

УДК 616.-12-008.331.1-08

Лечение гипертонической болезни

Э.А. Ананян, З.Т. Джндоян, Н.А. Ордян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра пропедевтики внутренних болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хронотерапия, гипертонический криз

Артериальная гипертензия – синдром стойкого повышения артериального давления, когда систолическое давление равно или превышает 140 мм рт. ст., а диастолическое давление равно или превышает 90 мм рт. ст.

Артериальная гипертензия (АГ) при массовых осмотрах населения выявляется у 10-20% обследованных. У 50% из них ее обнаруживают впервые. В половине случаев пациенты с диагностированной АГ до этого не лечились, а у половины леченых больных не удавалось достичь снижения АД до оптимального уровня.

Около 90% всех случаев АГ приходится на гипертоническую болезнь (ГБ), при которой повышенное АД не связано с какой-либо известной причиной. В остальных случаях удастся установить причину АГ – это так называемые симптоматические АГ (почечные, эндокринные, сосудистые и др.).

АГ является одной из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку у больных повышен риск преждевременной смерти и заболеваемости инфарктом миокарда, инсультом, сердечной недостаточностью.

По данным Американского комитета по изучению и контролю АГ, адекватная регулярная терапия больных АГ позволяет снизить смертность от инфаркта миокарда и инсультов на 43% и 54% соответственно. Риск сердечно-сосудистой смертности снижается при этом на 20%, а риск общей смертности – на 13% [6].

Лечение ГБ следует проводить у всех больных, уровень АД которых превышает 140/90 мм рт.ст., и осуществляется немедикаментозным и медикаментозным путем. При низком риске возникновения осложнений вначале это может быть только немедикаментозное лечение, в остальных случаях (при среднем, высоком и очень высоком риске) – ее сочетание с медикаментозной терапией.

Немедикаментозное лечение больных ГБ направлено на устранение и уменьшение действия факторов риска, способствующих прогрессированию болезни и развитию осложнений.

Изменение образа жизни, устранение стрессовых, психоэмоциональных ситуаций, нормализация взаимоотношений в семье и на работе способствуют нормализации АД особенно на начальных этапах развития ГБ [5].

Немедикаментозная терапия должна применяться на любом этапе заболевания и включает в себя лечебное питание, нормализацию массы тела, ограничение потребления алкоголя и курения, регулярные динамические физические нагрузки, фитотерапию, иглорефлексотерапию.

Основными принципами лечебного питания являются [4-6]:

- снижение потребления поваренной соли – не более 5-6 г в день. Следует помнить, что длительное ограничение соли (ниже 2 г в сутки) может привести к гипонатриемии и компенсаторной активации ренина-ангиотензиновой системы (РАС), что неблагоприятно повлияет на течение ГБ;
- уменьшение приема свободной жидкости до 1 – 1,5 л в сутки;
- антиатеросклеротическая направленность диеты, снижающей агрегацию тромбоцитов (жир морских рыб, который получают из тушек рыб, в отличие от рыбьего жира, получаемого из печени трески);
- включение в диету продуктов, богатых липотропными веществами, и продуктов моря;
- исключение продуктов, возбуждающих центральную нервную и сердечно-сосудистую системы (крепкие мясные и рыбные бульоны, крепкий чай, кофе), вызывающих метеоризм (газированные напитки, бобовые и др.);
- обогащение рациона продуктами, содержащими магний и калий, так как они быстрее выводятся из организма на фоне гипонатриевой диеты. Для обогащения диеты магнием используют овсяную и гречневую крупы, горох, сою, инжир, финики, шиповник, зеленый горошек, свежие овощи и фрукты и др. К продуктам, богатым калием, относятся изюм, курага, орехи, чернослив, апельсины, мандарины, постное мясо, картофель, молоко, творог, овсяная и пшенная крупы и др.

Необходимо снизить избыточную массу тела у лиц с преимущественным отложением жира в верхней части туловища (при окружности талии 85 см и более у женщин, 98 см и более у мужчин). У большинства из них уменьшение массы тела на 4-5 кг само по себе может привести к снижению АД. В свою очередь, избыточная масса тела может явиться причиной резистентности к проводимой лекарственной терапии.

Следует подчеркнуть, что основным принципом снижения массы

тела является снижение энергетической ценности рациона и увеличение физической активности.

Необходимо ограничить потребление алкоголя в день: для мужчин – не более 30 мл этанола (50-70 мл водки или коньяка или 150-200 мл сухого вина) и для женщин – не более 15 мл этанола (25-30 мл водки или коньяка или 75-100 мл сухого вина). В больших количествах алкоголь оказывает прямое вазопрессорное действие.

Курение – фактор риска развития АГ. У курильщиков риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 50-60% выше, чем у некурящих, поэтому необходимо настойчиво добиваться прекращения курения пациентом.

Нужно увеличить физическую активность – рекомендуется быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, волейбол по 35-40 минут не менее трех раз в неделю при частоте сердечных сокращений, составляющей 65-70% от максимальной. Тяжелая атлетика, подъем тяжестей способствуют повышению АД.

Пациентам, страдающим одновременно ИБС, а также лицам старше 40 лет с факторами риска ИБС перед началом тренировок необходимо провести пробу с дозированной физической нагрузкой.

Артериальная гипертензия является показанием для иглорефлексотерапии, которая способствует нормализации тонуса сосудодвигательного центра и симпатической нервной системы, что приводит к снижению АД. Этот метод лечения при мягкой АГ может полностью нормализовать АД, а при умеренной и выраженной гипертензии усиливает гипотензивный эффект медикаментозной терапии.

