

Лечение артериальной гипертонии в клинической практике: от общих принципов к конкретному пациенту

М.Г. Бубнова

ГНИЦ профилактической медицины
Росздрава, Москва

Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью артериальной гипертонии (АГ): повышенное артериальное давление (АД) имеет 42,5 млн человек, т. е. 40 % населения России – это больные АГ [1]. Распространенность этого заболевания с возрастом увеличивается и у пожилых людей достигает 80 %.

Установлено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), начиная с АД 115/75 мм рт. ст., удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. [2]. Адекватный контроль АД у населения – самый эффективный путь как профилактики развития самой АГ, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Нормализация уровней АД приводит к снижению риска развития смертельного и неслетального мозгового инсульта (МИ; на 42 %) и ССО (на 14 %), смертности от ССЗ (на 21 %) и от всех причин (на 14 %) [3, 4].

В то же время в России эффективно лечится от АГ только 17,5 % женщин и 5,7 % мужчин [2]. Тревожной остается ситуация и с осведомленностью населения: более 60 % мужчин и 40 % женщин не знают о наличии у них АГ. Это в значительной степени обусловлено бессимптомным течением заболевания. По существу имеющиеся у больных АГ субъективные жалобы связаны с сосудистыми или органами поражениями сердца, мозга и почек.

Начало антигипертензивной терапии

Профилактика АГ и любые виды ее терапии начинаются с модификации образа жизни пациента: диетической коррекции, ограничения потребления поваренной соли (до 5 г/сут), оптимизации двигательной активности, сокращения (и даже полного отказа) от потребления алкоголя. Эти методы немедикаментозной коррекции АД применимы к пациентам при любой степени повышения АД.

Выбор медикаментозной антигипертензивной терапии больного с АГ должен основываться исключительно на цифрах АД, наличии или отсутствии факторов риска (ФР) ССЗ, признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) (табл. 1 и 2) [5]. Выявление этих факторов позволяет стратифицировать пациентов с АГ по категории сердечно-сосудистого риска (ССР), в основе которого лежит индивидуальный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет. Это, в свою очередь, полностью определяет тактику ведения пациентов с АГ: начало терапии, ее интенсивность и выбор антигипертензивного препарата (АПП).

Диагностические критерии категории ССР пациента с АГ (по модели SCORE)

Низкий риск (менее 4 %):

- «нормальное» и «высокое нормальное» АД и АГ 1 степени при отсутствии ФР, ПОМ и АКС.

Средний риск (4–5 %):

- «нормальное» АД при наличии трех и более ФР, или ПОМ, или сахарный диабет (СД), нет АКС;
- АГ 1 степени при наличии одного-двух ФР, нет ПОМ и АКС;
- АГ 2 степени при отсутствии и наличии одного-двух ФР, нет ПОМ и АКС.

Высокий риск (5–8 %):

- «нормальное» АД при наличии АКС;
- «высокое нормальное» АД и АГ 1–2 степени при наличии трех и более ФР, или ПОМ, или СД, нет АКС;
- АГ 3 степени при отсутствии ФР, ПОМ, АКС.

Очень высокий риск (более 8 %):

- «высокое нормальное» АД и АГ 1–2 степени при наличии АКС;
- АГ 3 степени как при наличии, так и при отсутствии ФР, ПОМ и АКС.

Цели и выбор антигипертензивной терапии

Вопрос о начале медикаментозной антигипертензивной терапии уже может быть поставлен на стадии «предгипертонии» (доклад экспертов ОНК 7, 2004) или при «высоком нормальном» АД (рекомендации ЕОГ/ЕОК, 2003; и ВНОК, 2004) [5, 6]. Прослеживается определенная закономерность: чем выше у пациента ССР и больше признаков ПОМ и сопутствующих заболеваний, тем ниже уровень АД, с которого надо начинать лекарственную терапию (табл. 3).

В процессе наблюдения за пациентом врач не должен забывать о возможном усугублении категории ССР и утяжелении течения АГ, если он совместно с пациентом не примет меры по коррекции ФР самой АГ, не убедится в хорошей приверженности пациента лечению и не назначит эффективную терапию. При лечении пациента с АГ абсолютный приоритет имеет снижение повышенного АД до целевого уровня, быстрота достижения этого целевого значения и контроль АД. В исследовании VALUE показано, что более быстрое достижение низкого уровня АД и его последующий адекватный контроль сопряжены с наименьшим риском развития ССО у пациентов с АГ.

Цели терапии при лечении пациента с АГ

1. Достижение целевого уровня АД:

- в общей популяции пациентов с АГ – ниже 140/90 мм рт. ст. (при хорошей переносимости терапии полезно снижать АД до более низких значений);
- у пациентов с СД ниже 130/80 мм рт. ст.;
- у пациентов с патологией почек (протеинурия – ниже 1,0 г/сут) – ниже 130/80 мм рт. ст.;
- у пациентов с патологией почек (протеинурия – выше 1,0 г/сут) – ниже 125/75 мм рт. ст.

При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения АД до 110/70 мм рт. ст. Особенно не рекомендуется снижать диастолическое АД менее 60 мм рт. ст. из-за плохого прогноза.

2. Воздействие на другие ФР: СД, ДЛП, курение, ожирение и т. д.

3. Профилактика и лечение ПОМ и АКС.

4. Конечная цель – улучшение отдаленного прогноза, т. е. максимальное снижение риска ССЗ и летальности, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов.

