

О.Д. ОСТРОУМОВА, д.м.н. профессор, И.И. КОПЧЕНОВ, к.м.н.,
кафедра факультетской терапии и профболезней МГСМУ им. А.И. Евдокимова

ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В статье представлены современные подходы к дифференцированному выбору антигипертензивных препаратов. Описаны преимущества и ограничения основных 5 классов антигипертензивных медикаментов. Приводятся данные о выборе препарата внутри класса с учетом конкретных клинических ситуаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, фозиноприл, лизиноприл, амлодипин, лозартан, индапамид

Основная цель лечения больных артериальной гипертензией (АГ) заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [1]. Для реализации этой задачи требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия,

■ В настоящее время для лечения АГ используют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ₁-рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ) и диуретики.

гипергликемия, ожирение), профилактика, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ), а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарный диабет и др.).

Целевым уровнем АД считается показатель, не превышающий 140/90 мм рт. ст. При хорошей переносимости назначенной терапии рекомендуется снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо поддерживать АД на уровне 140/90 мм рт. ст. и ниже в течение 4 недель [1]. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст.

В настоящее время для лечения АГ используют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы АТ₁-рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ) и диуретики [1]. В качестве дополнительных препаратов в комбинированной терапии могут использоваться альфа-адреноблокаторы (ААБ), агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [1].

На выбор препарата оказывает влияние целый ряд факторов, наиболее важными из которых являются [1]:

- наличие у больного других факторов риска;
- ПОМ;
- ассоциированные клинические состояния (АКС), поражения почек, метаболический синдром (МС), сахарный диабет;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП различных классов;
- индивидуальная непереносимость ЛС в анамнезе;

■ вероятность лекарственного взаимодействия с препаратами, назначенными пациенту по поводам других заболеваний;

■ социально-экономические факторы, в т. ч. стоимость лечения.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить его эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (рис. 1 и 2). Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований, ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в снижении АД, так и в уменьшении риска ССО и смерти от них. Более значимым фактором снижения риска ССО на фоне антигипертензивной терапии имеет величина, на

которую снижается АД, поэтому невозможно точно предсказать, какой из АГП окажется максимально эффективным у данного пациента. У любого из представителей основных классов АГП существуют свои плюсы и минусы (рис. 1 и 2), поэтому универсальное ранжирование АГП не представляется необходимым. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия АГП различных классов, выявленные в ходе рандомизированных исследований [1]. Таким образом, выбор того или иного АГП, особенно на старте лечения, должен основываться на результатах крупных клинических исследований, в которых доказана высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации [1].

Рисунок 1. Преимущественные показания к назначению различных групп АГП

ИАПФ	БРА	β-блокаторы	АК дигидропиридиновые
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ХСН ✓ Дисфункция ЛЖ ✓ ИБС ✓ Диабетическая нефропатия ✓ Недиабетическая нефропатия ✓ ГЛЖ ✓ Атеросклероз сонных артерий ✓ Протеинурия/МАУ ✓ Мерцательная аритмия ✓ СД ✓ МС 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ХСН ✓ Перенесенный ИМ ✓ Диабетическая нефропатия ✓ Протеинурия/МАУ ✓ ГЛЖ ✓ Мерцательная аритмия ✓ СД ✓ МС ✓ Пожилые ✓ Кашель при приеме ИАПФ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ИБС ✓ Перенесенный ИМ ✓ ХСН ✓ Тахикардии ✓ Глаукома ✓ Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Пожилые ✓ ИСАГ ✓ ИБС ✓ ГЛЖ ✓ Атеросклероз сонных и коронарных артерий ✓ Беременность
АК верапамил/дилтиазем <ul style="list-style-type: none"> ✓ ИБС ✓ Атеросклероз сонных артерий ✓ Суправентрикулярные тахикардии 	Диуретики тиазидные <ul style="list-style-type: none"> ✓ Пожилые ✓ ИСАГ ✓ ХСН 	Диуретики (антагонисты альдостерона) <ul style="list-style-type: none"> ✓ ХСН ✓ Перенесенный ИМ 	Диуретики петлевые <ul style="list-style-type: none"> ✓ Конечная стадия ХПН ✓ ХСН

Рисунок 2. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению АГП

	Абсолютные	Относительные
Диуретики тиазидные	Подагра	МС, НТГ, беременность
β-блокаторы	AV-блокада 2–3-й степени, БА	Заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые		Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	AV-блокада 2–3-й степени, ХСН	
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз ПА, ангионевротический отек	
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз ПА	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Гиперкалиемия	

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Согласно данным российских фармакоэпидемиологических исследований, ИАПФ являются самым назначаемым классом препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. АГ, что обусловлено важной ролью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе этих состояний [1].

