

Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства?

А. С. Скотников, Д. Ю. Юдина, Е. Ю. Стахнёв

Медикаментозное лечение повышенных цифр артериального давления (АД) в течение десятков последних лет остается популярной и очень востребованной темой, обсуждаемой на страницах перечня медицинских изданий, в научных программах терапевтических конгрессов и многочисленных средствах массовой информации.

Тезис 1. Современные препараты

История изучения и применения гипотензивной терапии помнит применение многих лекарственных средств, среди которых были периферические вазодилататоры, ганглиоблокаторы, симпатолитики, миотропные спазмолитики, органические нитраты, петлевые диуретики, α -адреномиметики, нейролептики, а также препараты, содержащие макро- и микроэлементы, растительные алкалоиды, витамины и биологически активные добавки (рис. 1).



Однако перечисленные классы медикаментов изжили себя в качестве лекарственных средств, применяемых с целью коррекции АД, а их назначение в urgentных и плановых ситуациях в эпоху расцвета современных гипотензивных препаратов неоправданно, старо, а зачастую опасно.

Современными гипотензивными препаратами являются ингибиторы АПФ (иАПФ) (эналаприл, рамиприл, периндоприл, лизиноприл и т. д.), антагонисты ангиотензиновых рецепторов (лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан, азилсартан и т. д.), блокаторы медленных кальцевых каналов (амлодипин, лерканидипин, фелодипин и т. д.), бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол и т. д.), альфа-адреноблокаторы (урапидил и т. д.), диуретики (индапамид, хлорталидон, гидрохлортиазид и т. д.), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин и т. д.).

Часть из этих препаратов стали классикой, пройдя огромное количество широкомасштабных исследований (например, эналаприл, метопролол, индапамид и т. д.), изучение же других более новых препаратов продолжается и сегодня (например, азилсартан, урапидил, лерканидипин и др.). Основной эффект всех этих лекарственных средств выражается в понижении артериального давления, все они воздействуют на АД примерно в равной степени и эквивалентно друг другу снижают риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Однако выбор конкретного препарата врачом должен зависеть от множества особенностей больного, которому назначается терапия: гендерных и возрастных особенностей, конституции и телосложения, уровня приверженности к терапии, наличия хронических интоксикаций, индивидуальной непереносимости компонентов лекарственного средства, коморбидного статуса, сопутствующего лечения, — все это делает идеальный подход к назначению гипотензивных медикаментов (впрочем, как и любых других) строго персонифицированным, что на практике достигается далеко не всегда.

Тезис 2. Препараты с большой доказательной базой

Начиная с 1990-х гг. основой медицинской практики стали не устоявшиеся стереотипы, а научные данные, полученные в ходе клинических исследований разных масштабов, уровней и видов — доказательства безопасности

лечения, доказательства эффективности лечения, доказательства сиюминутной эффективности лечения по «суррогатным» конечным точкам (снижение АД, коррекция липидограммы, изменение фракции выброса и т. д.) и доказательства прогностической эффективности терапии по «твердым» конечным точкам (снижение смертности и защита органов-мишеней). Из обилия современных гипотензивных препаратов далеко не все отличаются всей полнотой вышеперечисленной доказанности. На примере иАПФ из таблицы видны основные препараты, зарекомендовавшие себя с научной точки зрения. Детально ознакомившись с данными, представленными в таблице, можно сделать вывод о том, что даже классические и уже далеко не новые иАПФ (например, эналаприл) по сей день не утратили своих позиций, заслуженных в исследованиях ANBP 2, NETWORK, RESOLVD, SCAT, STOP — Hypertension 2, PRACTICAL, ABCD, CARMEN, CASSIS, CONSENSUS, CONSENSUS II, HANE, LIVE, PRESERVE, RAAS, SLIP, SOLVD, TOMHS, V — HeFT II и др., а потому не уступили более новым представителям своего же класса.