Успешное лечение АГ во многом зависит от правильного выбора тактики ведения пациента и на-

Таблица 1. Определение и классификация уровней АД (мм рт. ст.) у лиц от 18 лет и старше в рекомендациях по АГ			
САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЕОГ/ЕОК (2003), ВНОК (2004)	ОНК 7 (2003)
< 120	< 80	Оптимальное АД	Нормальное
120–129	80–84	Нормальное АД	Предгипертония
130–139	85–89	Высокое нормальное АД	Предгипертония
140–159	90–99	Степень 1 АГ (мягкая)	Стадия 1 АГ
160–179	100–109	Степень 2 АГ (умеренная)	Стадия 2 АГ
> 180	> 110	Степень 3 АГ (тяжелая)	Стадия 2 АГ
> 140	< 90	Изолированная систолическая АГ	
Примечание. Если САД и ДАД находятся в разных категориях, то присваивается более высокая категория.			

значения ему конкретного антигипертензивного препарата (АГП) на старте лечения. Чтобы антигипертензивная терапия была клинически эффективной, необходимо:

- выбирать АГП в зависимости от показания, противопоказания и наличия сопутствующей патологии;
- применять для стартового лечения АГ одну из стратегий:
 - 1) монотерапию в виде низкой дозы АГП (для уменьшения побочных эффектов), которую в случае положительного эффекта и хорошей переносимости, но при недостаточном снижении АД следует увеличить или перейти к низкодозовой комбинации двух АГП (см. рисунок);
 - 2) комбинацию двух АГП в низких дозах с разным механизмом действия; если целевой уровень АД не достигнут, то дозы АГП в комбинации следует увеличить или добавить третий АГП в низкой дозе;
 - 3) если АД превышает целевой уровень на 20/10 мм рт. ст., то лечение сразу надо начинать с комбинации АГП (например, при АД выше 160/100 мм рт. ст. у всех пациентов и при АД выше 150/90 мм рт. ст. у пациентов с СД и хронической нефропатией);
- выбирать АГП пролонгированного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме;
- выбирать рациональные комбинации низких, средних доз и полных доз АГП с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости;
- при низком эффекте или плохой переносимости АГП вместо увеличения его дозы или до-

- бавления другого АГП осуществлять его полную замену на другой класс АГП;
- выбирать АГП с благоприятным или нейтральным действием на факторы атеротромбогенеза;
 - выбирать АГП с органопротективными свойствами, выражающимися не только в предупреждении ПОМ, но и в регрессии уже имеющих поражений;
 - сочетать АГП с препаратами, корригирующими другие коронарные ФР, прежде всего с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими препаратами.

В современных рекомендациях указывается на целесообразность постепенного снижения АД на фоне лекарственной терапии у большинства пациентов с целью предотвращения ортостатической гипотонии. Это обеспечивает достижение целевого значения АД в течение нескольких недель. Однако допускается и интенсивная стратегия снижения АД, но не для пожилых, больных СД и автономной дисфункцией, т. е. у лиц, наиболее склонных к ортостатической гипотонии. Предполагается, что более быстрое снижение АД повышает приверженность пациентов к терапии и уменьшает количество визитов в клинику. Однако смена тактики антигипертензивной терапии при условии ее хорошей переносимости все же рекомендуется не чаще, чем через 4–6 недель, в продолжительность достижения целевого АД 6–12 недель.

Выбор лекарственного препарата

Начинать терапию в ОНК 7 рекомендуется с одного АГП: у большинства пациентов препарат первого выбора – тиазидный диуретик (табл. 4) [6]. Если в качестве АГП первой линии используется АГП другой группы, то тиазидный диуретик рекомендовано добавлять в качестве второго компонента комбинированной терапии. Для отдельных пациентов выбор АГП первой линии определяется имеющимися у них ФР и АКС.

Европейские и российские эксперты рекомендуют либеральный подход к выбору АГП, что оставляет за врачом право свободного выбора препарата из любого класса. При этом тиазидные диуретики рассматриваются как равные среди пяти классов АГП, снижающих ССР. Такой подход также считается обоснованным, поскольку в настоящее время между группами АГП не выявлено ка-

Таблица 2. Факторы риска ССЗ, признаки ПОМ и АКС, используемые для стратификации риска пациента с АГ		
ЕОГ/ЕОК (2003), ВНОК (2004)		
ФР	ПОМ	АКС
• Уровни САД и ДАД • Возраст мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет • Курение • Дислипидемия: общий ХС выше 6,0 ммоль/л или ХС ЛНП выше 4,0 ммоль/л, ХС ЛВП ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин • Указания на преждевременное развитие ССЗ в семейном анамнезе (мужчин менее 55 лет и у женщин менее 65 лет) • Абдоминальное ожирение: ОТ мужчин выше 102 см, женщин – выше 88 см • СРБ от 1 мг/дл и выше • Дополнительные ФР: НТГ, низкая ФА, повышение фибриногена	ГЛЖ ЭКГ: признак Соколова–Лайона (SV1 + RV5–6) выше 38 мм; Корнелльское произведение более 2440 мм х мс; ЭхоКГ: ИММ ЛЖ (г/м²) у мужчин от 125 и выше, женщин – от 110 и выше УЗ-признаки утолщения стенки артерии: толщина интима-медии сонной артерии от 0,9 мм и выше или атеросклеротическая бляшка Повышение сывороточного креатинина, мкмоль/л (мг/дл): у мужчин 115–133 (1,3–1,5), у женщин – 107–124 (1,2–1,4) Микроальбуминурия: 30–300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче, мг/г (мг/ммоль) у мужчин – от 22 (2,5) и выше, у женщин – от 31 (3,5) и выше	Заболевания сердца: стенокардия, ИМ, СН, коронарная реваскуляризация Поражение периферических артерий: расслаивающая аневризма аорты, симптомы поражения периферических артерий Поражение почек: диабетическая нефропатия почечная недостаточность: креатинин, мкмоль/л (мг/дл) у мужчин – выше 133 (1,5), у женщин – выше 124 (1,4) протеинурия – выше 300 мг/сут Цереброваскулярная болезнь: инсульт, ТИА Ретинопатия: кровоизлияния, экссудаты, отек соска зрительного нерва
Примечание: ОТ – окружность талии, СРБ – С-реактивный белок, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, ФА – физическая активность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда, ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака.		

