**Артериальная гипертензия и ее лечение**

Проводившиеся в 70-е годы массовые обследования населения показали, что около 95% лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) страдают эссенциальной гипертензией (гипертонической болезнью), и только примерно у 5% артериальная гипертензия (АГ) является одним из симптомов других заболеваний.

Механизм возникновения гипертонической болезни (ГБ) сложен и включает влияние на уровень АД многих факторов. Из них три фактора рассматриваются как этиологические: 1) семейная полигенная предрасположенность; 2) внешние средовые факторы; 3) адаптационные факторы [7]. В соответствии с одной из наиболее известных гипотез в основе семейной предрасположенности находится так называемый мембранный дефект, который проявляется нарушением ионотранспортной функции и структуры плазматической мембраны клеток. Эти нарушения обусловливают повышение концентрации в цитоплазме клеток свободного (ионизированного) кальция и сдвиг плазматического рН в сторону более высоких значений, что изменяет реактивность клеток, включая гладкомышечные клетки сосудистой стенки. При этом также может изменяться чувствительность к NaCl, нарушаться толерантность к углеводам, возникать гиперлипидемия, гиперурикемия, экзогенное ожирение.

Из факторов окружающей среды обращается внимание на психологические и социальные факторы, малую физическую активность, диетические нарушения, особенно избыточное потребление соли.

Адаптационные процессы, возникающие в ответ на повышение АД, обусловливают появление структурных изменений в сосудистой стенке, миокарде, изменений в нейрогуморальной регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В частности, структурные изменения проявляются утолщением стенки артерий, увеличением массы миокарда, вазоконстрикцией. Последнее вызывает повышение общего сосудистого периферического сопротивления и сопровождается уменьшением объема циркулирующей крови, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови. Повышенная активность ренина стимулирует продукцию ангиотензина, альдостерона.

Артериальная гипертензия как симптом другого заболевания или состояния может быть обусловлена:

паренхиматозными заболеваниями почек (3-4%);

реноваскулярными поражениями (0,5-1%);

эндокринными заболеваниями (0,1-0,3%);

поражениями центральной и периферической нервной системы;

врожденной патологией (коарктация аорты, контролируемый глюкокортикоидами гиперальдостеронизм);

приемом ряда лекарственных препаратов или веществ (кортикостероиды, циклоспорин, эрготамин, перораль-ные контрацептивы, симпатомиметики. некоторые наркотики, алкоголь). Острое повышение АД наблюдается у больных после операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, имплантация аортальных клапанов, пересадка сердца).

Наличие повышенного АД ассоциируется с увеличением риска возникновения мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Наиболее тесная корреляционная связь выявляется между показателями АД и частотой развития инсультов, что демонстрируется значительным ростом заболеваемости пропорционально увеличению уровня АД. В частности, десятилетнее наблюдение показало, что среди обследованных в возрасте 40-49 лет и 50- 59 лет с диастолическим АД 85-94 мм рт. ст. частота инсультов составила 58-133 случая на 10 000 населения, у больных с мягкой АГ - 124-259 случаев, а при диастолическом АД выше 104 мм рт. ст. заболеваемость увеличивалась в 7 раз (406-765 на 10 000).

Для развития ИБС у больных с АГ большое значение имеют другие факторы риска. Например, курение и высокий уровень холестерина в крови приводят к увеличению смертности от ИБС в 10-15 раз. Так же резко ухудшается прогноз жизни больных с АГ при наличии признаков поражения органов-мишеней (сердце, мозг, почки, артерии сетчатки, периферические артерии), частота выявления которых, по данным Фремингемского исследования, достаточно велика (табл. 1).

Таблица 1

Органные поражения и факторы риска ИБС у больных с АГ

|  |  |
| --- | --- |
| Факторы риска и заболевания | Частота выявления (%) |
| Курение | 35 |
| Общий холестерин 5,17-6,21 ммоль/л более 6,21 ммоль/л | 40-85 |
| а -Холестерин (< 0,9 ммоль/л) | 25 |
| Ожирение | 40 |
| Сахарный диабет | 15 |
| Гиперинсулинемия | 50 |
| Гипертрофия миокарда | 30 |
| Малоподвижный образ жизни | 50 |
| Гиперурикемия,протеинурия | 25-40 |
| ИБС | 20 |

Наличие ИБС как органного поражения у больных с АГ распознается на основании клинических, электрокардиографических, ангиографических проявлений. Основным методом выявления гипертрофии миокарда становится эхокардиографическое исследование, так как электрокардиографический метод является малочувствительным.

