

РОЗДІЛ 4

Сучасні принципи антигіпертензивної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з провідних проблем сучасної медицини і відноситься до найбільш поширених і тяжких за прогнозом захворювань серцево-судинної системи. Серед дорослого населення АГ зустрічається приблизно в 15–30 % у більшості країн світу. Як повідомляють офіційні джерела МОЗ України, станом на 1 січня 2014 року в нашій країні зафіксовано 12 122 512 хворих із підвищеним тиском (32,2 % дорослого населення). Останнім часом спостерігається стійке зростання поширеності АГ як серед чоловіків (на 10,5 %), так і жінок (на 4,7 %). Про наявність захворювання знають тільки 67,8 % мешканців сіл і 80,8 % міських мешканців, лікуються відповідно 38,3 та 48,4 %, досягнення цільового рівня тиску відмічають 8,1 та 18,7 %. Можна зробити висновок, що контроль та лікування АГ у даний час є незадовільними як у сільській популяції, так і в міській, проте в сільській місцевості вони є вкрай несприятливими [40].

Підвищений рівень тиску відносять до факторів, що обумовлюють виникнення багатьох патологічних станів і захворювань: атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка й серцева недостатність, ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, цереброваскулярні захворювання (ішемічні й геморагічні інсульти), ниркова недостатність. Якщо в людини високий тиск, то ймовірність виникнення ІХС у неї підвищується в 3–4 рази, а мозкового інсульту — у 7 разів порівняно з особами з нормальним АТ.

Із віком значення АГ як фактора ризику виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) зростає. При помірній АГ виникнення хвороб серцево-судинної системи залежить від віку: від 1 % в осіб молодого віку (25–34 роки) до 30 % серед людей похилого віку (65–74 роки) [40, 46, 49].

Чисельні дослідження показали, що адекватне та своєчасне лікування АГ може зменшити виникнення та прогресування захворювання, а також смертність від хвороб системи кровообігу [41].

Зважаючи на поширеність АГ та її ускладнень, ефективні профілактичні й лікувальні заходи сприятимуть підвищенню загальної тривалості життя населення [91, 96, 118].

Фактори ризику АГ

Стать. Чоловіки більшою мірою схильні до розвитку артеріальної гіпертензії, особливо у віці 35–50 років. Однак після настання менопаузи ризик значно збільшується й у жінок.

Вік. Підвищений артеріальний тиск найбільш часто розвивається в осіб віком понад 35 років, причому чим старший чоловік, тим, як правило, вищі цифри його артеріального тиску.

Кава та кофеїн. Міцна кава веде до триразового збільшення ймовірності виникнення АГ.

Соціально-економічний статус. Відмічено зворотний зв'язок між АТ і рівнем освіти, доходів та професійним статусом у країнах із благополучною економікою. Але якщо економіка малорозвинена, частіше зустрічаються випадки АГ серед забезпечених верств населення [46].

За даними ВООЗ, профілактика, спрямована на модифікацію способу життя, є універсальною «вакциною» проти артеріальної гіпертензії, а також може зменшити її нові випадки на 50 % [115].

Класифікація артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія, за визначенням Комітету експертів ВООЗ, — це постійно підвищений систолічний та/або діастолічний артеріальний тиск [72].

Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія, або гіпертонічна хвороба) — це підвищений артеріальний тиск за відсутності очевидної причини його підвищення.

Вторинна гіпертензія (симптоматична) — це гіпертензія, причина якої може бути виявлена.

Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2013), виділяють декілька рівнів АТ (табл. 4.1) [70].

За критеріями ВООЗ (2013), АГ діагностують тоді, коли середнє значення трьох вимірювань АТ упродовж трьох різних днів становить: систолічного — 140 мм рт.ст. і понад і/або діастолічного АТ — 90 мм рт.ст. і понад.

За показниками АТ розрізняють ізольовану систолічну, систоло-діастолічну та діастолічну АГ, причому останню в осіб літнього віку майже не діагностують [49, 72].

Класифікація АГ за рівнем артеріального тиску вказує на ступінь його підвищення (не на стадію захворювання).

Для встановлення стадії артеріальної гіпертензії застосовується класифікація за ураженням органів-мішеней. Ця класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963–1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.1992 р. і рекомендується до подальшого застосування згідно з наказом № 247 від 01.08.1998 (табл. 4.2). Її слід застосовувати для встановлення стадії гіпертонічної хвороби (есенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії [40].

Стратифікація ризику. Загальний ризик — це ризик ускладнень, який має даний хворий внаслідок підвищення артеріального тиску, а також урахування супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней та основних факторів ризику (табл. 4.3).