иАПФ	Число Trials	Число больных в них	Число Trials с «твердыми» конечными точками	Число больных в них	Число Trials с доказанной эффективностью на общую смертность	Число больных в них
Калтоприл	10	89185	9	88427	5	63514
Эналаприл	14	30340	10	27961	7	12791
Рамиприл	13	34215	8	22109	2	11547
Лизиноприл	7	53435	5	53030	1	3164
Трандолаприл	1	1749	1	1749	1	1749
Зофеноприл	1	1556	1	1556	1	1556
Спироприл	2	843	1	248	1	248
Периндоприл	3	18800	2	18320		
Делаприл	1	1936	1	1936		
Цилазаприл	2	2129	1	1436		
Фозиноприл	4	1731	1	285		
Квинаприл	3	5621	1	129		
Бенazeприл	1	583	—	—		
Моэксиприл	1	93	—	—		

Тезис 3. Препараты с органопротективными свойствами

Эквивалентность и сопоставимость гипотензивного эффекта данных лекарственных препаратов диктует необходимость поиска и констатации их дополнительных свойств, уравнивать величины которых, в большинстве своем, не представляется возможным. Богатая палитра плеiotропных и органопротективных (церебро-, ангио-, кардио-, нефропротекция) эффектов современных гипотензивных препаратов, а также их минимальные межлекарственные взаимодействия способствуют рационализации фармакотерапии артериальной гипертензии у коморбидных больных, обладающих рядом факторов риска и широким спектром сопутствующей патологии, а потому обреченных на прием большого числа медикаментов.

Преимущество одних гипотензивных препаратов перед другими связано, прежде всего, с их органопротективными свойствами, которые на фоне параллельного снижения АД способствуют значимому уменьшению частоты развития неблагоприятных сосудистых событий. Из этого следует, что назначение гипотензивной терапии среди прочих интересов преследует задачу сохранения структуры и функции внутренних органов (рис. 2).



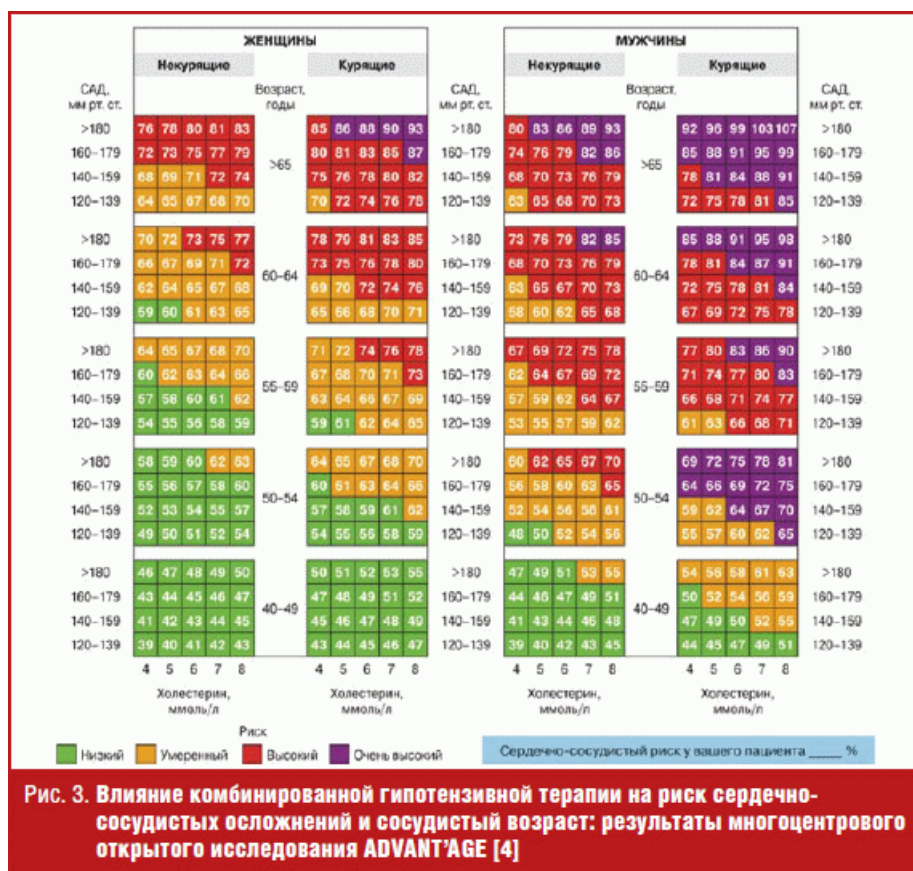
Говоря о кардиопротекции, выбор лекарственного средства, снижающего уровень АД, должен отражать его

влияние на уменьшение гипертрофии и дилатации миокарда левого желудочка, замедление прогрессирования миокардиофиброза, обеспечение антиишемических эффектов и коррекцию метаболических процессов в сердечной мышце. Кардиопротективные эффекты гипотензивных препаратов широко изучены, доказано, что современные лекарственные средства, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, потенцируют кардиопротективные эффекты друг друга и могут быть дополнены селективными препаратами из ряда средств с метаболическим эффектом на клетку (триметазидин, ранолазин, мельдоний).

