противосклеротические средства.

Основные фармакологические группы антигипертензивных препаратов и рейтинговая оценка их эффективности остаются прежними, однако последовательность их использования определяется еще и степенью риска ГБ, т.е. уровнем АД и наличием сопутствующих заболеваний. В случаях неосложненной АГ при отсутствии установленных показаний для назначения других гипотензивных препаратов предпочтение следует отдавать диуретикам и α -адреноблокаторам. При наличии установленных показаний в качестве препаратов выбора могут использоваться также блокаторы Ca^{2+} -каналов, ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-II-рецепторов. Препараты нейротропного действия (центрального и периферического) и вазодилаторы миотропного действия в связи с наличием многочисленных эффективных и хорошо переносимых средств исполь-

зуются в настоящее время крайне редко в качестве резервных.

Основными группами препаратов для лечения ГБ являются диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы Ca^{2+} -каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ-П-рецепторов, α -1-адреноблокаторы, препараты центрального действия, симпатолитики, вазодилататоры, ганглиоблокаторы.

Диуретики (гидрохлортиазид, фуросемид, спиронолактон) — одна из наиболее эффективных групп гипотензивных средств, отличающаяся умеренной стоимостью, хорошей переносимостью и доказанным положительным прогностическим влиянием на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженное влияние на АД эти препараты оказывают за счет уменьшения объема циркулирующей крови и снижения ОПСС, вызванного потерей натрия, уже в низких дозах, в большинстве случаев не вызывающих осложнений — гипокалиемии, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, снижения сексуальной функции. В связи с этим оптимальной дозой для тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков является минимально эффективная доза: 12,5–25 мг. Диуретики рекомендуют в первую очередь пожилым больным, лицам с изолированной систолической АГ, при наличии сопутствующей сердечной недостаточности. Через 3–4 нед после начала лечения желательно контролировать содержание калия в сыворотке крови. Противопоказанием для тиазидовых диуретиков является подагра. Препараты мочегонного действия можно широко комбинировать с другими антигипертензивными средствами, тем более что в очень низких дозах они потенцируют их эффективность, не вызывая нежелательных метаболических эффектов.

Новым тиазидоподобным препаратом является индапамид (арифон), отличающийся пролонгированным действием и меньшим отрицательным влиянием на течение диабета; среди петлевых — аналог фуросемида буметанид, при применении которого в терапевтической дозе возможна миалгия; комбинированные препараты триамтезид (гидрохлортиазид + триамтерен) и фурезис композитум (фуросемид + триамтерен).

β -адреноблокаторы (анаприлин, окспренолол, атенолол, ацебутанол, метопролол, пиндолол, надолол, талинолол и др.) — большая группа препаратов, блокирующих β -адренорецепторы и в основном сопоставимых по эффективности. Однако между ними есть и существенные различия, зависящие от избирательности действия на разные подтипы β -рецепторов (1 и 2), наличия или отсутствия у них внутренней симпатомиметической активности, периферического вазодилатирующего действия, водорастворимости и липофильности и т.п. Их необходимо учитывать при выборе препаратов для лечения в соответствии с конкретным показанием. АГ является показанием для всех β -адреноблокаторов, которые оказывают антигипертензивный эффект опосредованно, влияя в первую очередь на работу сердца, уменьшая сердечный выброс, снижая чувствительность барорецепторов и блокируя периферические адренорецепторы. Некоторые препараты этой группы подавляют активность ренина плазмы. Эффект проявляется от средних терапевти-

ческих доз. Их комбинируют с диуретиками, если АД не нормализуется от применения каждого препарата в отдельности. α -адреноблокаторы уменьшают, но не исключают риск гипокалиемии при использовании диуретиков.

К числу новых α -адреноблокаторов, показанных при АГ, относятся бетаксолол (локрен), карведилол (дилатренд, кредекс), небиволол (небилет) и комбинированные препараты атегексал композитум, теноретик (атенолол + хлорталидон), вискалдикс (пиндолол + клопамид), логимакс (фелодипин + метопролола сукцинат). Последний отличается пролонгированным действием. Бревиблок (эсмолол) в виде внутривенных инфузий предназначен для кратковременного лечения состояний, требующих неотложной помощи, в том числе гипертонического криза, и АГ в послеоперационный период.