До групи *дуже високого* ризику віднесли хворих із рівнем АТ > 180/110 мм рт.ст., якщо в них виявлено один фактор ризику або понад, а також пацієнтів із клінічно вираженим серцево-судинним або нирковим захворюванням. Ризик серцево-судинної події в таких хворих становить 30 % або понад протягом 10 років. У цих пацієнтів потрібно негайно починати медикаментозну терапію

Таблиця 4. 1. Класифікація АГ за рівнем АТ

Категорії	Систолічний тиск		Діастолічний тиск
Оптимальний тиск	< 120	i	< 80
Нормальний тиск	120–129	i/або	80–84
Високий нормальний тиск	130–139	i/або	85–89
Стадія I	140–159	i/або	90–99
Стадія II	160–169	i/або	100–109
Стадія III	> 180	i/або	> 110
Ізольована систолічна АГ	≥ 140	i	< 90

вторинна), оцінки стану органів-мішеней та факторів ризику [40, 61]. Воно складається: 1) з анамнезу, 2) фізикального обстеження, 3) лабораторно-інструментального обстеження:

- вимірювання АТ на обох руках;
- вимірювання АТ на ногах;
- аускультация серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій;
- аналіз крові загальний;
- аналіз сечі загальний;
- рівень креатиніну в плазмі крові з розрахунком кліренсу креатиніну або швидкості клубочкової фільтрації;
- рівень калію та натрію в плазмі крові;
- рівень цукру в плазмі крові;
- рівень холестерину та тригліцеридів у плазмі крові;
- реєстрація ЕКГ;
- офтальмоскопія очного дна;
- ультразвукове дослідження серця та нирок.

Рекомендовані тести:

- Допплерографія сонних артерій.
- Білок у сечі (за добу).
- Гомілково-плечовий індекс АТ.
- Глюкозотолерантний тест.
- Амбулаторне моніторування АТ.
- Швидкість пульсової хвилі.

Анамнез. У хворого з підвищеним тиском необхідно з'ясувати сімейний та особистий анамнез, спосіб життя й проведене раніше лікування.

Фізикальне обстеження. Специфічною фізикальною ознакою АГ є підвищений рівень АТ. Необхідно виявити пошкодження органів-мішеней, наявність факторів ризику, супутніх захворювань та можливих причин симптоматичної АГ. Якщо рівень АТ перевищує 220/120 мм рт.ст., потрібно виключити зловиякісну гіпертензію. Із цією метою проводиться дослідження очного дна: наявність геморагій та/або ексудату, особливо в поєднанні з папілярним набряком, дає підставу встановити діагноз зловиякісної гіпертензії та негайно госпіталізувати хворого.

Додаткові дослідження. Після збору анамнезу й фізикального обстеження проводяться додаткові дослідження, які дозволяють встановити пошкодження органів-мішеней, виявити фактори ризику або причину вторинної гіпертензії. Результати цих досліджень ураховуються під час вибору диференційованого лікування.

— Значна варіабельність офісного АТ під час одного або різних візитів до лікаря.

— Високий офісний рівень АТ у хворих із низьким ризиком СС-ускладнень.

— Значна різниця між рівнем АТ під час візиту до лікаря та вимірюванням удома (гіпертонія білого халата).

— Підозра на резистентність до медикаментозної терапії.

— Підозра на епізоди гіпотензії, особливо в людей літнього віку і хворих на ЦД.

— Підвищення офісного АТ у вагітних, особливо при підозрі на преєклампсію.

При підозрі на гіпертензію білого халата, при резистентності до антигіпертензивних препаратів або виникненні під час лікування симптомів, асоційованих із гіпотензією, корисним буде проведення амбулаторного моніторингу артеріального тиску [49, 72, 120].

Амбулаторне моніторування АТ рекомендується застосовувати у випадках значної варіабельності офісного АТ під час одного або різних візитів до лікаря; коли у хворого виявлено високий офісний рівень АТ, а ризик серцево-судинних ускладнень низький; при значній різниці між рівнем АТ під час візиту до лікаря та вимірюванням удома (гіпертензія білого халата).

Крім того, моніторування АТ потрібне, коли виникла підозра на резистентність до медикаментозної терапії чи наявні епізоди гіпотензії, особливо в людей похилого віку та хворих на діабет; при підвищеному офісному АТ у вагітних, особливо при підозрі на преєклампсію [63].

Принципи медикаментозної терапії

Коли ми починаємо лікувати хворих з АГ, нашою метою повинно бути зниження смертності від серцево-судинних захворювань і подовження тривалості життя [40].

Тому найважливішою передумовою максимального зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ є досягнення цільових показників АТ, забезпечення контролю інших факторів ризику серцево-судинних захворювань, які піддаються корекції.

Коли починати лікування?

Якщо під час візиту до лікаря в людини вперше виявлено рівень АТ понад 140/90 мм рт.ст., потрібно визначити, чи є в нього артері-

альна гіпертензія. Тому вимірюємо АТ ще декілька разів (2–3 рази) протягом місяця. Але в разі підвищення тиску понад 180/110 мм рт.ст. або при виявленні в пацієнта ураження органів-мішеней або супутніх захворювань необхідно негайно призначити лікування, оскільки ризик високий або дуже високий [40].