Церебропротективные свойства гипотензивных препаратов складываются, прежде всего, из их способностей профилировать первичные и повторные цереброваскулярные катастрофы, что может быть достигнуто путем улучшения реологических свойств крови, увеличения высвобождения оксида азота и простаглиннов, нормализации функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов, а также контроля над частотой сердечных сокращений и с помощью других механизмов. Дополнением к гипотензивной терапии, обладающей церебропротективным эффектом, могут служить селективные нейропротекторы: донаторы ацетилхолина (цитиколин, холина альфасцерат), стимуляторы нейропептидной активности (Церебролизин, Актовегин), вазодилататоры (винпоцетин, нафтидрофурил, пирацетам и т. д.).

Нефропротекция, обусловленная влиянием гипотензивных лекарственных средств, обычно сводится к дилатации афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков, снижению гидравлического давления в клубочковых капиллярах, торможению пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток и фибробластов, а также уменьшению синтеза компонентов мезангиального (межсосудистого) матрикса. Важность нефропротекции и почечная безопасность любой терапии, учитывая доказанность взаимоотношения сосудистой патологии урологических и нефрологических заболеваниями (Стахнёв Е. Ю., 2013), не вызывает никаких сомнений. Нефропротективными эффектами обладают многие гипотензивные препараты, однако в большей степени ими характеризуются рамиприл, ирбесартан, бисопролол и индапамид.

Немалое внимание в последнее время уделяется ангиопротекции и способности препаратов воздействовать не только на один фактор риска, а сразу на весь их спектр, несколько нивелируя синергизм негативных эффектов последних, т. н. «сосудистый (сердечный) возраст». Этот показатель является тесно связанным с Фрамингемской шкалой кардиоваскулярного риска (SCORE), прост в вычислении, нагляден и применим в рутинной врачебной деятельности (рис. 3).



Данный показатель применим не только для изолированной оценки функционального состояния сердца и крупных сосудов, но и позволяет дать некую целостную оценку состояния организма пациента. Online-калькулятор сосудистого возраста представлен на одном из европейских медицинских сайтов: <http://www.everisthealth.com/tools/calculator/>.

Эффективность органопротективных свойств медикаментов, принимаемых с целью снижения АД, можно объективно оценить с помощью ряда дополнительных диагностических методик, среди которых

электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также измерение жесткости сосудистой стенки (индекс CAVI), и заполнения вышеприведенной шкалы расчета сосудистого возраста.

В одной из наших работ (неинтервенционное исследование ФОРСАЖ, посвященное изучению влияния ранней Фармакологической Органопротекции на Развитие осложнений Артериальной гипертензии в условиях низкой приверженности к лечению) с отечественным препаратом Гипотэф, в состав которого входят низкие дозы эналаприла, метопролола тартрата, индапамида и винпоцетина, доказательная база которых была описана авторами в предыдущих статьях, мы показали, что на фоне модификации образа жизни в группе препарата Гипотэф ($n = 70$) системная артериальная жесткость снизилась на 22,1% ($p < 0,05$), а в контрольной группе (традиционная гипотензивная терапия) ($n = 70$) — на 15,3% ($p < 0,05$), таким образом, разница в динамике снижения показателей сердечно-сосудистого индекса между группами составила 6,8% ($p < 0,05$).

В дополнение к индексу CAVI всем больным за период наблюдения авторы дважды проводили оценку сосудистого возраста, которая за 360 дней комплексного лечения и амбулаторного наблюдения снизилась в группе препарата Гипотэф с $61,7 \pm 5,2$ года до $55,1 \pm 1,8$ года, а в контрольной группе — с $59,5 \pm 4,6$ года до $54,9 \pm 2,5$ года. Динамика замедления старения сосудов в основной группе составила 10,7% ($p < 0,05$), а в группе контроля — 7,3% ($p < 0,05$). Таким образом, разница в динамике снижения такого модифицируемого параметра, как сосудистый возраст, между группами составила 3,4% ($p > 0,05$).