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, нифедипин и др.), препятствуют перемещению ионов кальция по кальциевым каналам L-типа через клеточные мембраны. Это приводит к уменьшению сократимости миокарда, подавлению образования и проведения сердечных импульсов, снижению тонуса мозговых, коронарных и периферических сосудов. Препараты этой группы различаются не только по химическому строению (производные фенилалкиламина, дигидропиридина, бензотиазепина и др.), но и по степени угнетения медленного тока ионов кальция, по охвату заблокированных кальциевых каналов и по специфичности влияния на трансмембранный ток ионов кальция. Поэтому возникает разница в степени выраженности фармакологических и терапевтических эффектов, что определяет преимущественное использование верапамила при нарушениях ритма сердца, дилтиазема — при стенокардии, нифедипина и его производных — при АГ, нимодипина — при спазме сосудов головного мозга. Нифедипин вообще не обладает антиаритмической активностью, у дилтиазема менее выражен отрицательный инотропный эффект, исрадипин и лацидипин используются только для лечения АГ.

Наиболее частые побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов — усугубление сердечной недостаточности и запоры (верапамил), брадикардия (дилтиазем), расширение сосудов лица и кожи, отек лодыжек (производные дигидропиридина). Препараты не рекомендуется сочетать с α -адреноблокаторами из-за риска развития сердечной слабости, предпочтительно использование их в ретардных формах с пролонгированным действием.

Современными пролонгированными формами антагонистов кальция являются лекоптин, финоптин, фламон (верапамила), дильцем, кардил, этизем, дилтиазем никомед, тиакем (дилтиазема), зенусин, кордафлекс, кордипин ретард, коринфар ретард, нифегексал, нифекард ХЛ, фенамон (нифедипина). Только для лечения АГ применяются исрадипин (ломир), лацидипин (лаципил), фелодипин (плендил).

Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) угнетают гуморальную регуляцию тонуса сосудов путем подавления активности ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл и др.)

и блокады ангиотензиновых рецепторов (лозартан, вальсартан и др.). Основной апробированный эффект — антигипертензивный. Все остальные — кардиотонический, антиангинальный при стенокардии, почечной недостаточности, в том числе диабетической нефропатии, — обусловлены снижением системного АД. Несмотря на высокую оценку терапевтической эффективности ИРАС [2], применять их следует с особой осторожностью у пациентов, придерживающихся бессолевой диеты и получающих диуретики, особенно калийсберегающие, при лечении нестероидными противовоспалительными средствами, при распространенном атеросклерозе, при коллагенозах (опасность агранулоцитоза), при наследственном ангионевротическом синдроме, даже при кормлении грудью, при недиагностируемом стенозе почечных артерий. В связи с этим некоторые готовые комбинированные препараты — ИРАС с тиазидовыми диуретиками, с калийсберегающими диуретиками, с блокаторами кальциевых каналов — не всегда оправданы. Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами увеличивает риск нарушения функции почек. Комбинированные препараты можно назначать только тем больным, у которых отмечался стабильный антигипертензивный эффект при раздельном применении компонентов в тех же соотношениях.

Среди новых препаратов этой группы уже находят применение квинаприл (аккупро), моэксиприл (моэкс), фозиноприл (моноприл), цилазаприл (инхибейс, прилазид); из комбинированных препаратов — капозид (каптоприл + гидрохлортиазид), нолипрел (периндоприл + индапамид), ко-ренитек (эналаприл + гидрохлортиазид).

Фармакологические свойства антагонистов (блокаторов) ангиотензиновых рецепторов во многом сходны с ингибиторами АПФ. Отличаются они только тем, что не угнетают расщепления брадикинина и других кининов и потому не вызывают упорного сухого кашля, который часто наблюдается при лечении ингибиторами АПФ. Их можно использовать в тех случаях, когда из-за кашля приходится прекращать лечение ингибиторами АПФ. А в остальном их показания ограничиваются только АГ.

Номенклатура блокаторов ангиотензиновых рецепторов в настоящее время расширена за счет препаратов, которые лишь недавно внедрены в клиническую практику: ирбесартан (апривель), кандесартан (атаканд), телмисартан (микардис, прайтор), эпросартан (теветен). Есть и комбинированные препараты: ко-диаван (вальсартан + гидрохлортиазид), гизаар (лозартан калия + гидрохлортиазид).