О поражении мозга свидетельствует наличие динамического нарушения мозгового кровообращения или перенесенного инсульта. Признаками поражения периферических артерий являются значительное ослабление или отсутствие пульсации, а также наличие их аневризматического расширения. Появление белка в моче, креатинин плазмы крови 1, 5 мг % (133 мкмоль/л) или микроальбуминурия указывают на поражение почек. Нормальные почки не выделяют более 200-300 мг белка в течение суток. При нефросклерозе у больных с АГ экскреция белка не превышает 400 мг. Резкое повышение АД, особенно при злокачественной АГ, сопровождается высокой протеинурией, которая исчезает после снижения АД. Потеря более 2-3 г белка в день указывает на наличие у больного нефротического синдрома.

У больных с гипокалиемией (менее 3, 5 мг-экв) величина выделяемого за 24 ч калия более 50 мг-экв при нормальном потреблении поваренной соли (суточная экскреция натрия более 100 мг-экв) свидетельствует о наличии гиперальдостеронизма (первичного или вторичного).

Кровоизлияния, экссудаты и сужение артерий сетчатки свидетельствуют о наличии II или III стадии АГ.

Эксперты ВОЗ и Международного общества по изучению гипертензии предлагают в зависимости от уровня АД выделять три формы АГ: мягкую, умеренную и высокую, а также пограничный уровень АД (или пограничная АГ) и изолированную систолическую АГ (табл. 2).

Таблица 2

Классификация уровней АД (в мм рт. ст.) у взрослых

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категория | Систолическое АД (мм рт. ст.) | Диастолическое АД (мм рт. ст.) |
| Нормальная АГ | <140 | <90 |
| Пограничная АГ | 140-160 | 90-94 |
| Мягкая АГ | 161-180 | 95-104 |
| Умеренная АГ | 181-210 | 105-114 |
| Высокая АГ | >210 | 115 и более |
| Систолическая АГ | ? 160 | <90 |

В зависимости от наличия или выраженности повреждения органов-мишеней эта же группа экспертов выделяет 3 стадии АГ. У больных с I стадией поражение органов-мишеней не выявляется. Для диагностики II стадии требуется наличие хотя бы одного из следующих признаков: 1) гипертрофия миокарда левого желудочка; 2) сужение артерий сетчатки; 3) атеросклеротическое сужение крупных артерий 4) белок в моче или умеренное повышение содержания креатинина в плазме крови [1, 2-2 мг% (106-177 мкмоль/л)]. Третья стадия характеризуется наличием следующих поражений органов-мишеней: ИБС, сердечная недостаточность, гипертензивная энцефалопатия или ишемия мозга, повышенное содержание креатинина в плазме крови (более 2 мг%), почечная недостаточность.

Соблюдение правил по измерению АД очень важно для получения достоверных показателей, поэтому рекомендуется: 1) не курить или не пить крепкий чай, кофе хотя бы на протяжении получаса до измерения АД; 2) на протяжении 1 ч избегать физических нагрузок, а также не использовать адреностимуляторы (эфедрин и т. п.); 3) АД измерять не меньше двух раз. Если разница в результатах превышает 5 мм рт. ст., то измерение повторяют, пока результаты двух последних измерений практически не будут отличаться; 4) измерения осуществлять с точностью до 2 мм. Для этого скорость снижения давления в манжете составляет 2-3 мм/с или 2 мм/один тон Короткова; 5) центр манжетки должен находиться над локтевой артерией, нижний край - на 2-3 см выше локтевой ямки; 6) манжетка должна плотно прилегать к руке и накачивать ее нужно до исчезновения пульса на лучевой артерии.

Контроль повышенного АД обеспечивается с помощью нефармакологических мероприятий и лекарственных средств. Целью контроля следует считать снижение АД до 140/90 мм рт. ст. и возможно менее, особенно у больных без ишемии миокарда и мозга. Однако вопрос о том, до какого уровня следует снижать АД, остается пока нерешенным.