Таким образом, фиксированная комбинация эналаприла, индапамида, метопролола тартрата и винпоцетина показала, что при условии коррекции образа жизни и устранения негативного воздействия факторов риска способна оказывать собственные ангиопротективные эффекты (снижение системной и церебральной артериальной сосудистой жесткости, вазодилатация магистральных сосудов головы и шеи), сопоставимые и превышающие таковые у большинства современных гипотензивных комбинаций.

Тезис 4. Препараты с плейотропными эффектами

В конкретных клинических ситуациях назначение лекарственного средства может зависеть от фазы основного заболевания, состояния других органов и систем, декомпенсации сопутствующей патологии на момент обострения основного недуга. Богатая палитра плейотропных (дополнительных полезных) эффектов современных гипотензивных препаратов позволяет осуществлять их выбор, ориентируясь на спектр заболеваний, имеющих у пациента, и на аспекты, указанные выше.

Среди множества проявлений дозозависимой плейотропии антигипертензивных средств можно выделить метаболические, антиоксидантные, противовоспалительные, гиполипидемические и прочие эффекты, а также способность отдельных классов и представителей уменьшать рост злокачественных новообразований, предотвращать развитие аспирационных пневмоний, профилактировать обострение подагры, способствовать уменьшению эритроцитоза и т. д. С точки зрения клинической фармакологии знание плейотропных эффектов гипотензивных препаратов и умение пользоваться ими — залог успеха комедикации и рациональной фармакотерапии, а также действенный способ борьбы с полипрагмазией в условиях коморбидности (рис. 4).



Если рассматривать все тот же Гипотэф не только как гипотензивное лекарственное средство, но и с точки зрения плейотропных свойств его компонентов, то можно констатировать, что:

- эналаприл а) уменьшает эндотелиальную дисфункцию и способствует эндотелий-зависимой вазодилатации,

снижая секрецию эндотелина-1 и стимулируя местную выработку эндотелий-секретируемого гиперполяризующего фактора; б) обладает антиаритмическим эффектом и препятствует переходу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную за счёт регресса ремоделирования миокардиальной ткани и восстановления нормальной электрической активности сердца; в) характеризуется антитромботическими и антиишемическими свойствами, обусловленными снижением степени спонтанной агрегации тромбоцитов, накоплением брадикинина — мощного биологического агента с литическими свойствами, повышением синтеза липопротеинов высокой плотности, распадом липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, ускорением процессов стабилизации имеющихся атеросклеротических бляшек, а также подавлением асептического воспаления в сосудистой стенке; г) борется с инсулинрезистентностью, ликвидируя хроническую ишемизацию микрососудистого русла поджелудочной железы, утилизируя токсические продукты извращенного метаболизма энергетических субстратов;

- индапамид а) способствует регрессу гипертрофии левого желудочка; б) повышает скорость клубочковой фильтрации; в) обеспечивает артериальную вазодилатацию; г) уменьшает жесткость сосудов; д) гарантирует сбережение в организме кальция, что актуально для пациентов с остеопорозом и нефролитиазом;
- винпоцетин, не обладая самостоятельным антигипертензивным эффектом, дополняет Гипотэз а) антигипоксическими, антиагрегационными и сосудорасширяющими свойствами; б) улучшая микроциркуляцию в головном мозге, благодаря ингибированию агрегации тромбоцитов и обратного захвата аденозина, увеличению деформируемости эритроцитов, снижению вязкости крови; в) обеспечивая переход кислорода в клетки и повышая устойчивость головного мозга к гипоксии и ишемии, что благотворно отражается на когнитивном статусе больных.

Тезис 5. Безопасные препараты

Вопрос лекарственных взаимодействий гипотензивных средств между собой и с другими классами медикаментов, использующихся в терапии коморбидного больного, сегодня стоит особенно остро. Большинство назначаемых препаратов проходят метаболизм в одной и той же субъединице 3 A4 системы цитохромов P450, а значит, инактивируют или индуцируют друг друга, увеличивая риск развития нежелательных, порой непрогнозируемых, эффектов. Таким образом, при назначении антигипертензивной терапии следует принимать во внимание аспекты сопутствующего консервативного лечения, а наибольшую настороженность следует проявлять, комбинируя гипотензивные лекарственные средства с антиагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антацидами, антикоагулянтами, диуретиками, антибиотиками, антиаритмиками, сахароснижающими и психотропными средствами (рис. 5).