Якщо у хворого під час наступних вимірювань АТ залишається вищим за 160/100 мм рт.ст., необхідно на фоні модифікації способу життя призначити медикаментозне лікування. Хворим з АТ 140/90 — 155/99 мм рт.ст. і високим ризиком ускладнень призначають медикаменти й корекцію факторів ризику. Якщо ризик

Таблиця 4.4. Підходи до лікування хворих з АГ залежно від рівня ризику (ESC-ESH Guidelines, 2013)

ФР, асимптомне ураження органів-мішеней чи ССЗ	Високий нормальний САТ 130–139 мм рт.ст. ДАТ 85–89 мм рт.ст.	АГ I ст. САТ 140–159 мм рт.ст. ДАТ 90–99 мм рт.ст.	АГ II ст. САТ 160–179 мм рт.ст. ДАТ 100–109 мм рт.ст.	АГ III ст. САТ ≥ 180 мм рт.ст. ДАТ ≥ 110 мм рт.ст.
Немає ФР	АГ* не проводиться	МСЖ** декілька міс. Додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ декілька тижнів. Додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. Негайно додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.
1–2 ФР	МСЖ. АГТ не проводиться	МСЖ декілька тижнів. Додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ декілька тижнів. Додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. Негайно АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.
≥ 3 ФР	МСЖ. АГТ не проводиться	МСЖ декілька тижнів. Додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. Додати АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. Негайно АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.
УОМ, ХЗН 3-ї ст. чи ЦД	МСЖ. АГТ не проводиться	МСЖ. АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. Негайно АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.
ССЗ, ХЗН ≥ 4-ї ст. чи ЦД с УОМ чи ФР	МСЖ. АГТ не проводиться	МСЖ. АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.	МСЖ. Негайно АГТ до АТ < 140/90 мм рт.ст.

Примітки: АГТ — антигіпертензивна терапія; МСЖ — модифікація способу життя; УОМ — ураження органів-мішеней.

ускладнень низький або помірний і після 1–3 місяців зміни способу життя не призвели до нормалізації АТ, лише тоді рекомендують антигіпертензивне лікування.

Оптимальні межі та темпи зниження АТ

Епідеміологічні дослідження свідчать про відсутність порогових рівнів АТ [28]. Рівень ризику зростає лінійно, починаючи з показників АТ 115/75 мм рт.ст. Утім за результатами клінічних досліджень цільовими визнано показники офісного АТ 140/90 мм рт.ст., коли пацієнт самостійно вимірює АТ — 135/85 мм рт.ст., середні показники АТ за добу при добовому моніторингу АТ — 125/80 мм рт.ст. Обов'язковою умовою лікування є добра переносимість досягнутого при лікуванні рівня АТ.

Який АТ треба вважати цільовим?

Згідно з рекомендаціями ESC-ESH, 2013 [72], САТ < 140 мм рт.ст. рекомендований:

- а) у хворих з низьким — середнім ризиком ССЗ (ІВ);
- б) із ЦД (ІА);
- в) із попереднім інсультом або ТІА (Іа В);
- г) з ІХС (Іа В);
- д) із ХЗН, що пов'язане з цукровим або нецукровим діабетом (Іа В).

У літніх людей (до 80 років) із САТ \geq 160 мм рт.ст. зменшити цей показник до 150–140 мм рт.ст. (ІА). При добрій переносимості можливо знизити САТ < 140 мм рт.ст. (Іб С).

В осіб віком понад 80 років при початковому САТ \geq 160 мм рт.ст. знизити його рівень до 150–140 мм рт.ст., при умові, що пацієнти знаходяться в доброму фізичному і психічному стані (ІВ).

ДАТ < 90 мм рт.ст. завжди рекомендується, за винятком хворих із ЦД, яким бажане зниження < 85 мм рт.ст. ДАТ між 80 і 85 мм рт.ст. безпечний і добре переноситься (ІА).

Швидкість зниження АТ повинна бути прямо пропорційною тривалості АГ та зворотно пропорційною вихідним рівням АТ. У середньому нормалізація АТ може бути досягнута протягом від 1–2 тижнів (при І ст. АГ) до кількох місяців (при помірній АГ) безперервного лікування. Надто швидка нормалізація АТ у хворих похилого віку небезпечна, оскільки може викликати погіршення перфузії органів-мішеней та/або зрив механізмів регуляції АТ, які вже пристосувались до його високих рівнів. Останнє може призводити до так званої рикошетної гіпертензії та втрати ефективності застосованих антигіпертензивних препаратів.

Основні принципи лікування

Стандарти лікування визначають такі правила, яких необхідно дотримуватися для досягнення бажаного ефекту:

1. Лікування гіпертонічної хвороби повинне бути комплексним і разом із медикаментозним лікуванням включати заходи з немедикаментозної корекції артеріального тиску.

2. Зниження артеріального тиску, особливо при початкових високих його значеннях, має відбуватися поступово. Різке зниження може призвести до розвитку тяжких ускладнень гіпертонічної хвороби, у тому числі гострого порушення мозкового кровообігу.

3. Лікування має бути постійним, у прийомі антигіпертензивних препаратів можуть бути тимчасові перерви, однак немедикаментозні заходи повинні бути безперервними.

4. Різко припиняти прийом антигіпертензивних препаратів не можна, інакше може настати синдром відміни з іще більшим зростанням артеріального тиску.

5. Для лікування відповідно до стандартів слід застосовувати пролонговані форми препаратів, саме за рахунок них вдається знизити тиск у ранкові години, коли існує найбільш високий ризик розвитку загрозливих для життя ускладнень.

Клінічна фармакологія антигіпертензивних засобів [46, 49, 72]. Комітет експертів ВООЗ рекомендував для лікування АГ виділяти препарати, які мають деякі переваги над іншими ліками, як препарати першої лінії (першого ряду). Вони і становлять основу антигіпертензивної терапії.

Діуретики

Діуретики були першими ліками, які ввійшли в рекомендації як препарати першої лінії. У чисельних дослідженнях показано, що і діуретики знижують ризик мозкового інсульту та інших серцево-судинних ускладнень при АГ.