Таблица 3. Уровни АД и начало медикаментозной терапии в современных рекомендациях по АГ			
САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЕОГ/ЕОК (2003) ВНОК (2004)	ОНК 7 (2003)
< 120	< 80	Здоровый образ жизни	
120–129	80–84	Здоровый образ жизни	
130–139	85–89	У пациентов с низким и средним риском активная немедикаментозная профилактика. У пациентов с высоким и очень высоким риском начать медикаментозную терапию	Активная немедикаментозная профилактика. Назначение медикаментозной терапии при других ФР, ПОМ и АКС
140–159	90–99	Начать медикаментозную терапию у пациентов с низким риском через 3–12 месяцев, а у пациентов со средним риском – через три месяца активной немедикаментозной профилактики. У пациентов с высоким и очень высоким риском начать медикаментозную терапию немедленно	Назначение медикаментозной терапии немедленно
160–179	100–109		
> 180	> 110	Начать медикаментозную терапию немедленно, независимо от риска	

ких-либо значимых различий в предотвращении ССО у больных АГ. В то же время признается наличие доказанных преимуществ для определенных категорий пациентов, которые касаются органопротективных эффектов АГП (табл. 5).

Постоянно расширяющийся арсенал АГП дает возможность врачу индивидуализировать лекарственную терапию. В настоящее время в его распоряжении имеются следующие классы АГП: диуретики, β-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР), α₁-адреноблокаторы и др. АИР и α₁-адреноблокаторы присутствуют только в рекомендациях ВНОК, поскольку, по мнению зарубежных экспертов, в настоящее время нет достаточных доказательств в пользу их широкого использования при лечении больных АГ.

Диуретики

Класс диуретиков очень разнообразный: тиазидные и тиазидноподобные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид), петлевые диуретики (фуросемид), калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплерен, амилорид, триамтерен). Сегодня, когда речь идет о диуретиках, применяемых для лечения АГ, почти всегда имеют в виду тиазидные и тиазидноподобные диуретики в низкой дозе (например, гипотиазид в дозе до 25 мг).

Положительные аспекты применения тиазидных и тиазидноподобных диуретиков в малой дозе при АГ следующие:

- достаточно выраженный антигипертензивный эффект (снижение АД на 10–20/5–15 мм рт. ст.);
- доказанное положительное влияние на конечные точки (снижение риска ССО);
- возможность регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ);
- простой способ назначения;
- усиление эффекта других АГП;
- восполнение потери кальция и благоприятное влияние на остеопороз;
- хорошая переносимость и низкая стоимость.

Возможные отрицательные последствия применения тиазидных и тиазидноподобных диуретиков (преимущественно в высокой дозе):

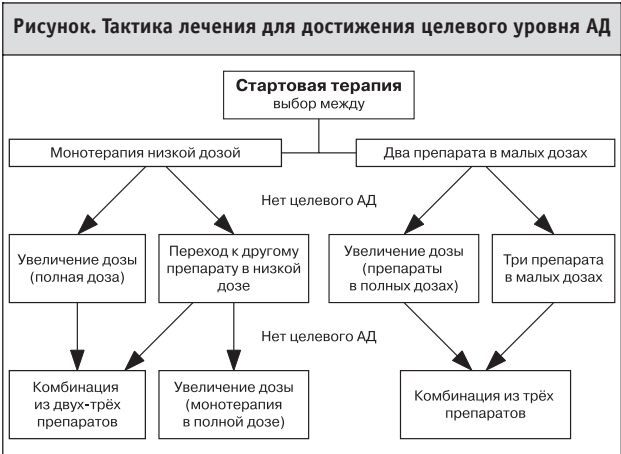
Таблица 4. Выбор АГП в современных рекомендациях			
САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЕОГ/ЕОК (2003) ВНОК (2004)*	ОНК 7 (2003)
130–139	85–89	Стартовая терапия 1. Монотерапия любым из 5 классов препаратов: тиазидный диуретик, БАБ, БКК, иАПФ, БАР 2. Комбинация двух АГП в низких дозах	Стартовая терапия Монотерапия тиазидным диуретиком для большинства пациентов
140–159	90–99		
160–179	100–109	Для большинства пациентов – комбинированная терапия	Для большинства пациентов комбинированная терапия (обычно тиазидный диуретик + другой препарат – иАПФ, БАР, БАБ или БКК); при ПОМ и АКС возможны другие рациональные комбинации препаратов
≥ 180	≥ 110	Комбинированная терапия	

*Помимо перечисленных препаратов, ВНОК (2004) рекомендует к использованию также агонисты центральных I₁-имидазолиновых рецепторов и α₁-адреноблокаторы.

- влияние на электролиты, что требует тщательного контроля К⁺ и Na⁺;
 - неблагоприятное влияние на липидный спектр крови и чувствительность к инсулину;
 - повышение уровня мочевой кислоты;
 - удлинение интервала Q-T при приеме индапамида.
- Для уменьшения гипокалиемии, индуцированной диуретиками, целесообразно использовать их в низких дозах, уменьшить потребление натрия до 2,5 мг/сут и увеличить потребление калия, комбинировать с иАПФ или БАБ. Нежелательно назначать тиазиды при сниженной функции почек, низком сердечном выбросе (вместо фуросемида), подагре, беременности и дислипотеидемии (ДЛП). В большей степени диуретики эффективны при низкорениновой объемзависимой АГ, у лиц пожилого и старческого возраста, женщин, больных СД, ожирением и остеопорозом, при изолированной систолической АГ (ИСАГ). Показанием к назначению петлевых диуретиков является хроническая почечная недостаточность (ХПН) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Блокаторы альдостероновых рецепторов рекомендуются при лечении АГ исключительно у больных с ХСН и после инфаркта миокарда (ИМ), но не рекомендуются у пациентов АГ с ХНП.