Известно, что существует огромное количество лекарственных растений, обладающих гипотензивным действием. К ним относятся пустырник, боярышник, рябина, корень валерьяны, листья мяты, земляники, трава крапивы, цветки ромашки, плоды малины и шиповника и др., которые применяются в виде настоев и сборов. Однако следует отметить, что фитотерапию наиболее целесообразно применять на ранней стадии ГБ; на поздних стадиях ГБ она малоэффективна, хотя и может применяться наряду с медикаментозной терапией [5].

Немедикаментозная терапия играет значительную роль в лечении мягкой артериальной гипертензии. При этом почти у половины этих больных удается достичь оптимального уровня АД, а у лиц с более высоким АД проводится параллельно с медикаментозной терапией, что позволяет существенно снизить дозы лекарств и уменьшить риск возникновения побочных эффектов этих средств.

Медикаментозная терапия. Начинать медикаментозную терапию следует при любом исходном уровне АД выше 140/90 мм рт.ст. В группе больных с низким риском медикаментозная терапия показана при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии на протяжении 6-12 месяцев.

В группе среднего риска антигипертензивную терапию (АГТ) назначают сразу или после 3-6 месяцев безуспешного немедикаментозного лечения [5,6,10].

Известно, что средств, излечивающих первичную АГ, не существует, однако соответствующая АГТ может изменить ее течение.

Цель назначения АГТ заключается в предупреждении заболеваемости и смертности, связанных с повышением АД, предупреждении поражения органов-мишеней, контроле АГ, улучшении качества жизни пациента [6].

Основные принципы медикаментозного лечения АГ [4-6]:

1. Начинать лечение с минимальных доз любого класса АГТ, постепенно увеличивая дозу препаратов до достижения оптимального эффекта.

2. Выбор лекарства должен быть патофизиологически обоснован, обеспечивать стабильный эффект в течение суток и хорошо переноситься больным.

3. Наиболее целесообразно использовать пролонгированные препараты с однократным приемом, что обеспечивает более мягкое действие с интенсивной защитой органов-мишеней и значительно удобнее для пациентов.

4. Медикаментозная терапия обычно назначается ступенчато, начиная с монотерапии, а при неэффективности ее назначается комбинация лекарств. При тяжелой АГ сразу назначается комбинированная гипотензивная терапия.

5. Как правило, требуется длительная, а нередко и пожизненная терапия индивидуальными дозами.

6. Нельзя резко прекращать лечение и внезапно отменять лекарства, что может вызвать синдром отмены и рост АД. Повышенное АД следует снижать постепенно, особенно у лиц пожилого возраста, поскольку быстрое снижение АД ухудшает мозговое, коронарное и почечное кровообращение.

7. Лечение следует считать успешным, если АД снижается до 140/90 мм рт.ст. при систоло-диастолической гипертензии и до 140/160/70-90 мм рт.ст. при изолированной систолической гипертензии.

8. Из огромного количества гипотензивных средств надо освоить наиболее эффективные, с минимальными побочными эффектами, доступные и придерживаться их, отработывая оптимальные поддерживающие дозы. Новейшие препараты не всегда самые лучшие и эффективные, хотя, может быть, и самые модные.

Общепринятой классификации антигипертензивных препаратов (АГП) не существует. В настоящее время основными группами АГП являются:

1. β -адреноблокаторы.
2. Диуретики (салуретики).

3. Антагонисты кальция.
4. Ингибиторы АПФ.
5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.
6. Прямые вазодилататоры.
7. α -адреноблокаторы.
8. α_2 -агонисты центрального действия и другие.

Новым направлением гипотензивной терапии может оказаться применение антагонистов рецепторов эндотелина. В последнее время синтезированы специфические антагонисты эндотелина, которые находятся в стадии клинического изучения [5].

Основными группами АГП считаются первые четыре. Это препараты первого ряда, которые влияют на гипертрофию левого желудочка, при длительном приеме не нарушают углеводный, липидный и пуриновый обмены, не задерживают жидкость в организме, не провоцируют «рикошетную» гипертензию, не вызывают патологическую ортостатическую гипотонию, не угнетают активность центральной нервной системы.

Лечение β -адреноблокаторами. Различают некардиоселективные (β_1 и β_2) и кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы. Они могут обладать или не обладать внутренней симпатомиметической активностью (ВСА), способностью растворяться в жирах (липофильностью) или в воде (гидрофильностью), а также дополнительными α -блокирующими, т.е. вазодилатирующими свойствами.

К некардиоселективным β -блокаторам без ВСА относятся пропранолол, надолол, тимолол, хлоранолол, соталол и др.; с ВСА относятся вискен, окспренолол, алпренолол, пенбутолол, болидолол и др.

Кардиоселективные β -адреноблокаторы избирательно блокируют β_1 -адренорецепторы миокарда и не вызывают бронхоспазма, сужения сосудов скелетных мышц, не ухудшают кровоток в конечностях, незначительно влияют на углеводный и липидный обмен.

К кардиоселективным β -адреноблокаторам без ВСА относятся атенолол, метопролол, бисопролол, беталок, эсмолол, небивалол и др.; с ВСА относятся ацебутолол, талинолол, пиндолол, окспренолол и др.

К липофильным β -адреноблокаторам относятся пропранолол, метопролол, алпренолол и др., к гидрофильным – надолол, атенолол и др.

К β -адреноблокаторам с вазодилатирующими свойствами (препараты третьего поколения) относятся некардиоселективные – пиндолол, лабетолол, проксодолол и др. и кардиоселективные – карведилол, целипролол и др. Небивалол также относится к этой группе препаратов, вазодилатирующий эффект которого обеспечивается за счет восстановления синтеза оксида азота.