Зменшуючи реабсорбцію Na та H₂O, а при тривалому застосуванні — знижуючи судинний опір, діуретики завдяки цьому механізму дії знижують тиск, що і лежить в основі їх антигіпертензивного ефекту. Починати терапію артеріальної гіпертензії необхідно з тiazидових чи тiazидоподібних діуретиків.

У яких випадках цей клас препаратів більш ефективний, ніж інші антигіпертензивні ліки, у хворих з АГ?

Потребують призначення діуретиків пацієнти похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією, коли клінічно виражені

ознаки затримки рідини та гіперволемії (набряки, пастозність), якщо в пацієнта є супутня серцева або ниркова недостатність (починають терапію з тіазидових чи тіазидоподібних діуретиків, а в подальшому при підвищенні рівня креатиніну переходять на петльові діуретики); АГ і супутній остеопороз також є показанням до призначення діуретиків [49].

Призначають для щоденного прийому гідрохлортіазид 12,5 мг на добу, індапамід ретард 1,5 або навіть 0,625 мг, ксіпамід у дозі від 5 до 20 мг. При збільшенні дози значно підвищується ймовірність виникнення побічних явищ. Гідрохлортіазид можна призначати 1–2 рази на добу, тому що тривалість його дії дорівнює 12–18 годин, а хлорталідон та індапамід (особливо ретардна форма), які мають пролонговану дію, — один раз на добу. Для запобігання втраті калію тіазидові діуретики комбінують з калійзберігаючими препаратами (амілорид, тріамтерен) або з антагоністами альдостерону (спіронолактон). Таке комбінування не має сенсу, коли діуретики призначаються в низьких дозах (6,25–12,5 мг/добу) або в комбінації з інгібіторами АПФ [24, 46, 49].

За наявності ниркової недостатності, що супроводжується підвищенням креатиніну крові до 220 мкмоль/л і понад (ШКФ \leq 30 мл/хв), для лікування АГ застосовують петльові діуретики (фуросемід, торасемід). Крім того, у хворих із серцевою недостатністю, коли тіазидові діуретики неефективні, також застосовують петльові діуретики. Небажані побічні ефекти діуретиків — гіпокаліємія та несприятливий вплив на обмін глюкози, ліпідів, пуринів. Найменший вплив на вуглеводний та ліпідний обмін має індапамід ретард [46, 49, 72, 120].

Блокатори кальцієвих каналів (або антагоністи кальцію)

Блокатори кальцієвих каналів (або антагоністи кальцію) залежно від хімічного складу поділяють на 3 групи: фенілалкіламіни (верапаміл), похідні бензотіазепіну (дилтіазем) та дигідропіридини. Для лікування АГ найбільш часто застосовується група дигідропіридинів [72, 77, 100].

Зменшення концентрації кальцію в гладких м'язах судин під впливом антагоністів кальцію призводить до зниження судинного тонусу, завдяки чому нормалізується АТ. Більш сильна вазодилатуюча дія притаманна дигідропіридиновим антагоністам кальцію. Але це може стати причиною тахікардії, почервоніння обличчя, набряків на гомілкях. Група верапамілу та дилтіазему протипока-

зана при слабкості синусового вузла, атріовентрикулярній блокаді та вираженій брадикардії у зв'язку з їх негативним впливом на синусовий та атріовентрикулярний вузли. Через свою виражену негативну інотропну дію всі антагоністи кальцію, крім амлодипіну та фелодипіну, протипоказані при серцевій недостатності з систолічною дисфункцією. Навпаки, якщо серцева недостатність зумовлена діастолічною дисфункцією, антагоністи кальцію не протипоказані. Позитивною якістю антагоністів кальцію, на відміну від діуретиків та бета-адреноблокаторів, є метаболічна нейтральність: вони не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові, не викликають нові випадки цукрового діабету [49, 72].

Для лікування АГ слід застосовувати лише антагоністи кальцію тривалої дії, оскільки короткодійні дигідропіридинові похідні можуть збільшити ризик інфаркту міокарда та підвищити смертність в осіб похилого віку (ніфедипін короткої дії). У виняткових випадках, коли препарати тривалої дії є недоступними (наприклад, з економічних причин), протягом короткого терміну можна вживати дигідропіридинові похідні короткої дії, але в комбінації з бета-блокаторами. Останні частково нівелюють побічні ефекти дигідропіридинів, зокрема активацію симпатoadреналової системи.

Найбільшу тривалість дії серед дигідропіридинових похідних мають амлодипін, лацидипін та лерканідипін.

Антагоністи кальцію (дигідропіридинові) мають перевагу в людей середнього та похилого віку, у яких частіше зустрічається ізольована систолічна гіпертензія, при супутній ІХС (атеросклероз сонних/коронарних артерій; стабільна стенокардія), коли виникла й прогресує гіпертрофія лівого шлуночка або у хворого є порушення периферичного кровообігу.

При суправентрикулярній тахікардії та екстрасистолії необхідно віддавати перевагу верапамілу чи дилтіазему [49, 72].