■ *Терапия ИАПФ приводит к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), в т. ч. фиброзного компонента, значимому снижению уровня микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращает ухудшение функции почек.*

В зависимости от химической структуры активной части молекулы, связывающейся с АПФ, препараты этого класса разделяют на 3 группы [2]:

- ингибиторы АПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);
- ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);
- ингибиторы АПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

На эффективность терапии оказывают значительное влияние такие параметры фармакокинетики ингибиторов АПФ, как биодоступность, биотрансформация (является ли препарат активным веществом или пролекарством, которое превращается в организме в активные метаболиты), пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ. Исходя из этого, ингибиторы АПФ разделяют на 2 группы соответственно их фармакокинетическим свойствам:

- активные вещества (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства: предшественники ингибиторов АПФ (фозиноприл, все карбоксил-содержащие препараты, за исключением лизиноприла). Пролекар-

ства превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и в печени (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Действие препаратов этой группы реализуется медленнее, а эффект длится дольше. При нарушении функции печени (циррозы печени, тяжелые гепатиты и т. п.) эффективность их снижается, что требует коррекции дозы [2].

Среди ЛС этой группы особое место занимает фозиноприл. Особенностью препарата является двойной сбалансированный путь выведения – через печень и через почки (в соотношении примерно 50:50). Это означает, что у пациентов с нарушением функции печени данный фозиноприл будет выводиться через почки, а у больных с нарушением функции почек – через печень (ЖКТ) [2]. В клинической практике это обеспечивает преимущество препарата, которое выражается в отсутствии необходимости коррекции дозы у пациентов с сопутствующей почечной или печеночной недостаточностью [2].

Ингибиторы АПФ доказали свою эффективность в снижении скорости прогрессирования ПОМ и уменьшении степени патологических изменений. Терапия ИАПФ приводит к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), в т. ч. фиброзного компонента, значимому снижению уровня микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращает ухудшение функции почек [1]. Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ отмечено у пациентов с повышенной активностью РААС [1, 2]. Помимо этого, ИАПФ замедляют деградацию брадикинина, что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивную эффективность, а с другой – способствует развитию таких характерных побочных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Как известно, у пациентов с сахарным диабетом АГ многократно повышает риск развития как макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт), так и микрососудистых (ангиопатия, ретинопатия, нефропатия) осложнений. Было обнаружено, что ингибиторы АПФ обладают дополнительными преимуществами для этой группы больных по сравнению с

другими классами антигипертензивных препаратов: они в большей степени снижают риск всех осложнений и тормозят развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), т. е. оказывают нефропротективное действие [1]. Применение ингибиторов АПФ достоверно замедляет наступление «почечной смерти» (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД [3]. Именно поэтому они показаны всем больным с сочетанием СД и АГ, а также пациентам с АГ и микроальбуминурией без СД [1].

Надежным клиническим маркером повышенного риска осложнений, как сердечно-сосудистых, так и почечных, у больных АГ, особенно в сочетании с СД, является микроальбуминурия [1]. По степени уменьшения микроальбуминурии в процессе лечения можно судить о снижении риска развития осложнений. Эффективность ингибиторов АПФ у пациентов с микроальбуминурией обусловлена тем, что ангиотензин II играет ключевую роль в развитии органных поражений при АГ, особенно нефропатии и хронической почечной недостаточности. Ангиотензин II стимулирует активность симпатической нервной системы, что влечет за собой увеличение продукции ангиотензина II почками, активацию РААС, запуск каскада нейрогуморальных и структурно-функциональных изменений, которые приводят к развитию протеинурии, клеточной пролиферации, аккумуляции матрикса и в конечном итоге – формированию гломерулосклероза [3].

Установлено, что ингибитор АПФ лизиноприл снижает уровень микроальбуминурии на 48% [4]. Кроме того, у больных с АГ и СД лизиноприл оказывает ряд дополнительных положительных эффектов на углеводный обмен, в частности, снижает уровень гликозилированного гемоглобина, повышает чувствительность тканей к инсулину [5].