С другой стороны, в гипотензивной терапии коморбидного больного существуют межлекарственные взаимодействия, от которых здоровье и самочувствие пациента могут извлечь выгоду. Например, нивелирование одними лекарственными средствами побочных эффектов других особенно выражено в случаях использования иАПФ с целью уменьшения отеков, вызванных антагонистами кальция, и, наоборот, назначения антагонистов кальция, НПВП или кромогликатов для профилактики и устранения брадикининового кашля, потенциальный риск развития которого имеет место на фоне приема иАПФ.

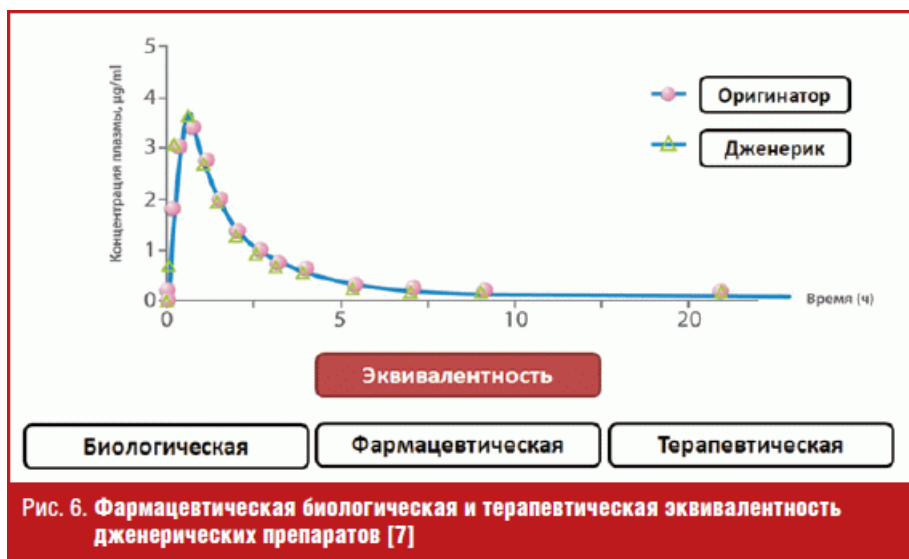
Несомненно, что фиксированные комбинации в терапии артериальной гипертензии дополнительно способствуют повышению безопасности проводимого лечения, т. к. в их составе, как правило, присутствуют низкие дозы активных компонентов, практически лишенные побочных эффектов.

Тезис 6. Доступные препараты

Кроме того, следует помнить о финансовой стороне вопроса и материальных возможностях пациента с АГ,

который с целью коррекции факторов риска, а также предотвращения неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий и компенсации сопутствующей патологии вынужден принимать ряд других не бесплатных лекарств. Очевидно, что стоимость оригинальных гипотензивных препаратов на порядок выше цен на дженерики, при этом разница в абсолютном большинстве случаев объясняется превосходством в изученности оригинального препарата в широкомасштабных международных исследованиях. Означает ли данный факт, что воспроизведенные гипотензивные препараты не имеют права на жизнь или априори хуже бренда?

Повсеместная тенденция проведения дженериковыми фармацевтическими компаниями собственных исследований доказывает обратное — часть сегодняшних дженерических препаратов обладает фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью (рис. 6) с оригинальными лекарственными средствами для лечения повышенных цифр АД. Более того, у подавляющего числа врачей сформированы собственные предпочтения в отношении дженериков, обусловленные опытом работы с ними и стажем использования их в своей практике. В этой связи очень часто возникает феномен «подмены», когда провизор под предлогом акцентирования внимания на международном непатентованном наименовании (МНН) лекарственного средства, а возможно, руководствуясь сторонними интересами, отпускает пациенту подобный гипотензивный препарат, пренебрегая выбором практикующего врача, основанного на его авторитете, логике, рассуждениях и наработках.