Інгібітори АПФ

Механізм дії інгібіторів АПФ — це зменшення концентрації ангіотензину II в крові та тканинах, з одночасним збільшенням у них вмісту брадикініну, завдяки чому знижується тонус судин та АТ [46, 49, 72]. Інгібітори АПФ здатні зменшувати смертність хворих із серцевою недостатністю та у хворих після гострого інфаркту міокарда, що є їх надзвичайною перевагою. Здатність зменшувати смертність у хворих із стабільною ІХС притаманна тільки периндоприлу або раміприлу. Інгібітори АПФ також зменшують протеїну-

рію у хворих з АГ та цукровим діабетом завдяки здатності знижувати високий внутрішньогломерулярний тиск [96].

Предиктори призначення ІАПФ: терапія як I ст., так і більш тяжкої, II–III ст., гіпертензії, особливо при високій активності реніну. Покращує лікування поєднання ІАПФ з діуретиком, оскільки останні підвищують рівень реніну та активність системи ренін-ангіотензин у крові [49, 118]. Інгібітори АПФ будуть препаратами вибору у випадках АГ з супутньою серцевою недостатністю або безсимптомним порушенням систолічної функції лівого шлуночка, при ІХС, у тому числі після перенесеного інфаркту міокарда; коли на тлі підвищеного тиску виникла гіпертрофія лівого шлуночка; при атеросклерозі сонних артерій. Якщо хворий страждає від цукрового діабету чи хронічної хвороби нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія), ІАПФ будуть також препаратами вибору в данному випадку.

Як і антагоністи кальцію, інгібітори АПФ є метаболічно нейтральними препаратами, тому не впливають на різні види обмінних процесів [40].

Іноді при прийомі першої дози ІАПФ у хворого може виникнути різке зниження тиску. Щоб запобігти небажаному явищу, при прийомі препарату рекомендується починати лікування з невеликих доз. Побічні ефекти ІАПФ: найбільш часто зустрічається сухий кашель, який виникає приблизно в 10–12 % хворих, що приймають ці препарати. Крім того, у рідких випадках ІАПФ можуть викликати ниркову недостатність у хворих із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки [83].

Блокатори рецепторів ангіотензину II (або сартани)

Механізм дії сартанів спрямований на блокування лише одного шляху — рецепторів ангіотензину II: переривається ефекторна ланка цього механізму й сироваткова РААС практично «вимикається». Одночасно стимуляція ангіотензином II незаблокованих АРА-рецепторів 2-го типу викликає вазодилатацію, збільшення продукції оксиду азоту, стимуляцію антипроліферативних процесів. На відміну від інгібіторів АПФ, сартани ніяк не впливають на метаболізм брадикініну, не затримують його кліренсу і тому не викликають основного неприємного побічного ефекту інгібіторів АПФ — кашлю [40, 107].

Ефекти різних представників класу в цілому однотипні, що дозволяє говорити про клас-ефекти, і в еквівалентних дозах препара-

ти мало відрізняються один від одного в плані зниження підвищеного артеріального тиску. Однак у різних представників сартанів під час клінічних досліджень було виявлено додаткові ефекти: наприклад, лозартан довів свої переваги перед атенололом у лікуванні артеріальної гіпертензії з супутньою гіпертрофією лівого шлуночка (дослідження LIFE), ірбесартан довів наявність у нього потужного нефропротективного потенціалу (дослідження IDNT і IRMA-2), епросартан ефективно попереджав розвиток повторного інсульту в дослідженні MOSES [72, 136].

Блокатори рецепторів ангіотензину II (або сартани) найбільш ефективні у випадках, коли присутня серцева недостатність чи хворі перенесли інфаркт міокарда, розвинулась гіпертрофія лівого шлуночка або у хворого є супутній цукровий діабет 2-го типу чи хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія). Крім того, була показана здатність сартанів запобігати фібриляції передсердь (пароксизмальній). І ще одне показання, з якого починалася ера сартанів, — наявність побічних ефектів (кашлю) у разі застосування інгібіторів АПФ [40, 91, 107].

Бета-адреноблокатори

При гіпертензії можуть застосовуватися як селективні, так і неселективні бета-блокатори. Вони мають приблизно схожу дію на зниження артеріального тиску, але селективні адреноблокатори мають меншу кількість побічних ефектів, що дозволяє їх призначати при гіпертонічній хворобі, якщо є супутні захворювання. Наприклад, під час прийому селективних препаратів рідше відзначаються явища бронхоспазму, оскільки вони не зачіпають бета-2-рецептори, велика частина яких розташована в легеневій тканині [72, 98].

Під дією бета-блокаторів кров'яний тиск знижується, одночасно через кілька різних механізмів:

- зменшення частоти й сили серцевих скорочень;
- зниження серцевого викиду;
- зниження секреції та зменшення концентрації реніну в плазмі крові;
- перебудова барорецепторних механізмів дуги аорти й синокаротидного синуса;
- пригнічуючий вплив на центральну нервову систему;
- вплив на судиноруховий центр — зниження центрального симпатичного тонусу;

— зниження периферичного тону судин при блокаді альфа-1-рецепторів або вивільненні оксиду азоту (NO).

Основні показання до призначення бета-блокаторів у кардіологічній практиці: артеріальна гіпертензія, у тому числі вторинна, у хворих молодого та середнього віку (через ураження нирок, при підвищеній функції щитоподібної залози, вагітності та за інших причин); серцева недостатність; супутня ішемічна хвороба серця (стенокардія та інфаркт міокарда); аритмії (екстрасистолія, тахікардія, фібриляція передсердь та ін.); синдром подовженого інтервалу QT (1,25).