Благодаря своей способности связываться с β -адренорецепторами различных органов и тканей, β -адреноблокаторы блокируют взаимодействие рецепторов с катехоламинами и предотвращают чрезмерную акти-

вацию симпатoadреналовой системы (САС) и РААС. Основными механизмами действия этой группы препаратов являются:

- уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса;
- блокада β_1 -адренорецепторов клеток ЮГА почек и подавление секреции ренина и активности ангиотензин-альдостероновой системы (ААС);
- восстановление чувствительности барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны, что способствует нормальной рефлекторной регуляции АД;
- кардиоселективные β -адреноблокаторы не нарушают функционирования β_2 -рецепторов, а значит расширяются артериолы и снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС);
- β -адреноблокаторы с ВСА способствуют активному уменьшению тонуса резистивных сосудов;
- β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами снижают АД за счет блокады α -адренорецепторов и/или благодаря восстановлению синтеза оксида азота.

Известно, что сочетание АД с гипертрофией левого желудочка увеличивает риск внезапной смерти и способствует нарушению ритма сердца. Доказано, что при лечении β -адреноблокаторами уменьшается масса гипертрофированного миокарда. Эта группа препаратов способна предупредить развитие инфаркта миокарда, снизить заболеваемость инсультом и развитие сердечной недостаточности. Кроме того, липофильные β_1 -адреноблокаторы повышают тонус блуждающего нерва и предупреждают развитие фибрилляции желудочков [5].

Таким образом, β -адреноблокаторы повышают выживаемость пациентов и положительно влияют на качество их жизни [1,4].

Побочные действия β -адреноблокаторов:

- отрицательный инотропный эффект, что может способствовать развитию сердечной недостаточности или усугубить ее;
- замедление атриовентрикулярной проводимости;
- отрицательный хронотропный эффект (развитие брадикардии);
- усиление бронхоспазма;
- синдром «рикошета» при внезапном прекращении приема препарата больными стенокардией;
- повышение уровня триглицеридов и снижение содержания липопротеинов высокой плотности в крови;
- при сахарном диабете подавление механизмов, противодействующих развитию гипогликемии;
- сонливость и депрессия;
- нарушение половой функции у мужчин.

Лечение диуретиками. Диуретики в течение нескольких десятилетий применяются не только в качестве мочегонных средств, но и как гипотензивные средства.

Механизм гипотензивного действия диуретиков заключается в следующем [1,4-6,14]:

- усиливают диурез, уменьшают содержание натрия и воды в сосудах и во внеклеточном пространстве, снижая тем самым объем циркулирующей крови (ОЦК) и сердечный выброс;
- влияют на транспорт ионов натрия в гладкомышечных клетках артерий и вен;
- удаляют натрий из сосудистой стенки, снижают ее ригидность, отечность, чувствительность к вазоспастическому действию катехоламинов и ангиотензина II, т.е. снижают сосудистый тонус;
- уменьшают содержание кальция в гладкомышечных клетках артерий;
- повышают активность депрессивных гуморальных систем, увеличивая синтез простагландинов в почках и повышая активность калликреин-кининовой системы.

Одни больные хорошо реагируют на прием диуретиков, у других они не оказывают должного антигипертензивного эффекта. Резистентность к диуретикам возникает вследствие активации САС и РААС в ответ на уменьшение ОЦК. В таких случаях добавление ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов часто позволяет преодолеть резистентность к действию диуретиков [5,6,14].

Для лечения АГ применяются следующие группы диуретиков:

- тиазидные и тиазидоподобные;
- петлевые;
- калийсберегающие;
- урикозурические;
- с вазодилатирующими свойствами.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее часто применяются у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, так как они обладают длительным и мягким действием. Их натрийуретический эффект длится от 3 до 5 дней, тогда как антигипертензивный эффект начинается с 3-4-го дня и достигает оптимальной величины через 3-4 недели. Это обусловлено развитием сосудорасширяющего эффекта за счет уменьшения концентрации натрия и кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Тиазидные диуретики теряют эффективность при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, поэтому их применяют при начальной стадии хронической почечной недостаточности [14].

К тиазидным диуретикам относятся гидрохлортиазид, хлортиазид, корзид и др., к тиазидоподобным – хлорталидон, клопамид, метолазон и др.

При лечении тиазидными средствами могут развиваться:

- гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия;
- гиперкальциемия;
- гиперурикемия;
- гипергликемия;
- повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики назначают ежедневно в малых дозах, что позволяет минимизировать их отрицательные эффекты и одновременно способствует снижению АД. Однако в последние годы преобладает более рациональный подход к применению этих препаратов для длительного лечения ГБ не в качестве монотерапии, а как комбинированных лекарственных средств вместе с ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами. К таким препаратам относятся тенорик, метопресс, вискальдикс, капозид, ко-ренитек, энапН и др.

Для петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид, урегит и др.) характерны быстрое начало и короткая продолжительность действия. При приеме внутрь они не имеют преимуществ перед тиазидными диуретиками, не обладают свойством снижать АД и используются при резистентности к тиазидным диуретикам, для купирования гипертонических кризов, при левожелудочковой недостаточности, отеке мозга, при тяжелой почечной недостаточности [1,6].

Калийсберегающие диуретики обладают слабым мочегонным действием, но они уменьшают выделение калия с мочой. Этим препаратам присущ также гипотензивный эффект за счет уменьшения ОЦК, снижения реактивности сердечно-сосудистой системы в ответ на воздействие норадреналина и ангиотензина II, а также снижение сократительной способности гладких мышечных волокон сосудов.

К калийсберегающим диуретикам относятся спиронолактон, триамтерен, амилорид. Спиронолактон, являясь антагонистом альдостерона, приводит к задержке в организме ионов калия, усилению натрийуреза и диуреза, предотвращает развитие фиброза в миокарде. Триамтерен оказывает прямое блокирующее влияние на реабсорбцию натрия и секрецию калия независимо от альдостерона.