Бета-адреноблокаторы

Этот класс остается одним из важнейших классов препаратов, применяемых для лечения АГ и





Жизнь без гипертонии



Представительство фирмы "Санофи СА (Санофи АГ)" (Швейцария),
зарегистрированное по адресу: 107045, Москва, Последний пер., д. 23, стр. 3
Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

Таблица 5. Показания для основных классов АГП в рекомендациях по АГ

Показания	Группы препаратов					
	Тиазид- ные диурети- ки	БАБ	иАПФ	БАР	БКК	Блокаторы альдосте- роновых рецепторов
Стенокардия		+			+	
После инфаркта миокарда		+	+			+
Высокий коронарный риск	+	+	+		+	
ГЛЖ ¹	+	+	+	+	+	
Тахикардия		+			+	
Сахарный диабет ³	+	+	+	+	+	
Хроническая нефропатия			+	+		
Профилактика инсульта	+		+	+		
ХПН	+			+		
ХСН	+	+	+	+		+
Систолическая АГ	+				+	
Пожилые ⁷	+	+	+	+	+	

Примечание: ¹ЕОГ/ЕОК рекомендуют БАР; ²БКК недигидропиридиновые; ³ ЕОГ/ЕОК рекомендуют иАПФ при нефропатии СД 1 типа и БАР при нефропатии СД 2 типа; ⁴данные ряда последних исследований; ⁵петлевой диуретик при креатинине в сыворотке ≥ 2 мг/л); ⁶в т. ч. петлевой диуретик; ⁷ЕОГ/ЕОК рекомендуют тиазидный диуретик и БКК дигидропиридинового ряда.

других ССЗ. Индивидуальные различия БАБ определяются их селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам и наличием внутренней симпатомиметической активности (ВСА).

Неселективные без ВСА – надолол, пропранолол, тимолол, соталол; неселективные с ВСА – пиндолол, окспренолол, пенбутолол; селективные без ВСА – атенолол, эсмолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол, небиволол; селективные с ВСА – ацебутолол; с α -адреноблолирующей активностью – лабеталол, карведилол. Примерно 60 % больным АГ удается достичь цели АД на монотерапии БАБ, что сравнимо с другими классами АГП.

Положительные аспекты применения БАБ при АГ:

- выраженный антигипертензивный эффект, который пропорционален начальному уровню АД (в среднем снижение АД на 24,3/15,2 мм рт. ст.);
- длительный опыт применения;
- возможность регресса ГЛЖ;
- влияние на конечные точки (снижение ССО и летальности) и эффективности для вторичной профилактики ИМ и инсульта;
- широкие возможности для комбинированного применения;
- низкая стоимость.

Возможные отрицательные последствия применения БАБ (особенно неселективных):

- ухудшение липидного профиля и снижение чувствительности к инсулину;
- ухудшение течения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) (за счет блокады β_2 -адренорецепторов);
- утяжеление симптомов заболевания, связанного с окклюзивным поражением периферических артерий;
- потенцирование гипогликемических эффектов гипогликемических препаратов;
- синдром отмены и нежелательные центральные эффекты.

Таблица 6. Коррекция контррегуляторных механизмов и нежелательных явлений АГП

Класс АГП	Контррегуляторные механизмы повышения АД/нежелательные явления	АГП для коррекции
Диуретики	Активация РАС, гипокалиемия, инсулинорезистентность	иАПФ, БАР
Диуретики	ДЛП	α_1 -адреноблокатор
БАБ	Задержка жидкости, возможное снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретики
БАБ	Периферический вазоспазм	БКК (дигидропиридины)
БКК (дигидропиридины)	Активация СНС, сердцебиение	БАБ
БКК(дигидропиридины)	Периферические отеки	иАПФ
α_1 -адреноблокатор	Гипотония первой дозы, тахикардия, отеки	БАБ, диуретики

БАБ показаны больным АГ, страдающим стенокардией, перенесшим ИМ, имеющим признаки ХСН (с титрованием дозы), тахикардию. Не показаны БАБ при АВ-блокаде II–III ст., бронхиальной астме и атеросклерозе периферических артерий.

Блокаторы кальциевых каналов

В настоящее время дигидропиридиновые БКК первого поколения – коротко действующие – полностью вытеснены современными пролонгированными формами (амлодипин, лизинапидил, фелодипин, исрадин, никардин SR, нифедипин SR/GITS). Дигидропиридиновые БКК нередко оказываются в более выгодном положении, чем недигидропиридиновые (дилтиазем, верапамил), поскольку для этих препаратов увеличение дозы не лимитировано урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и, в целом, кардиодепрессорным эффектом.

Положительные аспекты применения БКК при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность (чем выше уровень АД, тем выраженнее его снижение);
- хорошее вазо- и кардиопротективное действие (в т. ч. регресс ГЛЖ);
- доказанная антиатеросклеротическая активность;
- метаболическая нейтральность;
- влияние на конечные точки (снижение риска ССЗ, инсульта и летальности, влияние недигидропиридиновых БКК на снижение частоты повторных ИМ);
- положительное воздействие на структурные изменения сердечно-сосудистой системы;
- хороший антиангинальный и антиишемический эффект;
- относительно хорошая переносимость.

Возможные отрицательные последствия применения БКК:

- наличие дозоограничивающего эффекта;
- вероятность избыточной вазодилатации и развитие периферических отеков;
- нарушение проводимости при приеме недигидропиридиновых БКК.