Крім того, бета-блокатори іноді призначають при вегетативних кризах, пролапсі мітрального клапана, гіпертиреозі, абстинентному синдромі, гіпертрофічній кардіоміопатії, мігрені, аневризмі аорти, синдромі Марфана [30, 40, 72].

Селективні й неселективні бета-блокатори знижують артеріальний тиск приблизно однаково, але в кардіоселективних бета-блокаторів менше побічних ефектів, їх простіше використовувати при супутніх захворюваннях. Так, селективні ліки з меншою ймовірністю будуть викликати явища бронхоспазму, оскільки їх активність не стосується бета-2-адренорецепторів, які розташовані здебільшого в легенях. Селективні бета-адреноблокатори слабкіше, ніж неселективні, збільшують периферичний опір судин, тому їх частіше призначають хворим із проблемами периферичного кровообігу (наприклад, із переміжною кульгавістю).

Пацієнти з цукровим діабетом, які страждають від серцево-судинних захворювань, обов'язково повинні використовувати ці препарати. Потрібно враховувати, що неселективні засоби призводять до посилення метаболічної відповіді на інсулін, саме тому їх не рекомендується використовувати в таких хворих.

І навпаки, високоселективні бета-блокатори не мають негативної дії. Більше того, такі препарати, як карведилол і небіволол, можуть покращувати ліпідний і вуглеводний обмін. Також вони роблять тканини більш сприйнятливими до інсуліну [40, 88].

Антигіпертензивні препарати другої лінії

До другого ряду препаратів увійшли блокатори α 1-адренорецепторів (празозин, доксазозин), агоністи α 2-адренорецепторів центральної дії (клонідин, гуанабенз, метилдопа, гуанфацин), алкалоїди раувольфії, антиадренергічні препарати периферійної дії (гуанетидин, гуанадрел), агоністи імідазолінових рецепторів та но-

вий клас антигіпертензивних препаратів — прями інгібітори реніну — аліскірен [40, 99].

Антиадренергічні препарати центральної дії, незважаючи на достатню антигіпертензивну ефективність та суттєве зменшення частоти ускладнень АГ при їх тривалому застосуванні, відсутні на другий план новими, більш специфічними засобами.

Найважливіша причина цього — небажані ефекти, що погіршують якість життя хворих. Однак до сьогодні метилдопа є препаратом вибору для лікування підвищеного АТ під час вагітності.

Агоністи імідазолінових II-рецепторів нової генерації — моксонідин, рилменідин — стимулюють імідазолінові рецептори, що призводить до гальмування активності судинорухового центру та симпатoadреналової системи. Знижується периферичний опір судин, серцевий викид і, як результат, АТ.

Клінічні обстеження показали, що за ефективністю ці препарати не поступаються іншим антигіпертензивним засобам і значно рідше, ніж клофелін, викликають побічні явища [40, 115].

Однак слід пам'ятати, що агоністи імідазолінових рецепторів можуть посилити брадикардію та гальмувати атріовентрикулярну провідність при їх поєднаному застосуванні з β -адреноблокаторами.

Селективні інгібітори реніну — єдиний новий клас антигіпертензивних лікарських засобів другої лінії, які останнім часом стали доступними для клінічного використання.

На ранній фазі дослідження знаходяться декілька нових класів антигіпертензивних препаратів. Селективні антагоністи рецепторів ендотеліну мають певні перспективи для поліпшення швидкості контролю АТ у пацієнтів із гіпертензією, резистентних до багатокomпонентної терапії.

Комбінована антигіпертензивна терапія

Раніше тривалу монотерапію рекомендували для хворих із м'якою гіпертензією. Але беручи до уваги сучасне клінічне трактування АГ з позицій рівня ризику, така рекомендація може поширюватися лише на невелику групу пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком. При високому та дуже високому ризику слід одразу розпочинати комбіноване лікування.

Переваги комбінованої антигіпертензивної терапії [40, 100]

— Вплив на різні фізіологічні системи, що беруть участь у регуляції артеріального тиску.

- Збільшення числа пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ.
- Нейтралізація контррегуляторних механізмів, що включаються при призначенні одного препарату і спрямовані на підвищення АТ.
- Застосування декількох препаратів, які діють через різні механізми, збільшує шанс нейтралізації провідного фактора в патогенезі АГ у конкретного хворого.
- Завдяки синергізму дії підвищується ефективність лікування хворих.
- Побічні ефекти препаратів дозозалежні, тому використання їх у менш високих дозах буде знижувати ризик виникнення небажаних ефектів.
- Зменшення вартості лікування порівняно з застосуванням двох препаратів.
- Спрощення режиму прийому препаратів і підвищення прихильності до тривалого лікування АГ.

Треба брати до уваги ще один момент — не медичний, який має пряме відношення до лікування таких хворих. Йдеться про поліпшення схильності пацієнтів до лікування. Монотерапія часто змушує нас очікувати появи ефекту, а комбінована терапія має ще одну додаткову перевагу — прискорює реальний ефект. Зрозуміло, комбінувати препарати треба з обережністю, щоб не викликати небажаного зниження АТ, але в цілому це один із засобів відразу отримати ефект. Тому хворі більше довіряють такій терапії й більш схильні до тривалого лікування, оскільки одразу відчують бажаний результат.