Нефармакологические мероприятия включают:

нормализацию избыточной массы тела;

ограничение употребления алкоголя;

регулярные физические упражнения;

ограничение употребления соли;

отказ от курения;

уменьшение психического напряжения.

Для уменьшения избыточной массы тела рекомендуется низкокалорийная диета (1200 ккал в день) с низким содержанием животных жиров и холестерина. Рекомендуется исключить или резко ограничить потребление сыров, бананов. Снижение массы тела на 5 кг обусловливает уменьшение систолического АД на 5 мм рт. ст. и позволяет уменьшить дозу гипотензивных препаратов, если больной их получал для контроля АД. Алкогольные напитки разрешается употреблять в очень ограниченном количестве (не более 30 г в расчете на спирт), при этом желательно исключить пиво, красное вино.

Потребление соли следует уменьшить примерно до 5 г в сутки, что предполагает полный отказ от продуктов, богатых солью (соленые рыба, капуста и огурцы, консервированные продукты, сосиски и т. п.). Вся пища должна быть малосоленой. Повышение физической активности не только способствует снижению массы тела, но и улучшает общее самочувствие. Показаны динамические нагрузки (ходьба, езда на велосипеде, катание на лыжах). Не рекомендуются физические упражнения, связанные с натуживанием и задержкой дыхания.

Курение сопровождается активацией симпатоадреналовой системы и повышением АД. Кроме того, оно является независимым фактором риска ИБС. Поэтому больного следует убеждать о пользе для здоровья отказа от курения, прибегая при необходимости к дополнительным вспомогательным средствам (антиникотиновые пластыри, жевательные резинки).

Обучение больных методам релаксации, снятия стресса, а в некоторых случаях использование седативных, психотропных средств является также важным вспомогательным методом контроля повышенного АД.

У лиц с пограничным уровнем АД рекомендуется ограничиться нефармакологическими мероприятиями, периодически контролируя АД. У больных с лабильной формой АГ и не имеющих повышенного риска развития осложнений также целесообразно на протяжении длительного времени (до 6 мес) стремиться к обеспечению контроля гипертензии без гипотензивных препаратов (нормализация массы тела, ограничение потребления соли и т. п.). Группу повышенного риска составляют больные с семейной отягощенностью (раннее развитие инсульта, инфаркта миокарда, случаи внезапной смерти у ближайших родственников); больные, имеющие другие факторы риска ИБС (два и более); больные с поражением органов-мишеней.

Лекарственная терапия, наряду с нефармакологическими мероприятиями, начинается безотлагательно у больных с повышенным риском осложнений, независимо от уровня АД, и у больных со стабильно повышенным или высоким АД.

Лекарственные средства, которые используются сегодня в качестве гипотензивных, разделяют на следующие группы: 1) симпатолитики (клофелин и ему подобные, метилдопа, препараты раувольфии); 2) диуретики; 3) блокаторы ?-адренорецепторов; 4) вазодилататоры (антагонисты кальция, блокатор a1 -адренорецепторов); 5) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл и другие).

Препараты первых трех групп были основными в лечении больных до конца 80-х годов. Поэтому в проводившихся исследованиях была оценена эффективность и влияние их на выживаемость больных с АГ.

Среди лиц с высоким АД еще в 70-х годах были получены однозначные данные о значительном снижении частоты инсультов в результате гипотензивной терапии. В последующие годы в исследования включали только больных с мягкой и умеренной формами АГ для определения пользы и безопасности снижения АД. На основании метаанализа результатов 14 исследований (37 тыс. больных) было установлено, что гипотензивная терапия обусловливает значительное снижение частоты инсультов (на 42%) и вместе с тем вызывает весьма умеренное уменьшение смертности от ИБС (на 14%). Столь маловыраженное влияние проводившегося лечения на развитие ИБС связывают с возникающими нарушениями метаболизма липопротеидов, углеводов, пуринов в результате длительного приема тиазидовых диуретиков, блокаторов ?-адренорецепторов, в т. ч. в сочетании с центральными a1 -агонистами (метилдопа, клофелин, резерпин). Наименьшее положительное влияние, по сравнению с ?-адреноблокаторами, на смертность от ИБС, повидимому, оказывают диуретики. Об этом свидетельствуют результаты, полученные в Скандинавском исследовании (МАРНУ). Лечение в течение в среднем 4, 2 года ?-адреноблокатором (метапрололом) сочеталось с достоверно меньшим показателем смертности по сравнению с лечением диуретиком, особенно среди некурящих (соответственно 1, 3 и 3, 7: 1000 в течение 1 года) [24].