При лечении АГ эти препараты в основном используют в комбинации с тиазидными или петлевыми диуретиками для предотвращения гипокалиемии. При хронической почечной недостаточности и сахарном диабете их применяют с осторожностью из-за повышенного риска гиперкалиемии.

К побочным явлениям относятся:

- желудочно-кишечные расстройства;
- сонливость;
- гинекомастия;
- импотенция, аменорея.

Урикозурические диуретики (индакринон, тикринафен) – новый класс препаратов, производных этакриновой кислоты. Эти диуретики применяются при сочетании гипертензии с подагрой, поскольку наряду с экскрецией натрия, калия, кальция, магния увеличивают экскрецию уратов.

К диуретикам с вазодилатирующим свойством относится индапамид (арифон), специально созданный для лечения АГ.

Механизм гипотензивного действия индапамида заключается в следующем:

- уменьшение гиперреактивности сосудов в ответ на действие норадреналина, уменьшение ОПСС;
- снижение сократительной способности гладких мышечных волокон сосудов;
- стимуляция синтеза простагландинов (в основном простагландина E₂), оказывающих сосудорасширяющее и гипотензивное действие.

Индапамид не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, может вызвать гипокалиемию и незначительную урикемию. Его гипотензивный эффект усиливается при комбинации с β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

В последние годы сообщается о препарате арилекс-калийсберегающем диуретике с мощным вазодилатирующим действием [5].

Блокаторы медленных кальциевых каналов. Характерным свойством блокаторов медленных кальциевых каналов или антагонистов кальция (АК) является частичное ограничение поступления ионов кальция в клетку через медленные кальциевые каналы.

В зависимости от химической структуры АК подразделяются на три группы:

- производные дигидропиридина (нифедипин и др.);
- производные фенилалкиламина (верапамил);
- производные бензотиазепина (дилтиазем).

Антагонисты кальция имеют следующие механизмы действия [1,4-6]:

- обладают вазодилатирующим свойством за счет снижения ОПСС;
- увеличивают почечный кровоток (нефропротекторное действие);
- обладают натрийуретическим действием без существенной потери калия;
- уменьшают агрегацию тромбоцитов за счет снижения продукции тромбоксана и увеличения продукции простациклина;
- улучшают кровоток по коронарным коллатералям;
- уменьшают степень гипертрофии левого желудочка;
- оказывают противоаритмическое действие;
- снижают давление в легочной артерии.

АК не изменяют липидного профиля плазмы, толерантности к углеводам, не повышают в крови содержания мочевой кислоты, не нарушают половой функции у мужчин, не ухудшают бронхиальную проходимость, не снижают физическую работоспособность.

В начале лечения АК снижение артериального давления вызывает рефлекторное увеличение активности САС, что проявляется повышением ЧСС и концентрацией катехоламинов в крови. У лиц пожилого возраста активация САС менее выражена при лечении АК по сравнению с больными молодого возраста, что, вероятно, обусловлено меньшей чувствительностью барорецепторов в пожилом возрасте [5].

Различают АК первого, второго и третьего поколения. К АК первого поколения относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем, к АК второго поколения относятся никардипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин и др., к АК третьего поколения относятся нафтопидил, эмопамил, лерканидипин и др.

Производные дигидропиридинов отличаются более выраженным вазодилатирующим эффектом и меньше влияют на сократимость миокарда и проводящую систему сердца.

Производные фенилалкиламинов снижают автоматизм синусового узла и проводимость по АВ соединению, имеют отрицательный инотропный эффект.

Производные бензодиазепинов почти одинаково обладают вазодилатирующим свойством, отрицательным инотропным действием, снижают автоматизм синусового узла и АВ проводимость.

Эти особенности АК используются для дифференцированного их назначения больным: при АГ целесообразно применять производные дигидропиридина, производные фенилалкиламинов и бензодиазепинов также могут использоваться для лечения больных ГБ при сочетании с ИБС и нарушениями сердечного ритма (синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия и др.).

К побочным явлениям препаратов дигидропиридинового ряда относятся головная боль, покраснение лица, пастозность на лодыжках, тахикардия, снижение сократительной способности миокарда.

Противопоказаниями для этого ряда препаратов являются стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) и хроническая сердечная недостаточность III и IV стадий.

К побочным действиям верапамила относятся развитие брадикардии, замедление АВ проводимости, снижение сократительной способности миокарда, запоры.

Противопоказаниями к лечению верапамилем являются АВ блокада высоких степеней, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, мерцательная аритмия.

Дилтиазему присущи те же побочные эффекты, что и верапамилу, но его отрицательное хроно- и инотропное действие выражено в меньшей степени.

Антагонисты кальция второго поколения отличаются более медленным развитием вазодилатирующего эффекта и большей продолжительностью антигипертензивного действия, меньшим влиянием на САС и поэтому более предпочтительны при длительном лечении АГ.

Антагонисты кальция третьего поколения обладают высокой биодоступностью при пероральном применении, большей длительностью действия и плотностью связи с рецепторами кальциевых каналов, вызывают минимальное повышение активности САС, частота сердечных сокращений практически не увеличивается.

В последние годы в ряде исследований было показано, что длительная терапия АК короткого действия повышает риск развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, поэтому в настоящее время отдается предпочтение пролонгированным формам АК (адалат ретард, адалат SR, прокардия XL, нифедипин GITS, нифедипин CC, кардил ретард, финоптин ретард и др.) [6]. Длительность гипотензивного действия этих форм – 24 часа.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Ингибиторы АПФ – группа препаратов, обладающая высокой эффективностью при лечении ГБ, основными свойствами которой являются: а) ингибирование превращения ангиотензина I в активный ангиотензин II, что обеспечивает снижение активности гуморальной РААС и тканевой РАС; б) замедление скорости разрушения брадикинина [6].