Альфа-адреноблокаторы в современной терапии АГ представлены селективными α_1 -адреноблокаторами празозином, доксазозином и terazозином. Их вазодилатирующий эффект не сопровождается тахикардией, но после приема первой дозы или при быстром увеличении дозы может возникнуть резкое снижение АД, особенно при перемене положения тела (ортостатический коллапс). Поэтому первая доза должна быть 0,5 мг/сут (празозин) — 1 мг/сут (доксазозин) при максимальной дозе 16–20 мг/сут,

и увеличивать ее надо постепенно (1–2–4 мг/сут) на протяжении 7–14 дней; принимать препарат лучше в положении лежа перед сном или лежать 30–90 мин после приема.

При лечении АГ α_1 -адреноблокаторы могут быть использованы в комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами. В последнее время они применяются для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Осложнения, кроме ортостатической гипотензии, могут проявиться диспептическими явлениями, кровоточивостью, гепатотоксичностью и учащенным мочеиспусканием.

Число препаратов этой группы увеличено пока только за счет препаратов-синонимов: польпрессин (Польша) — празозин, кардура (Германия), тонокардин (Хорватия) — доксазозин, корнам (Словения), сетегис (Венгрия), хайтрин (Великобритания) — terazозин.

Препараты центрального действия (клофелин, метилдофа) пополнились новым средством — агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином. Указанные рецепторы (J_1 , J_2 , J_3) локализованы в головном мозге и в почках, непосредственно участвующих в регуляции АД, не реагируют на катехоламины, а возбуждаются химическими соединениями, близкими по структуре к имидазолину. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках — уменьшение активности Na/H насоса и замедление обратного всасывания солей и воды. Сочетание антигипертензивного и диуретического эффектов обеспечивает адекватное и долгосрочное влияние на АД. Кроме того, эти препараты улучшают инсулинорезистентность тканей, эндотелиальную функцию сосудов, фибринолитическую активность крови, а также обладают большим антиатерогенным потенциалом [3]. Все эти эффекты направлены на предупреждение сердечно-сосудистых осложнений, возможных при АГ. Препараты данной группы могут назначаться при наличии противопоказаний для других антигипертензивных средств.

Особенностью клинического применения моксонидина является избегание резкой отмены, назначения больным при выполнении работы, требующей концентрации внимания и быстроты реакций, при центральной психической (депрессии) и нервно-судорожной (эпилепсия, паркинсонизм) патологии, снижения дозы при глаукоме, болезнях печени и почек.

Новыми препаратами этой группы являются рилменидин (альбарел) и препараты-синонимы моксонидина цинт (Испания), физиотенз (Германия).

Вазодилататоры (апрессин, натрия нитропруссид) и сейчас считаются эффективными антигипертензивными препаратами, но используются нешироко: аппрессин (гидралазин) только как вспомогательное средство в сочетании с α -адреноблокаторами и диуретиками, но под контролем интенсивности снижения АД; нитропруссид натрия — при сочетании АГ с сердечной недостаточностью и при гипертоническом кризе для парентерального введения.

Ганглиоблокаторы (пентамин, бензогексоний, гироний) назначаются ограниченно, главным образом для купирования гипертензивных кризов, при отеке легких на фоне повышенного АД под контролем гипотензии, в том числе и ортостатической.

Симпатолитики (резерпин, октадин) в настоящее время используются практически только в готовых комбинированных формах: адельфан-эзидрекс (резерпин + дигидралазина сульфат + гидрохлортиазид),

трирезид К (резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид + калия хлорид) и др.

Таким образом, на современном этапе новые критерии эффективности и наличие новых препаратов среди известных фармакологических групп с антигипертензивным действием позволяют обеспечить оптимизацию лечения больных ГБ, а учет фармакодинамических особенностей применяемых средств — его безопасность и долговременность.

Л и т е р а т у р а

1. Средства для лечения артериальной гипертензии // Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы.— М., 2002.— С. 185–257.
2. *Мареев В.Ю.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний:

блестящее прошлое и интригующее будущее // Там же.— С. 153–163.

3. *Небиеридзе Д.В.* Симпатолитики нового поколения: перспективы контроля артериальной гипертензии // Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней.— М., 2004.— С. 89–96.

Поступила 06.04.2005

TRADITIONAL BASIS AND NEW CAPABILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR ARTERIAL HYPERTENSION

L.T. Kirichek

S u m m a r y

Modern principles of treatment for arterial hypertension are featured. Pharmacological groups of traditional anti-hypertensive remedies and the peculiarities of their administration as well as the newest drugs are described.