В американском исследовании по многофакторной профилактике (MRFIT), включавшем 12 866 мужчин в возрасте 35-37 лет, которые имели повышенное содержание холестерина в плазме крови, артериальную гипертензию, либо курили, или имели несколько перечисленных факторов риска, для контроля повышенного АД преимущественно назначались диуретики ( гипотиазид, хлорталидон), в т. ч. в комбинации с резерпином, метилдопа, апрессином. В группе сравнения использовались также диуретики, но в меньших дозах, и в 2 раза чаще к терапии добавляли калийсберегающие препараты. Отдаленные результаты лечения (в среднем в течение 7 лет) показали, что в основной группе среди больных, имевших исходно изменения на ЭКГ (высокие зубцы В, изменения конечной части (ЗР5, зубцы О или 08 патологического типа и т. п.), летальные исходы, в основном, наступавшие внезапно, регистрировались почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Гипокалиемия также чаще регистрировалась в первой группе больных. Поэтому высказывается предположение о возможной связи между гипокалиемией и увеличением риска внезапной смерти.

Полученные данные не считаются достоверными, но игнорировать их, по нашему мнению, нецелесообразно.

Выявившиеся различия во влиянии на частоту возникновения инсультов и ИБС, вероятно, связаны не только с менее значимым прямым влиянием АГ на возникновение нарушений коронарного кровообращения. Можно также предполагать, что для более значительного снижения риска развития ИБС требуется также и большее снижение АД, чем это было достигнуто в проведенных исследованиях (в среднем диастолическое давление снизилось на 6 мм рт. ст.). В связи с тем, что в ранее выполненных исследованиях не ставилось задачи по определению наличия такой зависимости, сегодня мы не имеем корректного ответа на это предположение. Поэтому имеющиеся данные ретроспективного анализа носят лишь ориентировочный характер. При такой оценке результатов исследования делают вывод, что риск развития ИБС увеличивается в группе больных, у которых гипотензивная терапия приводит к снижению дистолического АД до уровня ниже 85 мм рт. ст. Другие считают, что уровень диастолического АД в пределах 86-90 мм рт. ст. сопровождается наименьшими показателями летальности [19]. Показано, что уровень диастолического АД, составляющий 84 мм рт. ст., обеспечивает наиболее низкий риск летального исхода, который увеличивается, если АД находится выше или ниже этой «границы». Поэтому они полагают, что целью гипотензивной терапии должно быть поддержание уровня диастолического АД в пределах 80-90 мм рт. ст.

Уменьшение кровотока в жизненно важных органах при более низких цифрах АД, возможно, будет сочетаться с ухудшением результатов лечения, в первую очередь, в группе больных, имеющих нарушения кровоснабжения органов. Поэтому у каждого больного с АГ очень важно определять наличие прямых или косвенных признаков этих нарушений и важно, чтобы проводимая терапия их не усугубляла.

Сохранение повышенного уровня АД после инфаркта миокарда увеличивает риск летального исхода на 50% [9, 11]. И даже артериальная гипертензия в анамнезе ассоциируется со значительно меньшей выживаемостью таких больных. По нашим данным, у абсолютного большинства таких больных контроль АД можно обеспечить в течение длительного времени, используя блокаторы ?-адренорецепторов или антагонисты кальция. Препараты именно этих двух групп следует предпочесть другим, так как они улучшают выживаемость больных ИБС [1]. Однако не все препараты из этих групп одинаково эффективны. В длительных наблюдениях больных, перенесших инфаркт миокарда, не получено доказательств положительного действия Р?-адреноблокаторов, обладающих симпатомиметической активностью. В ряде исследований не зарегистрировано улучшения исходов при лечении нифедипином [8, 20]. Положительное влияние ингибиторов АПФ на выживаемость больных с увеличенным сердцем после инфаркта миокарда и больных с застойной сердечной недостаточностью является косвенным обоснованием целесообразности их использования для контроля АГ у больных ИБС и больных, не имеющих сердечной недостаточности.