Дигидропиридиновые БКК обеспечивают максимальное снижение АД при низкорениновой объем-зависимой АГ, у пожилых людей, больных с ИСАГ, стенокардией, атеросклерозом периферических и сонных артерий, а недигидропиридины показаны также при сочетании АГ с суправентрикулярной тахикардией. Нежелательно назначать БКК при ХСН, выраженной тахикардии (для дигидропиридинов) и АВ-блокаде II–III ст. (для недигидропиридинов).

Ингибиторы АПФ

Основной точкой приложения действия иАПФ является подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которой отводится важнейшая роль в регуляции АД. Повышенная секреция ренина и связанных с ним метаболитов, в первую очередь ангиотензина (АТ) II, ведет не только к развитию АГ, но и не связанному непосредственно с повышением АД повреждению органов-мишеней, ремоделированию сердца и сосудов.

В зависимости от особенностей метаболизма и путей элиминации иАПФ подразделяются на три класса: класс I – липофильные лекарства, неактивные метаболиты которых имеют почечный путь выведения (каптоприл); класс II – липофильные пролекарства, выводящиеся преимущественно через почки (квинаприл, эналаприл, периндоприл и др.) или имеющие двойной путь элиминации – печеночный и почечный (фозиноприл, мозексиприл, рамиприл, трандолаприл); класс III – гидрофильные лекарства, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизмененном виде (лизиноприл).

Положительные аспекты применения иАПФ при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- кардиопротективные эффекты (регресс ГЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ, предупреждение апоптоза кардиомиоцитов при перегрузке сердца давлением);
- вазопротекция (подавление пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) артерий и увеличение их просвета, улучшение функции эндотелия за счет повышения высвобождения оксида азота, простациклина и снижения секреции эндотелина-1, увеличение податливости артериальной стенки);
- нейрогуморальные эффекты (снижение уровней АТ II, альдостерона, катехоламинов и вазопрессина, активация калликреин-кининовой системы, повышение концентрации предсердного натрийуретического фактора в крови и миокарде);
- нефропротекция;
- антиатеросклеротические эффекты, которые связаны с блокированием образования АТ (антипролиферативное действие – подавление роста и миграции ГМК сосудистой стенки, противовоспалительное действие, подавление окислительного стресса, улучшение функции эндотелия);
- антитромботический эффект (снижение концентрации ингибитора тканевого активатора пламиногена типа 1, агрегационной активности тромбоцитов за счет повышения продукции оксида азота и простациклина);
- благоприятные метаболические эффекты (улучшение метаболизма глюкозы за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину; нейтральный эффект на систему транспорта холестерина).

Возможные отрицательные последствия применения иАПФ:

- развитие кашля (13–25 %);
- компенсаторная задержка ионов натрия и воды, что ослабляет антигипертензивный эффект иАПФ (желательно применять с диуретиками);
- азотемия, нарушение функции почек – повышение креатинина (чаще встречается при единственной почке со стенозом почечной артерии и двустороннем стенозе почечных артерий, а также может быть маркером скрытой патологии почек и их сосудов, осторожность приема при почечной недостаточности);
- ангионевротический отек (очень редко и обычно на первых этапах приема препарата);

- гипотония – феномен первой дозы (у пациентов с ренинзависимой АГ, принимающих диуретики и находящихся в состоянии гиповолемии).

Антигипертензивная активность назначаемого пациенту иАПФ зависит от уровня ренина в крови: при высокой активности ренина реакция АД будет трехфазной (1 – резкое снижение АД до уровня гипотонии, 2 – повышение АД и далее стабильное, но менее выраженное, чем в начале, 3 – снижение АД с максимальным ответом через 2–4 недели), тогда как при нормальном и низком уровне ренина отмечается постепенное пролонгированное снижение АД.

Опыт применения иАПФ показывает, что у части больных при длительном применении после начального снижения синтеза АТ II в дальнейшем (приблизительно через месяц) может развиваться феномен «ускользания ответа» за счет возвращения уровня АТ II к исходному (т. е. до начала лечения), т. е. ослабление антигипертензивной активности иАПФ. Развитие этого феномена связывают с существованием альтернативного, независимо от АПФ пути образования АТ II. ИАПФ эффективно блокируют продукцию АТ II из АТ I, но они не прерывают синтез АТ II с участием химазы, которая преобразует АТ I в АТ II, минуя АПФ.

Чтобы не допустить вышеперечисленных отрицательных последствий, за 24 часа до начала лечения иАПФ целесообразно снижать дозы диуретиков или отменить их (особенно у больных с АГ с СН); начинать лечение с низких доз (особенно при ХПН, у пожилых с распространенным атеросклерозом); на начальных этапах контролировать АД в период максимального действия препарата; определять уровень креатинина в первые 3–5 дней, затем раз в 3–6 месяцев, при патологии почек назначать препарат с двойным путем выведения; во избежание развития гиперкалиемии не назначать препараты калия и обязательно соблюдать низкосолевую диету.

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора для лечения диабетической нефропатии (особенно при СД 1 типа и протеинурии), ввиду их способности уменьшать как внутриклубочковое давление, так и гипертонию за счет расширения выносящей (эфферентной) артериолы клубочков. Дискутабельным остается вопрос применения иАПФ на стадии ХПН, поскольку имеются данные об увеличении креатинина сыворотки крови и повышении гипокалиемии. Раннее повышение уровня креатинина (более чем на 20 % в течение первой недели после назначения иАПФ) на фоне выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – абсолютное показание для отмены препарата. Эффективны иАПФ у больных АГ с признаками СН, дисфункцией ЛЖ, после перенесенного ИМ.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Это один из новых и наиболее динамично развивающихся классов АГП. Благодаря пополняющимся в последние годы данным из экспериментальных и клинических исследований мнение о блокаторах ангиотензиновых рецепторов (БАР) резко изменилось. Механизм антигипертензивного действия БАР двойной: прямой – селективное устранение эффектов АТ II через АТ1-рецепторы и опосредованный – усиление эффектов АТ II через АТ2-рецепторы.