При АГ II або III ст. не потрібно витрачати час на багатоступеневий підбір антигіпертензивних засобів для монотерапії, оскільки це нерідко призводить до низької прихильності хворих до лікування. Як правило, при підвищенні АТ до II ст. для досягнення цільових рівнів АТ необхідно застосовувати два, а при III ст. — три препарати і понад. Отже, стійке підвищення АТ 160/100 мм рт.ст. визначає потребу в застосуванні принаймні двох препаратів, здатних знижувати рівень АТ, у середніх терапевтичних дозах.

На сучасному етапі найчастіше застосовують комбіновані антигіпертензивні препарати, компоненти яких входять до переліку засобів першої лінії. Беручи до уваги побічні ефекти монотерапії й засоби їх корекції, можна визначити ефективні комбінації антигіпертензивних препаратів.

1. Рациональні комбінації [49, 72]:

- а) діуретик + ІАПФ або сартан;

б) антагоніст кальцію + ІАПФ або сартан.

2. Можливі раціональні комбінації:

а) діуретик + антагоніст до рецепторів ангіотензину II;

б) діуретик + антагоніст імідазолінових рецепторів;

в) антагоніст кальцію + бета-блокатор;

г) діуретик + бета-блокатор.

3. Менш раціональні комбінації:

а) антагоніст кальцію + діуретик;

б) бета-блокатор + ІАПФ.

4. Нераціональні комбінації:

а) бета-блокатор + антагоніст кальцію (верапаміл або дилтіазем);

б) ІАПФ + калійзберігаючий діуретик;

в) антагоніст кальцію + бета-1-блокатор;

г) антагоніст кальцію + антагоніст імідазолінових рецепторів;

д) ІАПФ + антагоніст імідазолінових рецепторів.

5. Потребуючі уточнення ефективності:

а) дигідропіридиновий і недигідропіридиновий АК;

б) ІАПФ + бета-блокатор.

Діуретики та β -адреноблокатори

Діуретики найчастіше призначаються в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Вони мають високу ефективність та кращу переносимість. З економічної точки зору діуретики — найбільш дешеві препарати. У VII доповіді Об'єднаного Національного Комітету США з вивчення ЕГ було вказано, що у випадку неускладненої ЕГ лікування слід починати з β -адреноблокаторів чи діуретиків окремо або в комбінації. Бета-адреноблокатори викликають помірну затримку калію з пригніченням реніну, діуретик — збільшення секреції реніну та ліквідує гіперкаліємію. Подібна комбінація взаємно нейтралізує несприятливі ефекти кожного з компонентів. Ця комбінація є дешевою, що дуже суттєво для нашої країни. Останнім часом широко призначають тенорик (комбінація атенололу з хлорталідоном), метогексал комп. (метопролол з гідрохлортіазидом). У США найчастіше застосовуються комбінації бісопрололу з гідрохлортіазидом та бетаксолулу з хлорталідоном [72].

Економічно доцільно — низька вартість.

Показання до призначення: АГ, серцева недостатність, інсульт в анамнезі, інфаркт міокарда в анамнезі, стенокардія, фібриляція передсердь (постійна форма).

Інгібітор АПФ і діуретик

Найпоширенішими є фіксовані комбінації, які містять ІАПФ і тiazидовий або тiazидоподібний діуретик. Наслідком застосування діуретиків у монотерапії є підвищення активності ренін-ангіотензинової системи, яке може протидіяти досягненню нормальних рівнів АТ. Додавання ІАПФ дозволяє послабити цей феномен і підвищити ймовірність досягнення бажаного ефекту зниження АТ. І навпаки, малі дози діуретиків потенціюють антигіпертензивний ефект ІАПФ, протидіючи формуванню феномену «вислизання» (зокрема, утворенню ангіотензину II і альдостерону шляхами, незалежними від ангіотензинперетворюючого ферменту) і толерантності до лікування [40, 72, 83].

Переваги комбінації ІАПФ і діуретика:

- 1) посилення антигіпертензивного ефекту ІАПФ;
- 2) відсутність несприятливих метаболічних змін, можливих при терапії тiazидовими діуретиками у високих дозах;
- 3) запобігання «вислизанню» окремих компонентів нейрогуморальної системи (реніну, ангіотензину II, альдостерону), характерному для тривалої монотерапії діуретиками або ІАПФ;
- 4) імовірно, додатковий ефект запобігання судинним ускладненням АГ та зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, у тому числі при застосуванні низькодозової комбінації;
- 5) взаємна нейтралізація побічних ефектів (гіпо-/гіперкаліємія).

У європейських рекомендаціях 2013 року в алгоритми лікування АГ включена прагматична концепція низькодозової комбінації антигіпертензивних засобів. На відміну від звичайних препаратів із двома фіксованими компонентами, дози обох компонентів низькодозової комбінації нижчі за середні терапевтичні [40, 72].

Показання до призначення: АГ, інсульт в анамнезі, серцева недостатність, ниркова дисфункція, ниркова недостатність/протеїнурія (петльові діуретики), гіпертрофія лівого шлуночка, мікроальбумінурія, метаболічний синдром, ЦД, фібриляція передсердь (рекурентна форма), ізольована систолічна гіпертензія (літні пацієнти).