Ухудшение показателей выживаемости у больных с АГ ассоциируется также с наличием гипертрофии миокарда, которая, по данным Фремингемского исследования, может быть установлена с помощью электрокардиографического исследования у 7-8% больных, а с помощью ЭхоКГ - у 30%. Показатели летальности, частоты возникновения инфаркта миокарда особенно велики при наличии изменений со стороны сегмента 8Т и зубца Т. Отрицательное влияние гипертрофии миокарда на выживаемость связывают с уменьшением коронарного резерва, нарушениями функции эндотелия, возникновением аритмий и развитием диастолической дисфункции левого желудочка. Пока нет прямых доказательств улучшения прогноза жизни в зависимости от степени уменьшения гипертрофии левого желудочка сердца. Но очевидно положительное значение ее регресса на клинические проявления болезни (нарушения ритма сердца, коронарный резерв). Устранение причины гипертрофии, т. е. повышенного АД, казалось бы, должно приводить всегда к ее обратному развитию. В действительности же различные препараты неодинаково эффективны. Несмотря на имеющиеся противоречивые данные о влиянии различных препаратов, обобщенный анализ опубликованных результатов 104 плацебоконтролируемых исследований показал, что наибольший регресс гипертрофии миокарда достигается на фоне комбинированной терапии, а далее следуют ингибиторы АПФ, верапамил, дилтиазем и блокаторы Р-адренорецепторов. Влияние а-адреноблокаторов, диуретиков и антагонистов кальция из дигидропиридиновой группы наименьшее. Увеличивают степень гипертрофии прямые мышечные вазодилататоры (апрессин, миноксидил). Центральные симпатомиметики (метилдопа и возможно другие) также вызывают регресс гипертрофии. Но одновременно имеются данные, что под их влиянием возможно увеличение содержания коллагена в миокарде. Последнее прежде всего отрицательно влияет на ди-астолическую функцию левого желудочка [5].

Нарушение диастолической функции рассматривается как одно из самых ранних поражений сердца при артериальной гипертензии, выраженная степень которого проявляется наличием застоя крови в малом круге кровообращения или даже отеком легких. Изменение диастолической функции связывают с увеличением содержания в миокарде фиброзной ткани, коллагена и нарушением транспорта ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда левого желудочка. Имеющиеся данные о влиянии гипотензивных препаратов на диастолическую функцию также противоречивы [2].

Наиболее однозначные данные получены о положительном влиянии верапамила. Влияние ?-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ менее однозначно [12]. Сравнительная оценка влияния верапамила и каптоприла на гипертрофию миокарда и диастолическую функцию после 6 мес лечения больных ГБ II стадии без увеличения полости левого желудочка, проведенная нашими сотрудниками (М. Н. Глотов, А. И. Пшеницин), не выявила параллелизма между регрессом гипертрофии и улучшением диастолической функции. Терапия верапамилом привела к улучшению обоих показателей. Каптоприл, хотя и вызывал даже больший регресс гипертрофии, но не привел к улучшению диастолической функции. При этом при лечении каптоприлом отмечено достоверное возрастание фракции выброса левого желудочка. Отсутствие положительных изменений диастолической функции левого желудочка, вероятно, связано с малым влиянием капотена на образование коллагена, ответственного за ригидность, релаксацию желудочка.

Артериальная гипертензия вызывает также изменения в артериях почек. В прошлом (50-60-е годы) поражения почек встречались очень часто [15] и проявлялись развитием злокачественной гипертензии (7% больных), протеинурии (42% больных) и уремии (18% больных). К наиболее раннему проявлению нарушения функции почек у больных с АГ в настоящее время относят микроальбуминурию [З].