Таким образом, владея информацией о доказательной базе конкретных лекарственных средств, имея представление о принципиальных звеньях их фармакокинетики и фармакодинамики, опираясь на органопротективные и плейотропные эффекты антигипертензивных препаратов, памятуя о приверженности и преемственности, врач с помощью существующих сегодня рекомендаций и алгоритмов должен в каждом отдельно взятом клиническом наблюдении обосновывать свое назначение.

Наличие у врача этой информации позволяет привнести в лечение АГ у коморбидного больного преемственность, сохранить полезные свойства и предупредить повторные нежелательные эффекты ранее назначенных гипотензивных лекарственных средств. Кроме того, следует помнить, что выбор и назначение скоромоющих короткодействующих препаратов для лечения дестабилизации АД должно также осуществляться в соответствие со всеми вышеописанными тезисами.

Настоящая стратификация, отталкиваясь от возрастных, половых, гендерных (социальных) особенностей больных, а также спектра факторов риска и нозологических единиц в структуре коморбидности, позволит оптимизировать работу врача, поможет развить у терапевта закономерность в выборе препаратов для гипотензивной терапии разных категорий пациентов, объединенных повышенным АД (рис. 7).



Из рис. 7 следует, что назначение гипотензивного препарата конкретному мужчине затруднено: а) возрастом, в котором появляются проблемы, связанные с эректильной дисфункцией, снижением тестостерона и либидо, а также мнительностью больных о роли в их сексуальных нарушениях медикаментозных препаратов; б) избыточной массой тела, абдоминальным и висцеральным ожирением с развитием метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа; в) привычными интоксикациями, усугубляющими сосудистое старение и когнитивные функции; г) атеросклерозом, дислипидемией и ишемической болезнью сердца и головного мозга; д) гипертонусом симпатической нервной системы, частыми стрессами, общей усталостью и физическими нагрузками, способствующими тахикардии и аритмиям; е) приемом сопутствующих лекарственных препаратов, среди которых статины, бигуаниды, бета-адреноблокаторы.

Таким образом, поиск в структуре коморбидности клинко-фармакологических ниш для назначения отдельных классов антигипертензивных средств в целом и алгоритмизация назначения их конкретных представителей в частности являются одними из приоритетных задач современного симбиоза терапии, гипертензиологии и клинической фармакологии.

Подобный портрет пациента (еще работающий мужчина, имеющий множественные факторы риска и первые проявления поражения органов-мишеней) в равной степени мог бы стать плацдармом для назначения ряда гипотензивных средств, среди которых сегодня выделяется препарат Гипотэф, положительные свойства которого в отношении первичной и вторичной профилактики, а также в отношении прогноза и качества жизни описаны в настоящей статье.

Литература

1. Приказ Минздрава СССР от 05.09.1985 № 1175 «О мерах по усилению профилактики гипертонической болезни» (вместе с «Инструкцией по выявлению, диспансеризации и профилактическому лечению лиц с повышенным артериальным давлением»).
2. Корзун А. И., Кириллова М. В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. СПб: ВМедА, 2003. 24 с.
3. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Тарасов А. В., Демидова М. А., Бетехтина В. А., Намсараев Ж. Н., Галеев Р. Г. Оценка органопротективных эффекторов современных антигипертензивных препаратов // Вестник РГМУ. 2006. № 4 (51). С. 22–27.
4. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE // Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. 3: 18–26.
5. Hannon L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in «well-treated» hypertensive patients // Blood Press. 1994; 3 (4): 248–254.
6. Sever P. On behalf of the ASCOT investigators. ASCOT-LLA revisited: Interaction of antihypertensive and lipid-lowering therapy // American Heart Association Scientific Sessions. 2005, November 14.
7. Талибов О. Б. и соавт. Дженерики и эквивалентность — что стоит за терминами//Неотложная терапия. 2004. № 1–2. С. 16–17.
8. Скотников А. С., Селезнева М. Г. Обоснованное назначение комбинированной терапии (на примере

А. С. Скотников*¹, кандидат медицинских наук

Д. Ю. Юдина**

Е. Ю. Стахнёв***, кандидат медицинских наук

*** ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва**

**** АНО НИЦ «Рациональная медицина», Москва**

***** КГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. И. Сергеева, Хабаровск**

¹ Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru

Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства?/ А. С. Скотников, Д. Ю. Юдина, Е. Ю. Стахнёв

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2018; Номера страниц в выпуске: 24-30

Теги: артериальное давление, выбор препарата, персонифицированная медицина