Ингибиторы АПФ имеют следующие механизмы гипотензивного действия [1,5,6,14]:

- снижают преднагрузку и постнагрузку за счет венозной и артериальной вазодилатации;
- снижают ОПС;
- снижают АД без развития тахикардии;
- улучшают коронарный, мозговой и почечный кровоток;
- уменьшают секрецию альдостерона и тормозят инактивацию предсердного натрийуретического фактора, что способствует натрийурезу;
- увеличивают синтез оксида азота;
- предотвращают и уменьшают гипертрофию левого желудочка;
- проявляют калийсберегающий эффект;
- повышают содержание в крови липопротеинов высокой плотности;
- уменьшают протеинурию при диабетической нефроангиопатии.

В настоящее время доказано, что ингибиторы АПФ эффективны не только при высокорениновой, но при низкорениновой форме АГ.

К первому поколению ингибиторов АПФ относятся каптоен, каптоприл, тензиомин, имеющие среднюю продолжительность действия.

Ко второму поколению относятся все остальные ингибиторы АПФ продленного действия (эналаприл, вазеретик, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.).

Одно из преимуществ ингибиторов АПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами состоит в незначительной частоте побочных эффектов, к которым относятся:

- аллергические реакции;
- сухой кашель, дисфония;
- гиперкалиемия;
- со стороны органов пищеварения иногда наблюдается извращение вкуса, тошнота, рвота;
- возможно парадоксальное повышение АД у больных с односторонним стенозом почечной артерии.

Противопоказания к лечению ингибиторами АПФ:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- беременность;
- стеноз почечных артерий;
- стеноз устья аорты;
- стеноз митрального отверстия;
- гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивный вариант).

Антагонисты рецепторов ангиотензина (АТ) II. Известно, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) представлена во многих органах и тканях: легких, сердце, сосудах, почках, надпочечниках, репродуктивных органах.

Установлено, что в сердце человека только 10 % АТ II образуется с участием АПФ, а остальное количество – под влиянием фермента химазы. В связи с этим при лечении АГ ингибиторами АПФ не в полной мере блокируется образование АТ II в сердце. Поэтому большое значение имеет применение препаратов, блокирующих рецепторы АТ II и непосредственно влияющих на их биологическое действие [5].

К препаратам этой группы относятся лосартан, ирбесартан, валсартан и др. Гипотензивная активность этих препаратов сопоставима с таковой у ингибиторов АПФ, а преимуществом являются хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов [2, 5].

Препараты этой группы повышают сердечный выброс, не уменьшают мозговой кровоток и могут быть использованы при диабетической нефропатии.

В настоящее время изучаются механизмы действия и эффективность применения при АГ ингибиторов ренина эналакирена и ES-8891 [5].

Дифференцированный подход к применению антигипертензивных препаратов первого ряда [9,14]

Препараты	Показания
β-адреноблокаторы	Молодой возраст Принадлежность к белой расе Гиперкинетический тип гемодинамики Гиперрениновый вариант АГ ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз) Тахикардии, экстрасистолия и высокий риск фибрилляции желудочков, внезапная кардиогенная смерть Гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный стеноз Пролапс митрального клапана Гипертиреоз Мигренозные головные боли Старческий тремор
Диуретики	Пожилым возраст Принадлежность к черной расе Ожирение Сердечная недостаточность Объемзависимый гиперрениновый вариант АГ Хроническая почечная недостаточность Остеопороз
Антагонисты кальция	Пожилым возраст Принадлежность к черной расе Стенокардия напряжения и вазоспастическая стенокардия Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (верапамил, дилтиазем) Цереброваскулярная недостаточность Хронические обструктивные заболевания легких Заболевания почек Гиперлипидемия Мигренозные головные боли

Ингибиторы АПФ	Молодой возраст
	Принадлежность к белой расе
	Сердечная недостаточность
	ИБС
	Хронические обструктивные заболевания легких
	Дислипидемия
	Сахарный диабет
	Поражение периферических сосудов

Ступенчатая терапия ГБ сформировалась в начале 70-х годов прошлого столетия. К этой терапии прибегают, если немедикаментозные методы, применявшиеся в течение 12 недель при мягкой и умеренной АГ, не дают эффекта, при высоких стадиях АГ лечение начинают с третьей или четвертой ступеней.

Схема ступенчатого лечения больных ГБ [13]

1 ступень	Немедикаментозное лечение (диета, снижение массы тела, ограничение соли, исключение алкоголя, повышение физической активности, нормализация сна и др.)
2 ступень	Монотерапия одним из препаратов первого ряда (β-блокаторами или диуретиками, или антагонистами кальция, или ингибиторами АПФ)
3 ступень	Увеличение дозы первого препарата или замена его другим. Добавление второго препарата иного ряда
4 ступень	Замена второго препарата или добавление третьего препарата иного ряда
5 ступень	Добавление четвертого препарата. Дополнительное обследование пациента и /или направление на госпитализацию

Немедикаментозная терапия проводится на всех ступенях лечения больных ГБ.

При лечении мягкой и умеренной АГ обычно достаточна монотерапия или сочетание двух препаратов. Первоначальным препаратом рекомендуется выбрать β -адреноблокаторы или/и диуретик, поскольку в многочисленных широкомасштабных исследованиях было продемонстрировано, что именно эти лекарства уменьшают смертность и развитие осложнений у больных ГБ. Желательно выбрать препараты с пролонгированным действием, которые плавно снижают АД. Следует начинать с низкой дозы препарата, затем медленно повышать ее, титруя дозировку в зависимости от АД, дозу повышают максимально или, что еще лучше, добавляют второй препарат [14].