БАР, избирательно блокируя АТ1-рецепторы, предотвращают большинство отрицательных эффектов АТ II (вазоконстрикцию, пролиферацию ГМК, гипертрофию клеток, активацию противовоспалительных цитокинов). В то же время положительные эффекты АТ II антиатерогенного ха-

рактера (вазодилатация, антипролиферативное действие, апоптоз, увеличение продукции оксида азота), осуществляемые через стимуляцию АТ₂-рецепторов, сохраняются. При приеме иАПФ, напротив, эти положительные эффекты упускаются.

Существует несколько классификаций БАР, среди которых наибольшее практическое значение имеет разделение БАР на класс активных лекарств (эпросартан, ирбесартан, валсартан, телмисартан) и класс пролекарств (лосартан, кандесартан). Разграничение БАР по механизму связывания с рецепторами АТ II (конкурентное – лосартан, эпросартан и неконкурентное – валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан), очевидно, не имеет клинического значения.

Установлено, что БАР не уступают по своей антигипертензивной активности иАПФ, диуретикам, БАБ, БКК.

Положительные аспекты применения БАР при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- метаболическая нейтральность;
- кардио-, вазо- и нефропротективное действие;
- влияние на снижение риска ССО и предупреждение развития СД;
- отсутствие ограничений по применению у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ГЛЖ, СД, ХОБЛ, ДЛП);
- применение у пациентов с индивидуальной непереносимостью иАПФ;
- благоприятный профиль побочных эффектов, близкий к плацебо;
- отсутствие синдрома отмены.

В настоящее время завершены клинические исследования, подтвердившие высокую кардио- и нефропротективную активность БАР: LIFE и RENAAAL (лосартан), SCOPE (кандесартан), VALIANT и MARVAL (валсартан), IDNT и IRMA-2 (ирбесартан), DETAIL (телмисартан). Одним из важных достоинств БАР являются их нефропротективные свойства, которые позволяют назначать БАР при нефропатии, связанной с СД 2 типа, при диабетической микроальбуминурии и протеинурии. С осторожностью применять при гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий.

В силу особенностей своего действия БАР имеют ряд доказанных и предполагаемых преимуществ перед иАПФ. БАР более полно и продолжительно ингибируют неблагоприятные эффекты АТ II, опосредованные АТ₁-рецепторами, при одновременной стимуляции АТ₂-рецепторов (чего нет у иАПФ), что приводит к дополнительному сосудорасширяющему и антипролиферативному эффекту. На фоне приема БАР отсутствует повышение уровня брадикинина, субстанции Р, что позволяет избежать таких побочных явлений иАПФ, как сухой кашель и аллергический отек. Эффект «первой дозы» (постуральная гипотония) при лечении БАР менее выражен (менее 1 %), чем при лечении иАПФ, и реже развивается гиперкалиемия (менее 1,5 %).

Комбинированная терапия

Нередко используемая в практике стратегия монотерапии требует от врача кропотливого поиска оптимального для больного АГП с частой сменой лекарств и их дозировок. Это может лишить врача и больного уверенности в успехе, что в конечном итоге ведет к низкой эффективности лечения и плохой приверженности пациента к лечению. Особенно это актуально для больных с мягкой и умеренной АГ, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению. Для достижения целевых значений АД большинству пациентов тре-

буется два и более АГП. Комбинированная терапия (прежде всего в виде фиксированных комбинаций АГП) имеет ряд преимуществ:

- воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ (в формировании АГ участвует несколько механизмов);
- потенцирование и пролонгирование антигипертензивных эффектов препаратов (ответ на лечение до 80 %) за счет их аддитивного или синергического действия, нейтрализации контррегуляторных механизмов, повышающих АД (табл. 6);
- снижение риска побочных явлений из-за уменьшения дозы и возможности противодействия нежелательным явлениям (НЯ) одного АГП другому;
- усиление органопротективных свойств АГП;
- простота титрования, назначения, оптимальный и безопасный дозовый режим;
- удобство приема для больного и увеличение его приверженности к лечению (в т. ч. за счет сокращения количества принимаемых таблеток);
- уменьшение стоимости лечения АГ.

Фактически все АГП можно комбинировать между собой. Однако некоторые комбинации считаются более рациональными.

Эффективные комбинации АГП:

- диуретик + БАБ;
- диуретик + иАПФ или БАР;
- БКК (дигидропиридины) + БАБ;
- БКК + иАПФ или БАР;
- α₁-адреноблокатор + БАБ.

Менее предпочтительные комбинации АГП:

- БКК + диуретик;
- БКК + агонист I-имидазолиновых рецепторов;
- БАБ + иАПФ;
- иАПФ + БАР;
- иАПФ + α₁-адреноблокатор.

Нерекомендуемые комбинации АГП:

- БАБ + БКК (верапамил/дилтиазем);
- БКК (дигидропиридины) + α₁-адреноблокатор;
- иАПФ + калийсберегающий диуретик.

Комбинированная терапия (комбинация АГП в фиксированной форме) имеет свои недостатки:

- фиксируемость (неизменяемость) доз компонентов, что предполагает отсутствие гибкости в лечении пациента, которая может быть необходима при подборе индивидуального режима при многокомпонентной терапии;
- ограничение в подборе компонентов (пациенту может быть назначен ненужный препарат);
- трудности в идентификации НЯ;
- незнание компонентов препарата.

Причины неэффективности терапии при АГ

В тех случаях, когда на фоне трех АГП, включая диуретик, в дозах, близких к максимальным, не удается достичь целевого АД, врач сталкивается с рефрактерной (резистентной) АГ. Среди основных причин истинной рефрактерной АГ можно выделить следующие: невыявленные вторичные формы АГ, отсутствие приверженности пациента к лечению, прием нерациональных комбинаций АГП, низкие дозы АГП, нарушение рекомендаций по изменению образа жизни (прибавление веса, злоупотребление алкоголем, продолжение курения, избыточное потребление соли), неадекватную терапию диуретиками, прогрессирование ХПН. Нельзя забывать о «псевдорезистентности», к которой относятся изолированную офисную АГ («гипертония белого халата»), использование при измерении АД манжетки несоответствующего размера.