Интересны результаты исследования, изучавшего влияние другого ингибитора АПФ – фозиноприла – на риск микро- и макрососудистых осложнений. В исследовании PREVEND-IT (n = 864) было доказано, что терапия другим ИАПФ фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии, а также развитие ССО у пациентов с АГ [6, 7]. На фоне терапии фозиноприлом в дозе

20 мг/сут в течение 46 месяцев у больных с АГ и микроальбуминурией уровень экскреции альбумина с мочой снизился на 26% по сравнению с плацебо, а основной комбинированный показатель сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации по поводу заболеваний сердца – на 40%. Применение правастатина у этой категории больных не влияло на уровень микроальбуминурии, а показатель сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализации уменьшился на 13% [6, 7].

Одной из актуальных проблем является лечение АГ у пациентов с МС. Как известно, абдоминальное ожирение – независимый фактор риска развития осложнений у пациентов с АГ [1, 8]. Установлено, что у пациентов среднего возраста с избыточной массой тела риск развития АГ увеличивается в 3 раза, а у молодых людей – в 6 раз. По данным Фрамингемского исследования каждые 4,5 кг лишнего веса увеличивают систолическое АД у мужчин на 4,4 мм рт. ст., а у женщин на 4,2 мм рт. ст. Лечение таких больных вызывает определенные сложности [8].

■ В исследовании PREVEND-IT (n = 864) было доказано, что терапия другим ИАПФ фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии, а также развитие ССО у пациентов с АГ.

По данным исследования TROPHY, количество пациентов, у которых удалось добиться нормализации АД, было достоверно больше в группе лизиноприла по сравнению с группой гидрохлоротиазида (при использовании препарата в дозах до 50 мг/сут) [9]. При этом уровень глюкозы в сыворотке крови в группе лизиноприла снижался, а в группе гидрохлоротиазида – повышался. Уровень калия в группе лизиноприла практически не изменился, тогда как в группе гидрохлоротиазида он достоверно снизился. Указанные свойства убедительно демонстрируют целесообразность применения лизиноприла у тучных пациентов с АГ.

Еще одним важным свойством ИАПФ является антиатеросклеротический эффект. Так, результаты

исследования RHYLLIS [10] показали замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий у больных с АГ на фоне терапии фозиноприлом. В исследовании участвовало 508 больных с АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 127 больных получали гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг/сут, 126 – 25 мг гидрохлоротиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128 – 20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года [12, 13]. Достигнутый на фоне лечения уровень АД при измерении в клинике и амбулаторно у пациентов между группами не различался. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидрохлоротиазид. В группах больных, принимавших фозиноприл, наблюдалось достоверное уменьшение толщины КИМ [10]. Таким образом, показано, что фозиноприл оказывает антиатерогенный эффект у больных с АГ.

■ БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

В действии ангиотензина II (АII) на сосуды различают два механизма – прессорный и депрессорный. Первый опосредуется влиянием АII на рецепторы 1-го типа и приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, увеличению симпатической активности, снижению тонуса блуждающего нерва, клеточной пролиферации и положительно-му инотропному эффекту. Депрессорное действие АII реализуется через стимуляцию рецепторов 2-го типа, что приводит к вазодилатации, особенно выраженной в сосудах головного мозга и почек, натрийуретическому действию, антипролиферативному эффекту, активации кининогена, высвобождению оксида азота и простагландина I₂ [1, 2]. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов рецепторов АТ₁ (БРА, сартаны) лежат два механизма – прямой и косвенный. Первый связан с ослаблением эффектов АII в условиях селективной блокады АТ₁-рецепторов. Второй обусловлен реактивной гипер-

активацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов и дополнительной стимуляцией АТ₂-рецепторов [1, 2]. На антигипертензивную эффективность БРА не оказывают влияние активность РААС, пол и возраст пациента.

Для БРА доказано положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех ССО [1, 2]. Кроме того, для препаратов этой группы характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и наилучшей среди всех классов АПГ переносимости лечения [1, 2]. За последние годы область применения БРА существенно расширилась. К списку показаний (диабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ, хроническая сердечная недостаточность, ГМЛЖ, мерцательная аритмия пароксизмальная, кашель при приеме ИАПФ и т. д.) были добавлены ИБС, недиабетическая нефропатия, дисфункция левого желудочка; помимо этого, БРА теперь могут назначаться пожилым пациентам [1].

■ Среди всех БРА только лозартан с доказанной эффективностью значительно увеличивает экскрецию мочевой кислоты (до 300%), что делает привлекательным его применение у пациентов с подагрой.