В последние годы предложено использование у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой АД диспергируемой (растворимой) формы ингибитора АПФ – периндоприла как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, что обеспечивает в большинстве случаев быстрый и оптимальный гемодинамический эффект: контроль не только АД, но и ЧСС, даже без β -адреноблокаторов [11,12]. В ряде исследований последних лет доказана фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Такое сочетание позволяет нивелировать ряд потенциально неблагоприятных эффектов монотерапии β -адреноблокаторов [7]. Необходимо помнить, что для достижения адекватного контроля АГ без развития побочных эффектов может потребоваться несколько месяцев.

При тяжелой и устойчивой к лечению АГ необходима комбинация трех или четырех лекарственных средств, причем все они могут быть выбраны из препаратов первого ряда. Задачей комбинированной терапии является такой подбор препаратов в относительно низкой дозе, которые способны повысить эффективность лечения и уменьшить число побочных эффектов [14].

Диуретики усиливают антигипертензивный эффект почти всех препаратов благодаря их способности предотвращать задержку жидкости. Особенно эффективно добавление тиазидных диуретиков к β -адреноблокаторам, ингибиторам АПФ и α -адреноблокаторам.

Очень высока антигипертензивная эффективность комбинации ингибитора АПФ и АК дигидропиридинового ряда, поскольку оба препарата уменьшают повышенное ОПСС [3,8,15]. Сочетание верапамила с ингибиторами АПФ целесообразно применять при диабетической нефропатии. Сочетание β -адреноблокатора с дилтиаземом и верапамилом нецелесообразно из-за повышенного риска угнетения сократительной функции сердца и резкого замедления атрио-вентрикулярной проводимости. Однако при лечении АГ может быть использовано сочетание других – дополнительных лекарственных препаратов, например, прямых вазодилататоров с диуретиками.

Существуют дополнительные лекарственные средства, обладающие антигипертензивным действием, но в силу разных причин не применяемых в клинической практике для длительного лечения больных ГБ.

Прямые вазодилататоры. Эти препараты обладают прямым сосудорасширяющим (независимым от вегетативной нервной системы) действием, влияя в первую очередь на артериальные сосуды. К препаратам этой группы относятся гидралазин гидрохлорид и миноксидил. К побочным действиям гидралазина относятся головная боль, тахикардия, задержка натрия и воды, тошнота, волчаночноподобный синдром. Более мощный вазодилататор миноксидил вызывает больше побочных эффектов, чем гидралазин, в частности гирсутизм, что тягостно переносится женщинами.

Блокаторы постсинаптических α_1 -адренорецепторов действуют на уровне периферических сосудов, способствуя значительной артериолярной и венозной вазодилатации, что снижает ОПСС, а также снижается агрегация тромбоцитов. Другим важным свойством этой группы лекарств является их благоприятное влияние на липидный профиль, а отсутствие отрицательного влияния на углеводный обмен позволяет использовать их при сахарном диабете.

К этой группе препаратов относятся празозин, теразозин, доксазозин и др. Однако наличие выраженных побочных действий (ортостатическая гипотензия, потливость, задержка натрия и воды, сухость во рту, головокружение, сердцебиение) не позволяет рекомендовать их для широкого использования у пациентов с мягкой и умеренной АГ.

Антиадренергические препараты, преимущественно центрального действия, тормозят симпатическую импульсацию из головного мозга, тем самым уменьшают ОПСС, величину сердечного выброса и приводят к обратному развитию гипертрофии левого желудочка.

К препаратам этой группы относятся клонидин, клопамид, метилдопа, моксонидин и др. Имея большое количество побочных эффектов (выраженная сухость во рту, периферические отеки, сонливость, депрессия, развитие утренней гликемии, снижение половой функции у мужчин, синдром «рикошета»), эти препараты уступили свое место современным препаратам.

В настоящее время иногда используется клопамид, но только как средство «скорой помощи» при гипертонических кризах. Моксонидин, имея менее выраженные побочные эффекты, угнетает РААС, может использоваться при ГБ при сопутствующем сахарном диабете, дислипидемии, ИБС, бронхиальной астме. Метилдопа применяется исключительно при лечении АГ у беременных женщин.

Антиадренергические препараты преимущественно периферического действия уменьшают содержание норадреналина в периферических нервных окончаниях. В результате снижается САС, ОПСС, сердечный

выброс и нормализуется АД.

К этой группе препаратов относятся резерпин, исмелин, адельфан и др., которые в настоящее время не используются из-за большой частоты побочных эффектов, из которых наиболее значимы ортостатическая гипотензия, заложенность носа, брадикардия, задержка натрия и воды, мышечная слабость, поносы.

Надо отметить, что препараты этой группы применяют некоторые пожилые больные, поскольку хорошо их переносят, привыкли к ним и не хотят от них отказываться. К тому же эти лекарственные средства более дешевы и доступны.

Особенности медикаментозной терапии при некоторых клинических состояниях и сопутствующих заболеваниях [6]:

АГ и ИБС – β -адреноблокаторы (без ВСА), ингибиторы АПФ, верапамил, дилтиазем, вазодилататоры, нитраты.

АГ и сердечная недостаточность – ингибиторы АПФ, диуретики, β -адреноблокаторы третьего поколения, нитраты.

АГ и ГКМП – β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем.

АГ и сахарный диабет – ингибиторы АПФ, АК (верапамил, дилтиазем), вазодилататоры, диуретики.

Изолированная систолическая гипертензия у пожилых – дигидропиридиновые АК, диуретики (контроль ОЦК, липидов и углеводов).

АГ и мерцательная аритмия – β -адреноблокаторы, АК (кроме дигидропиридиновых).