β-адреноблокатор і антагоніст кальцію

Похідні дигідропіридину (ніфедипін, ісрадипін, фелодипін, амлодипін) можна комбінувати з будь-яким β-адреноблокатором. Антагоністи кальцію більшою чи меншою мірою викликають активацію САС. Тому саме і доречний β-адреноблокатор, який запобігає цьому ефекту. Антагоніст кальцію верапаміл комбінувати

з β -адреноблокатором не рекомендується через виражений ефект зменшення ЧСС і блокаду провідності [40, 72].

Показання до призначення: АГ, інсульт в анамнезі, стенокардія, постійна форма фібриляції передсердь (недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК)), вагітність, негроїдна раса [72, 77].

Інгібітор АПФ і антагоніст кальцію

Як відомо, дигідропіридини та ІАПФ мають потужну вазодилатуючу дію, проте механізми, завдяки яким вона реалізується, кардинально різняться. Цим обумовлюються потенціювання гіпотензивного впливу та висока ефективність у широкого кола пацієнтів як із високореніною, так і з низькореніною формою АГ. Поєднане застосування дигідропіридину та ІАПФ дозволяє зрівноважити окремі контррегуляторні механізми, зокрема негативний баланс натрію, що викликається антагоністами кальцію, посилює гіпотензивний ефект ІАПФ. Останні, у свою чергу, пригнічують симпатoadреналову систему, яка хоч і незначною мірою, але все ж зазнає активації при застосуванні дигідропіридинів [40, 72].

Слід зазначити, що ІАПФ та антагоністи кальцію належать до метаболічно нейтральних антигіпертензивних засобів, що робить їх комбінацію цінною для хворих із порушенням ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну [11, 28, 39, 46].

Відомі органопротекторні (кардіо-, рено-, судинопротекторні) ефекти ІАПФ та дигідропіридинів III генерації при їх поєднаному призначенні взаємно посилюються. Зокрема, вплив на нирки, який з боку перших обумовлюється дією на еферентні артеріоли клубочків, а з боку других — на аферентні судини, як підсумок — зменшення внутрішньоклубочкового тиску та екскреції альбуміну, вкрай необхідне для пацієнтів із діабетичною нефропатією [40, 72, 98].

Будь-який інгібітор АПФ у поєднанні з верапамілом ретард має чіткий адитивний ефект, особливо у випадках, що погано піддаються терапії. Комбінація інгібітору АПФ з верапамілом має найбільш виражену нефропротекторну дію. Препарат тарка (трандолаприл у поєднанні з верапамілом) надзвичайно ефективний. Є позитивний досвід поєданого застосування верапамілу в дозі 240 мг і еналаприлу.

Інгібітори АПФ не тільки зменшують активність САС, але дозволяють також коригувати набряки, які нерідко виникають при застосуванні антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду [72].

Показання до призначення: АГ, гіпертрофія лівого шлуночка, безсимптомний атеросклероз, інсульт в анамнезі, метаболічний синдром, ізольована систолічна гіпертензія (літні пацієнти).

Антагоніст кальцію + діуретик

Проблема недостатнього контролю САТ сьогодні пов'язана з кількома причинами. Тривалий час проблему АГ розглядали тільки з точки зору важливості периферичного опору судин — ДАТ. Увага лікарів, учених, розробників фармпрепаратів, авторів досліджень була сконцентрована на досягненні цільових цифр ДАТ. Однак сучасні дослідження показують, що САТ — більш важливий фактор ризику ураження органів-мішеней та розвитку кардіоваскулярних ускладнень, особливо мозкового інсульту. Коли з плином АГ судини стають жорсткими, а активність реніну плазми знижується, призначення блокаторів РААС або бета-блокаторів не призведе до бажаного ефекту. У той же час діуретики й БКК, які зменшують об'єм циркулюючої крові (ОЦК), забезпечують виражену вазодилатацію, блокують вазоконстрикцію, будуть більш ефективні в зниженні САТ, а отже, і в профілактиці мозкового інсульту.

Показання до призначення: АГ, недостатній контроль систолічного АТ у будь-якому віці, гіпертрофія лівого шлуночка, безсимптомний атеросклероз, інсульт в анамнезі, метаболічний синдром, ізольована систолічна гіпертензія (літні пацієнти).

Блокатор рецепторів ангіотензину II і діуретик

Подібні комбінації існують із недавнього часу. Ко-діован — це валсартан (діован) у дозі 80 або 160 мг у поєднанні з гідрохлортіазидом у різноманітних дозах. Гізаар — це лозартан (козаар) у дозі 50 мг у поєднанні з гідрохлортіазидом. Такі комбінації мають на меті посилення антигіпертензивної дії блокаторів ангіотензину II [40, 118].

Показання для призначення: АГ, інсульт в анамнезі, серцева недостатність, ниркова недостатність/протеїнурія (петльові діуретики).

Менш доцільні комбінації препаратів

Менш переконлива доцільність комбінування інгібіторів АПФ і β -адреноблокаторів через подібність механізмів дії, проте в деяких хворих таке поєднання має право на існування. Найбільш сумнівною вважається комбінація діуретика й антагоністу кальцію. Лише при появі набряків на голітках або при недостатньому ефекті від повної дози антагоністу кальцію є підстави додавати невеликі дози гідрохлортіазиду.