Первым и исключительно важным исследованием, подтверждающим огромные возможности сартанов в лечении АГ, стало исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [11]. В нем приняли участие более 9 000 пациентов с АГ и ГМЛЖ. Больные получали либо лозартан 50 мг, либо атенолол 50 мг с возможностью добавления 12,5 мг гидрохлоротиазида и последующим увеличением дозы препаратов до достижения целевого уровня АД. В течение последующего 5-летнего наблюдения у больных, получавших лозартан, по сравнению с группой атенолола, наблюдалось 13%-ное снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка), в т. ч. с 25%-ным различием в частоте инсультов. Безусловно, основным механизмом такой эффективности лозартана является

его способность уменьшать выраженность ГМЛЖ ($p < 0,0001$ для индекса Соколова – Лайона и для Корнельского произведения) [11]. Известно, что гипертрофия ЛЖ является независимым серьезным фактором риска ССО [1]. В этом же исследовании было продемонстрировано уменьшение частоты возникновения новых случаев СД 2 типа (на 25%) и снижение выраженности инсулинорезистентности при лечении лозартаном [11].

Стоит отметить, что среди всех БРА только лозартан с доказанной эффективностью значительно увеличивает экскрецию мочевой кислоты (до 300%), что делает привлекательным его применение у пациентов с подагрой [13]. Как известно, гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска ССЗ. В эксперименте показано, что лозартан обладает способностью блокировать транспорт уратов через мембраны в проксимальном отделе почечных канальцев [2]. Таким образом, БРА уменьшают риск развития сахарного диабета, благодаря чему их применение особенно актуально у пациентов с АГ и МС [1]. Для БРА характерен также выраженный нефропротективный эффект, что было доказано результатами крупного исследования RENAAL ($n = 1\ 513$), в котором оценивалась эффективность лозартана у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. В результате приема лозартана (50–100 мг/сут) риск двойного увеличения плазменной концентрации креатинина снижался на 25%, а риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности – на 28%. Кроме того, по сравнению с группой плацебо у пациентов из группы лозартана статистически достоверно снижался уровень протеинурии и частота первичной госпитализации [12].

Таким образом, БРА зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении такого социально значимого заболевания, как АГ. Действие их многогранно и определяется не только влиянием на АД, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом; препараты отличаются благоприятным метаболическим профилем и крайне низкой частотой побочных эффектов.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Эффективность АК в качестве антигипертензивных средств обусловлена замедлением тока Са через α_1 - и α_2 -адренергические пути и кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД [1, 2, 14]. АК делят на 3 подгруппы в зависимости от химической структуры [1, 2, 14]:

- 1) дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.);
- 2) фенилалкиламины (верапамил);
- 3) бензодипины (дилтиазем).

Существуют значительные различия в способности АК влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридины оказывают выраженное селективное действие на мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий, не влияют на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда [1, 2, 14]. Для недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) характерно отрицательное ино- и дромотропное действие. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного эффекта, АК обладают органопротективными и антиангинальными свойствами, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития инсульта и являются препаратами первого выбора у пожилых пациентов и больных с изолированной систолической АГ [1, 2, 14].

Важнейшей характеристикой АК является их способность тормозить прогрессирование атеросклероза [14]. Механизмы антиатеросклеротического эффекта заключаются в замедлении пролиферации гладкомышечных клеток путем подавления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировании гиперплазии интимы сосудов, уменьшении адгезии моноцитов и захвата макрофагами эфиров холестерина, ингибировании экспрессии гена ГМГ-КоА-редуктазы, благоприят-

ном влиянии на соотношение ЛВП/ЛНП, стабилизации плазматической мембраны, что препятствует проникновению свободного холестерина в стенку сосуда, и антиоксидантном действии АК [14]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании сосудистых эффектов амлодипина (PREVENT) оценивалось влияние препарата на про-

■ В исследовании PREVENT 3-летняя терапия амлодипином привела к значительному снижению частоты неблагоприятных клинических исходов у больных коронарным атеросклерозом.