АГ и аденома простаты – α -адреноблокаторы (уменьшают гиперплазию простаты и обструкцию мочевых путей).

АГ и хронические обструктивные заболевания легких – ингибиторы АПФ, АК (верапамил, дилтиазем, пролонгированные препараты дигидропиридинового ряда).

АГ и заболевание периферических сосудов – вазодилататоры, АК, ингибиторы АПФ, α -адреноблокаторы.

АГ и почечная недостаточность – петлевой диуретик, ингибитор АПФ (при стенозе почечной артерии прекратить лечение ингибитором АПФ).

Величины АД на протяжении суток значительно колеблются. Суточные (циркадные) ритмы АД хорошо изучены, и назначение гипотензивных средств целесообразно проводить с учетом суточного мониторирования АД, т.е. осуществлять хронотерапию [5, 15].

Доказано, что в ночное время АД снижается и достигает минимума около 3 часов, затем начинает снова нарастать. Скорость нарастания является максимальной между 6 и 7 часами, а период максимального подъема АД бывает между 10 и 12 часами утра. Суточные изменения АД аналогичны у лиц с АГ и нормальным АД, однако у последних подъемы АД менее выражены. Клиническое значение утреннего подъема АД прояв-

ляется в том, что на это время приходится наибольшее число случаев инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и инсультов. В связи с этим очень важно, чтобы АГТ позволяла контролировать АД в критический период – от 6 до 12 часов.

Величина ночного снижения АД тоже важна и в норме составляет около 10-20 %. При тяжелой АГ с выраженным поражением органов-мишеней это снижение менее выражено или отсутствует. Суточное мониторирование дает возможность контролировать АД и назначать соответствующую АГТ. Наибольшее снижение АД в ночное время вызывают АК, затем (в порядке снижения эффективности) ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы без ВСА, лабетолол, β -адреноблокаторы с ВСА и адренергические ингибиторы центрального действия. Эффективно снижают скорость роста АД в утренние часы исрадипин и доксазозин. Однако следует учитывать как недостаточное, так и чрезмерное снижение АД в ночное время, особенно у пожилых лиц, что может привести к ухудшению мозгового кровообращения.

Злокачественная АГ в настоящее время в большинстве случаев выявляется при симптоматической АГ. При этом обычно назначаются 3-4 антигипертензивных препарата или $\alpha 1$ -адреноблокаторы [6].

Резистентная АГ диагностируется при невозможности достигнуть нужного АД при трех- или четырехлекарственной схеме лечения (у 3-11% больных ГБ). Такая АГ обусловлена несоблюдением врачебных рекомендаций и неправильным лечением (низкие дозы препаратов, неправильное сочетание препаратов, одновременный прием лекарств, повышающих АД, потребление большего количества рекомендуемого этанола в сутки, курение, ожирение). Одной из самых частых причин резистентной АГ является гиперволемиа из-за употребления недостаточной дозы диуретиков, повышенного потребления натрия, а также прогрессирующая почечная недостаточность [14].

Лечение гипертонических кризов. Для правильного оказания неотложной помощи при гипертонических кризах (ГК) сначала необходимо оценить тяжесть и остроту клинической ситуации, так как скорость, с которой нужно снизить АД, определяется степенью угрозы повышенного АД для здоровья больного. Затем надо наметить уровень, до которого необходимо снизить АД, выбрать необходимые лекарственные средства и способ их применения.

При ГК происходит резкое, обычно значительное, повышение систолического и диастолического АД. Определяющим фактором острого повышения АД является увеличение ОПСС, ОЦК, при этом минутный объем сердца может быть не изменен, снижен или повышен. При острых состояниях необходимо воздействовать на все три механизма регуляции АД: ОПСС, ОЦК и сократительную способность миокарда. Изолирован-

ное воздействие на один из указанных факторов вызывает компенсаторную реакцию со стороны остальных [4].

Все случаи повышения АД можно разделить на две группы:

- осложненный ГК, характеризуется быстро прогрессирующим повреждением органов-мишеней, что угрожает жизни больного. Расценивается как критическое состояние, требующее обязательной госпитализации больного и немедленного снижения АД;
- неосложненный ГК, не сопровождается острым повреждением органов-мишеней. Расценивается как неотложное состояние и не требует госпитализации больного.

В первом случае ГК артериальное давление необходимо снизить в течение от нескольких минут до 20-30 минут до привычного «рабочего» или несколько более высокого уровня, использовать внутривенный капельный путь введения гипотензивных препаратов.

При неосложненном ГК АД следует снижать постепенно и относительно медленно: первоначально от нескольких минут до 1-2 ч не более, чем на 25% от исходного АД и в течение последующих 2-6 ч – примерно до 160/100 мм рт.ст.

Избыточное снижение АД может спровоцировать ишемию почек, головного мозга и сердца.

Для купирования ГК применяются следующие парентеральные АГП: нитропруссид натрия, нитроглицерин, эналаприлат, гидралазина гидрохлорид, лабетолол, диазоксид, клонидин, пентамин, эсмолол.

Из пероральных препаратов каптоприл, клонидин, нифедипин.

Непрерывное внутривенное введение нитропруссида натрия надежно и в течение нескольких секунд снижает АД. Однако этот мощный эффект исчезает быстро, что требует непрерывного мониторинга АД в блоке интенсивной терапии. Этот препарат применяется практически при всех формах ГК. Нитропруссид натрия вызывает расширение не только артериол, но и вен и потому уменьшает как преднагрузку, так и постнагрузку левого желудочка, что делает препарат особенно ценным при лечении больных ГБ с сердечной недостаточностью. При слишком быстром снижении АД наблюдаются побочные эффекты (тошнота, рвота, возбуждение, мышечные подергивания и др.) [14].