Частыми ошибками врача, приводящими к неэффективности антигипертензивной терапии, являются:

- неправильный выбор класса АГП;
- неправильный выбор конкретного лекарства для конкретного пациента;
- неадекватность назначаемых доз препарата;
- недостаточное использование комбинированной терапии;
- низкая приверженность пациентов к терапии и их плохая информированность о целесообразности проводимого лечения и необходимости постоянно принимать АГП, а также отсутствие динамического наблюдения за пациентом.

Низкая приверженность к лечению считается одной из наиболее частых причин развития резистентной гипертензии. Более чем 50 % пациентов, которые страдают резистентной АГ, не выполняют рекомендации по приему АГП и не соблюдают диету. Факторы, влияющие на приверженность к лечению, индивидуальны и требуют особого внимания врача.

Вопрос обеспечения хорошей приверженности пациента с АГ к лечению является одним из наиболее сложных для лечащего врача. Хуже лечатся, как правило, молодые и очень пожилые, лица мужского пола, с мягкой и умеренной АГ, не состоящие в браке, курящие и употребляющие избыточное количество соли, алкоголя.

Существенную роль в дальнейшей судьбе пациента часто играет удачный выбор первоначальной тактики медикаментозного лечения АГ у пациента. К факторам, снижающим приверженность пациента к терапии, относят: большое количество принимаемых таблеток, сложный прием их дозирования, многократность приема в день, регламентированное время приема препарата, его стоимость, НЯ препарата. Следует учитывать и количество визитов пациента к врачу (оно повышается при неэффективности терапии), время, проведенное в ожидании приема врача и затраченное на обследование пациента, а также личностные взаимоотношения врача и пациента.

Достижение и поддержание целевых уровней АД у пациента требует длительного врачебного наблюдения с регулярным контролем выполнения пациентом рекомендаций по изменению образа жизни и соблюдению режима приема назначаемых АГП, а также коррекции терапии и оценки ее безопасности и переносимости.

Ирбесартан

К числу эффективных АГП следует отнести БАР – ирбесартан. При АГ его назначают в дозе 150–300 мг один раз в сутки. Препарат обеспечивает хороший контроль АД у 70 % пациентов с АГ, ему присущи все положительные эффекты класса БАР. Особенно впечатляющими оказались результаты исследований по изучению органопротективных свойств ирбесартана.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании IRMA-2 (Irbesartan MAU in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes) у 590 больных АГ, страдающих СД 2 типа и микроальбуминурией, оценивалось протективное влияние ирбесартана на развитие диабетической нефропатии [7]. Исследуемые пациенты получали плацебо, или ирбесартан в дозе 150 мг, или ирбесартан в дозе 300 мг. После двух лет наблюдения и лечения оказалось, что нефропатия реже развивалась у пациентов, получавших ирбесартан (у 9,7 % – на ирбесартане 150 мг и у 5,2 % – на ирбесартане 300 мг), чем плацебо (у 14,9 %). Экскреция альбумина нормализовалась у 34 % пациентов, получавших 300 мг ирбесартана, против 24 % на ирбесартане 150 мг и 21 % на плацебо.

Это исследование выявило важный факт: высокая доза ирбесартана более эффективна в нефро-

протекции, чем низкая (т. е. имел место дозозависимый эффект). По-видимому, в клинической практике больным СД следует титровать дозу БАР до максимально рекомендуемой (конечно, с учетом противопоказаний). Кроме того, исследование показало, что наличие микроальбуминурии у пациента с СД является показанием для лечения БАР вне зависимости от уровня АД (т. е. даже при нормальном уровне АД), поскольку снижение риска развития диабетической нефропатии не зависело от антигипертензивного эффекта препарата. Таким образом, применение ирбесартана эффективно в плане снижения риска развития и прогрессирования нефропатии у пациентов с СД типа 2.

Эти положительные эффекты ирбесартана подтвердились и в другом двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) [8, 9]. Нефропротективные свойства ирбесартана изучались у 1715 больных СД 2 типа с поражением почек (протеинурией и повышением концентрации креатинина). Эффекты ирбесартана (75–300 мг) сравнивались с действием амлодипина (2,5–10 мг) и плацебо. За пациентами наблюдали в среднем 2,6 лет. Снижение риска развития первичной конечной точки (смерть от всех причин, удвоение концентрации креатинина в плазме крови и достижение терминальной стадии ХПН) происходило на 23 % при применении ирбесартана против 20 % при применении плацебо. При этом риск удвоения исходного уровня креатинина на ирбесартане был ниже по сравнению с группой плацебо (на 33 %) и группой амлодипина (на 37 %). У пациентов, принимавших ирбесартан, вероятность развития терминальной стадии ХПН снижалась (на 23 %), чего не происходило в двух других группах. В исследовании также было показано, что риск развития общей комбинированной точки, т. е. первичной точки в сумме со вторичной точкой (развитие сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, инсульта, госпитализация по поводу СН), при приеме ирбесартана снижался на 16 % по сравнению с амлодипином ($p = 0,043$) и контролем ($p = 0,035$). Различий между амлодипином и плацебо по клиническим эффектам не выявлялось.

В исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) убедительно продемонстрированы преимущества ирбесартана (150–300 мг) по сравнению с атенололом (50–100 мг) в отношении регресса ГЛЖ. В этом исследовании впервые было обнаружено интересное свойство ирбесартана – уменьшать депрессию QT (на 20 %) за счет сокращения продолжительности интервала QT. Способность ирбесартана предупреждать структурное и электрическое ремоделирование подтвердилось в последующих исследованиях. Кроме того, обнаружено, что добавление ирбесартана к амиодарону у пациентов после кардиоверсии (через три недели от начала лечения) по поводу фибрилляции предсердий позволяет значительно повысить шансы на сохранение у них синусового ритма: через два месяца после кардиоверсии синусовый ритм сохранялся у 85 % пациентов на комбинации амиодарона с ирбесартаном и у 63 % на монотерапии амиодароном ($p = 0,008$). Итак, ирбесартан может содействовать снижению риска развития повторных эпизодов фибрилляции предсердий через разные механизмы, которые не связаны с его влиянием на уровень АД.

Появились данные о противовоспалительной активности ирбесартана у больных с коронарным атеросклерозом и нормальным уровнем АД, а также о других его антиатерогенных свойствах, в частности о способности уменьшать выраженность окислительного стресса, улучшать функцию

эндотелия и структуру сосудистой стенки, что приводит к уменьшению толщины интима/медиа сонных артерий [10, 11].

Таким образом, сегодня клиническая практика располагает эффективными АГП, поэтому хотелось бы надеяться, что их применение позволит существенно улучшить ситуацию с АГ в России и улучшить прогноз жизни нашим пациентам.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний 2001. № 2. С. 3–7.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality // Lancet. 2002; 360: 1903–1913.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context // Lancet. 1990; 335: 827–839.
4. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease // Br Med Bull. 1994; 50: 272–298.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - Euro-

pean Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. 2003; 21: 1011–1053.

6. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The OHK 7 Report // JAMA. 2003; 289: 2560–2572.

7. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. The effect of irbesartan the development of diabetic nephropathy in patients with type of 2 diabetes // N Engl J Med. 2001; 345:870–870.

8. Rodby R.A., Rohde R.D., Clarke W.R. et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics // Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 487–497.

9. Lewis EJ, Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with due to type 2 diabetes // N Engl J Med. 2001; 345: 851–860.

10. Schiffrin EL et al. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function // J Hypertension. 2002;20:71–78.

11. Navalkar S., Parthasarathy S., Santanam N. Khan B.V. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, Regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis // J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 440–444.

Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин

Е.А. Прохорович, О.Н. Ткачева, А.Н. Адаменко

Кафедра клинической фармакологии МГМСУ,
Москва
Владимирская областная
клиническая больница

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности как мужчин, так и женщин в развитых странах. Но если последние десятилетия прошлого века показали стойкую тенденцию снижения частоты смерти от ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ИБС и осложненной артериальной гипертонии (АГ). В 1998 г. в Германии, например, было 94,7 тыс. смертей от коронарной болезни среди женщин (225,3 на 100 тыс.), но только 84 015 среди мужчин (210,1 на 100 тыс.). Сердечно-сосудистые заболевания поражают каждую третью женщину. Более 2 млн европейских женщин умирают ежегодно – это 43 % от общего показателя женской смертности.

В журнале TIME (2003, August 11, P. 45–51) опубликована следующая информация: «Убийца женщин № 1. Нет, это не рак груди! Убийца женщин № 1 – это заболевания сердечно-сосудистой системы. Однако американские исследователи показали, что только одна из четырех женщин понимает, что это опаснее рака. В 50 % случаев женщина может умереть от первого сердечного приступа, тогда как у мужчин эта цифра достигает 30 %. Из тех женщин, кто выжил после первого сердечного приступа, 38 % умирает в течение первого года после сердечной катастрофы, тогда как из мужчин только 25 %. И 46 % женщин становятся нетрудоспособными при сердечной недостаточнос-

ти, развившейся вследствие инфаркта миокарда, тогда как у мужчин этот показатель равен 22 %».

Причинами этой ситуации является то, что в последние 30–40 лет ИБС рассматривается как «мужская болезнь». В клинические исследования включают, главным образом, мужчин. Это сочетается с превентивными мерами и улучшением терапевтических подходов, что достоверно снизило смертность среди мужчин. Женщины по социальным причинам менее часто пользуются достижениями в диагностике и терапии, кроме того, данные, полученные в исследованиях на мужчинах, не могут быть автоматически перенесены на женщин.

Стратегический план действий по охране здоровья женщин в Европе (ВОЗ, 2001) особо отметил социальные факторы. Женщины живут дольше, чаще болеют и чаще пользуются услугами здравоохранения. В то же время их доля среди малоимущих выше, ниже их социальный статус. Уровень доходов женщин в среднем составляет лишь 70 % от доходов мужчин. Женщины больше подвержены депрессиям и стрессам, хроническим заболеваниям. Социальные факторы имеют крайне важное значение. В странах СНГ отмечается в последние десятилетия снижение фертильности, повышение материнской смертности и аборт, снижение ожидаемой продолжительности жизни женщин, ухудшение состояния здоровья тех из них, кто проживает в зонах вооруженных конфликтов. Возрастание понимания связи между социально-экономическими факторами и здоровьем привело к осознанию того факта, что гендерная принадлежность – это ключевой детерминант здоровья.

Неспецифические факторы риска (возраст для мужчин более 55 лет, для женщин – более 65 лет, курение, холестерин выше 6,5 ммоль/л, семейный анамнез СС заболеваний, сахарный диабет, снижение холестерина ЛПВП (ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин), повышение холестерина ЛПНП, ожирение (объем талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), малоподвижный образ жизни и прочие факторы хорошо известны. Наблюдается их выраженное возрастание среди женщин (курение выросло среди молодых женщин в противоположность тенденции к снижению среди мужчин). В то же время значимость этих факторов для мужчин и женщин различна, но причины этих различий не установлены.

Предмет особенного внимания клиницистов – АГ, развивающаяся у женщин в менопаузальном периоде. Многочисленными исследованиями кли-