грессирование начального атеросклероза [15]. Результаты терапии Амлодипина бесилатом в дозе 10 мг один раз в сутки сравнивались с эффектом от обычной терапии (врачам разрешалось использовать любые препараты или вмешательства, которые они считали нужными). В исследовании участвовали 825 больных, длительность наблюдения составила 3 года. Первичной конечной точкой являлась динамика состояния коронарных артерий с начальными атеросклеротическими изменениями (исходный стеноз 30%), которую оценивали с помощью количественной коронарной ангиографии (ККА). В качестве других конечных точек были выбраны динамика изменения диаметра пораженных атеросклерозом сегментов коронарных артерий по данным ККА, частота прогрессирования каротидного атеросклероза, которую определяли с помощью двухмерной эхографии, и клинические исходы. Амлодипин назначали в дозе 5 мг/сут, затем увеличивали ее до 10 мг/сут в течение 4 недель. В исследование включали больных в возрасте 30–80 лет с фракцией выброса левого желудочка 40% и более.

При ультразвуковом исследовании сонных артерий было показано, что у больных коронарным атеросклерозом длительная терапия амлодипином достоверно замедляет прогрессирование каротидного атеросклероза [15]. Измерения в 12 сегментах сонных артерий проводили перед началом лечения, в конце 4-недельного периода титрования дозы и через 6, 12, 24, 30 и 36 месяцев (последний

визит). У больных, получавших амлодипин, толщина комплекса интима-медиа в течение 3 лет уменьшилась на 0,013 мм, а в группе плацебо увеличилась на 0,033 мм ($p = 0,007$).

В исследовании PREVENT 3-летняя терапия амлодипином привела к значительному снижению частоты неблагоприятных клинических исходов у больных коронарным атеросклерозом. При длительном лечении амлодипином частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и застойной сердечной недостаточности снизилась на 35% по сравнению с таковой в группе плацебо ($p = 0,01$). Частота операций на коронарных артериях в группе амлодипина снизилась на 43% по сравнению с таковой в группе плацебо ($p = 0,001$) [15]. Через 36 месяцев терапия амлодипином привела к снижению суммарной частоты любых ССО или вмешательств на коронарных артериях на 31% ($p = 0,01$), в основном за счет значительного снижения (на 33%) частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и оперативных вмешательств на коронарных артериях (на 43%) [15].

АК показаны при сочетании АГ и ИБС [1]. У этих больных дигидропиридиновые АК III поколения (прежде всего амлодипин) показаны в следующих ситуациях [1, 14]:

- в качестве препаратов первой линии при вариантной стенокардии;
- у больных со стенокардией в случае сохраняющихся приступов стенокардии на фоне терапии бета-блокаторами показана их комбинация с пролонгированными дигидропиридинами.

Следует отметить, что ретроспективные исследования типа «случай – контроль» показали: относительный риск развития ССО или смерти у больных АГ при лечении нифедипином короткого действия значительно выше, чем при лечении диуретиками или БАБ [14]. В то же время применение дигидропиридинов длительного действия не приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда по сравнению с таковым при использовании диуретиков, БАБ, ИАПФ и БРА [14]. Поэтому в клинической практике предпочтительным является использование пролонгированных дигидропиридиновых АК (IIb и особенно III поколения).

■ ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД) оказывают выраженное антигипертензивное действие. Эффективность лечения ТД в снижении АД и уменьшении сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов [1].

ТД действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, где у здоровых людей реабсорбируется до 5–8% отфильтрованного натрия, они угнетают активность специального натриево-хлорного транспортера и способствуют повышенному выведению ионов натрия, хлора, а также воды, ионов калия и магния [2]. За счет прямого и косвенного вазодилатирующего действия диуретиков отмечается снижение АД, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, венозного возврата к сердцу. Действие ТД начинается через 1–2 часа после приема внутрь и продолжается у большинства пациентов в течение 12–24 часов (24 часа – для тиазидоподобного диуретика индапамида).

Следует отметить, что большинство ТД характеризуются неблагоприятным метаболическим действием. Лечение высокими дозами ТД (гидрохлоротиазид 50–100 мг/сут) способно ухудшать показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и снижать величину калия в плазме крови [1]. Это обстоятельство ограничивает применение ЛС данной группы у пациентов с МС и высоким риском сахарного диабета. Препаратом выбора в таких случаях становится тиазидоподобный диуретик индапамид: он метаболически нейтрален и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен [2].