Нитроглицерин, подобно нитропруссиду натрия, расширяет резистивные сосуды, а также крупные емкостные вены. По сравнению с нитропруссидом натрия он оказывает больший эффект на вены, чем на артериолы.

Внутривенное капельное введение нитроглицерина используется при гипертензиях во время и после операции аорто-коронарного шунтирования, при сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, не поддающейся лечению стенокардии и остром отеке легких. Гемодинамические исследования показали, что при ГК с сопутствующей ИБС целе-

сообразно применять внутривенно капельно нитроглицерин, поскольку он увеличивает коронарный кровоток, тогда как нитропруссид натрия ограничивает приток крови к очагам ишемии, вероятно, за счет механизма «обкрадывания». К наиболее частым осложнениям относятся головные боли, тахикардия, тошнота, чувство страха, мышечные подергивания [14].

Диазоксид – артериоларный вазодилататор для внутривенного введения, начинает действовать через 1-3 минуты, продолжительность действия до 24 ч. Поскольку диазоксид может вызвать задержку жидкости, обычно одновременно с ним вводят внутривенно фуросемид.

β -адреноблокаторы, как правило, не применяются для купирования ГК, так как могут привести к генерализованному сосудистому спазму. Исключение составляет лабетолол, который вводится внутривенно, максимальное действие наступает в течение 5 минут.

Гидралазин гидрохлорид — артериоларный вазодилататор, значительно уменьшает ОПСС, вводится внутривенно капельно, его действие проявляется через 10 -20 минут, длительность гипотензивного эффекта – 2-6 ч. Побочные эффекты тошнота, рвота, реже – приступ стенокардии.

Клонидин при внутривенном струйном введении дает много побочных эффектов и не может быть использован при остром ИМ, инсультах, отеке легких, брадикардии. Исключение составляют случаи значительного повышения АД после резкой отмены клонидина или ГК в послеоперационном периоде.

Пентамин — ганглиоблокатор для внутривенного струйного введения, действие которого проявляется через 5-15 мин и достигает максимума через 30 минут.

В настоящее время гидралазин и пентамин редко применяются для купирования ГК, но при отсутствии других препаратов можно ими воспользоваться.

К дополнительным средствам при ГК для внутривенного введения относятся эуфиллин, магния сульфат, фуросемид и дибазол (гипотензивное действие дибазола выражено умеренно). Кроме магния сульфата эти препараты не купируют ГК, но благоприятно действуют на мозговое кровообращение [6].

В настоящее время при неосложненном ГК используются в основном таблетированные формы короткодействующих препаратов. Предпочтение отдается каптоприлу, который принимается сублингвально, а снижение АД начинается через 10 минут с продолжительностью действия до 3 часов.

Согласно рекомендациям JNC (1997), нифедипин не следует использовать сублингвально при ГК из-за опасности чрезмерного и непредсказуемого снижения АД, что может усугубить ишемию сердца и мозга. Препарат противопоказан при остром ИМ и нестабильной стенокардии [6].

Во всех случаях после купирования криза необходимо немедленно начать гипотензивную терапию с приемом препаратов внутрь сразу в достаточно больших дозах, а не в малых, как рекомендуют при неугрожающей артериальной гипертензии [1].

Поступила 22.08.16

Հիպերտոնիկ հիվանդության բուժումը

Է. Ա. Անանյան, Զ. Տ. Զոդոյան, Ն. Ա. Օրդյան

Հոդվածում ամփոփված է վերլուծություն, որը վերաբերվում է սիրտ-անոթային համակարգի արդիական խնդրին՝ հիպերտոնիկ հիվանդության բուժմանը, ոչ դեղորայքային, դեղորայքային, ժամանակակից համակցված դեղամիջոցների օգտագործմանը և նրանց արդյունավետությանը և քրոնոթերապիային:

The treatment of hypertonic disease

E.A.Ananyan, Z.T.Jndoyan, N.A.Ordyan

The publication presents a systematic review concerning one of the actual problems of cardiovascular system – treatment of hypertonic disease.

In the review there are discussed the nonmedical and medical treatments of arterial hypertension, high blood pressure in combination with some diseases and clinical situations, chronotherapy, hypertonic crisis.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2. М., 1997, с. 122-165.
2. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиопревращающих ферментов и антагонистов ангиотензина II. М., 1998.
3. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Наливаева А.В. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология, 2015, т. 55, № 10, с. 19-24.
4. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей. М., 2001, с. 270-283.
5. Окорочков А.Н. Руководство. Лечение болезней внутренних органов, М., 2001, т. 3, кн.2, с. 44-161.
6. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система), 2013, М., с. 640-668.

7. Тарловская Е.И., Скибицкий С.В., Мальчикова С.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Кардиология, 2015, т. 55, 4, с. 25-29.
8. Филипов Е.Ф., Якушин С.С. Возможность фармакологической коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией: исследование НИКОМАХ, Кардиология, 2015, т. 55, 11, с. 45-50.
9. Gifford R.W. Jr. «Mild Hypertension: Critical analysis of different therapeutic approaches. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 1989, 56: 337- 345.
10. Hansson L.D., Monsour J.W., Grant D. B. Effects of intensive blood pressure lowering in patients with hypertension (HOT trial). Lancet, 1998, 351: 1755-1761.
11. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril / indapamid fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. Current medical research and opinion, 2009; 9 (25): 2271-2280.
12. Poulter N.R., Dobson J.E., Sever P.S., Dahloff B., Wedel H., Campbell N.R. Baseline heart rate, antihypertensive treatment and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT. J. Am. Coll. Cardiol., 2009; 54: 1154-1161.
13. The Merck manual of diagnosis and therapy. Руководство по медицине, 1997, М., 279-287.
14. Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J. Hypertension, 2012; 30: 449-456.