Индапамид занимает особое место в группе диуретиков. Терапевтическая эффективность препарата обусловлена двойным действием. Во-первых, он ингибирует реабсорбцию ионов натрия, хлора, в меньшей степени – калия и магния, в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона; во-вторых, устраняет избыточное содержание ионов натрия в сосудистой стенке, повышает

синтез простагландина E₂ и J₂, угнетает приток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, в результате чего происходит расширение сосудов и снижается их чувствительность к вазопрессорным агентам (катехоламинам, тромбоксану) [2, 16, 17]. Индапамид оказывает диуретический эффект при применении дозы 5 мг/сут, суточный диурез увеличивается на 20%. В дозах 1,25–2,5 мг/сут препарат действует главным образом как периферический артериальный вазодилататор. При этом антигипертензивная эффективность индапамида в дозе 2,5 мг/сут сравнима с действием 20 мг/сут эналаприла или 5 мг/сут амлодипина [3, 9]. Общее периферическое сосудистое сопротивление при лечении индапамидом 2,5 мг/сут снижается на 10–15%. По данным суточного холтеровского мониторирования АД, на фоне лечения индапамидом отмечается равномерное снижение АД в течение суток без подъема в ранние утренние часы [1]. Препарат эффективен при нормальной и нарушенной функции почек. Антигипертензивное действие индапамида отмечается при нетяжелой АГ примерно у 70% больных.

■ ТД действуют на кортикальный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, где у здоровых людей реабсорбируется до 5–8% отфильтрованного натрия, они угнетают активность специального натриево-хлорного транспортера и способствуют повышенному выведению ионов натрия, хлора, а также воды, ионов калия и магния.

Эффект проявляется через несколько дней лечения и постепенно нарастает. При длительной терапии у 60% пациентов сохраняется антигипертензивное действие этого препарата [2, 16].

Уникальным свойством индапамида как диуретика является его положительное воздействие на липидный обмен. Так, отмечено, что на фоне лечения индапамидом снижается уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицери-

дов и увеличивается показатель холестерина липопротеидов высокой плотности [16]. Помимо антигипертензивного действия, индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка больных с АГ. Шестимесячная терапия индапамидом 2,5 мг/сут приводила к уменьшению индекса массы левого желудочка на 13,3% [16]. В отличие от тиазидных диуретиков индапамид обладает нефропротективным действием. Длительное (в течение 2 лет) лечение этим препаратом у пациентов с АГ и функциональной недостаточностью почек сопровождалось увеличением скорости клубочковой фильтрации на 28% [16].

Таким образом, среди тиазидных диуретиков индапамид является средством выбора для лечения больных с АГ и дислипотеидемией, МС, сахарным диабетом и начальной почечной недостаточностью.

■ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Для БАБ доказана высокая эффективность в снижении риска ССО при лечении больных АГ [1]. В настоящее время показаниями для назначения БАБ у больных АГ является стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, глаукома и беременность.

БАБ конкурируют с катехоламинами за связывание с бета-адренорецепторами сердца. Основные эффекты БАБ – уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, антиаритмическое и гипотензивное действие – обусловлены блокированием влияния медиаторов на бета₁-адренорецепторы.

Проблема, возникающая при использовании БАБ, заключается в неблагоприятном метаболическом действии ряда представителей этого класса на углеводный и липидный обмен, что ограничивает их применение в качестве монотерапии у лиц с МС и высоким риском развития сахарного диабета. Стоит подчеркнуть, что данные о негативных метаболических эффектах БАБ были получены при анализе исследований, в которых главным образом применялся атенолол. Указанные ограничения не распространяются на высокоселективные БАБ (бисопролол, небиволол), а также препарат III поколения карведилол, который помимо выраженного вазодилатирующего действия оказывает еще и кардиопротективный эффект, обусловленный его антиоксидантными свойствами [1].

Таким образом, дифференцированный подход к выбору класса антигипертензивных препаратов и препарата внутри класса позволит индивидуализировать лечение конкретного пациента и повысить его эффективность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса, издание 4-е. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. С. 321–396, 458–479.
3. Rizzoni D, Muiesan M.L., Porteri E. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.*, 1997; 15 (2): 197-204.
4. Balázi I., Takács J. The effect of lisinopril on hypertensive patients suffering in diabetic nephropathy *Diabetologia Hungarica*, 1999; 7.(N2.): 101-106.
5. Kawahara J., Hsieh S.T., Tanaka S. et al. Effects of lisinopril on lipid peroxidation, cell membrane fatty acids, and insulin sensitivity in essential hypertension with impaired glucose tolerance. *Am J Hypertens* 1994; 7: 23A.
6. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. for the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Interventional Trial (PREVEND IT) Investigators. Effect of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 2809-2816.
7. Diercks G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]) // *Amer. J. Cardiology*. – 2000. – Vol. 86. – P. 635-638.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica, 2004. – 163 с.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.