Увеличение содержания в крови мочевой кислоты, выявляемое примерно у 25% больных, связывают с поражением сосудов почек [16]. Общепринятым фактом является то, что гипотензивная терапия защищает почки от их поражения. Проведенные исследования показали, что защитный эффект наиболее выражен при лечении антагонистами кальция и ингибиторами АПФ по сравнению с диуретиками и ?-адреноблокаторами [13]. Однако у больных с протеинурией в связи с АГ и сахарным диабетом или с почечной недостаточностью дигидропиридиновая группа антагонистов кальция менее эффективна, чем верапамил или дилтиазем [б].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что повышение уровня АД сопровождается нарушением функции эндотелия сосудов. Отмечено, что характер этих нарушений не одинаков на различных моделях АГ и в различных участках сосудистого русла. Наиболее часто страдает эндотелийзависимая релаксация сосудов мозга, почек и аорты. Дисфункция эндотелия играет определенную роль, наряду с другими факторами, в повышении сосудистого сопротивления и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Возникновение последних может быть обусловлено нарушением образования простациклина и других простаноидов, под влиянием которых происходит преобразование ангиотензина 1 в ангиотензин II, инактивируются кинины, нарушается образование эндотелийзависимого релаксирующего фактора (МО группы). Последний, а также простациклин играют важную роль в предупреждении агрегации тромбоцитов и образования тромбина, индуцируемого тромбопластином [21].

В эксперименте было показано, что гипотензивная терапия восстанавливает нарушенную функцию эндотелия. У человека ее восстановление представляется более сложной задачей и, в частности, из-за того, что значительная часть сосудистой стенки может иметь атеросклеротические изменения.

Антагонисты кальция оказывают положительный эффект на функцию тромбоцитов, тормозят образование новых атеросклеротических бляшек, обладают некоторым антиэндотелиновым действием, увеличивают податливость и растяжимость артерий. Ингибиторы АПФ, уменьшая образование ангиотензина II, который стимулирует митогенез, должны уменьшать или предупреждать развитие гипертрофии гладкой мускулатуры артерий. Непосредственный эффект этой группы препаратов проявляется увеличением диаметра артерий, в том числе крупных (глубокой артерии плеча, сонной артерии), что связано также с увеличением податливости и растяжимости сосудистой стенки [18, 23].

Артериальная гипертензия сопровождается не только органными поражениями, но и нарушениями метаболизма липидов и углеводов.

По данным Фремингемского исследования, холестерин выше 240 мг% (6, 21 ммоль/л) регистрируется у 40%, а выше 200 мг% (5, 17 ммоль/л) - у 85%, а-холестерин ниже 35 мг% (0, 9 ммоль/л) - у 25%, ожирение - у 40-75%, сахарный диабет - у 15%, а гиперинсулинемия - у 50% больных с АГ. Наличие перечисленных основных нарушений метаболизма увеличивает риск развития ИБС у таких больных в течение ближайших 10 лет жизни в 14 раз.

Роль гиперинсулинемии пока неясна. Ее возникновение связывают с уменьшением чувствительности к инсулину. Она регистрируется не только при ожирении, сахарном диабете II типа, но и у больных с АГ, не имеющих избыточной массы тела и сахарного диабета. Причинно-следственные отношения между АГ и гиперинсулинемией изучены недостаточно. Предполагается, что инсулин может повышать АД в результате увеличения реабсорбции натрия, активации симпатоадреналовой системы, нарушения трансмембранного транспорта ионов (в частности, кальция), гипертрофии резистивных сосудов. И наоборот, АГ может снижать чувствительность к инсулину, благодаря нарушению поступления глюкозы в клетки скелетной мускулатуры из-за повышения ответа на вазоконстрикторные влияния, нарушения сосудорасширяющей реактивности и структурных изменений сосудистой стенки. Общим для АГ и для снижения чувствительности к инсулину может быть активация симпатоадреналовой системы.

Более значимое уменьшение риска возникновения ИБС у больного с АГ, очевидно, может быть достигнуто не только в результате более значительного снижения АД, но также в результате проведения мероприятий по контролю всех других факторов риска. Кроме того, при осуществлении длительного контроля АД предпочтение в выборе терапии должно быть отдано препаратам, которые не оказывают отрицательного влияния на метаболические нарушения. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что диуретики достоверно увеличивают в плазме крови содержание общего холестерина, холестерина в липопротеидах низкой плотности и триглицеридов, а блокаторы ?-адренорецепторов не только повышают содержание липидов атерогенных классов, но и снижают содержание антиатерогенных липопротеидов. Отмена их сопровождается значимым уменьшением вызванных нарушений метаболизма липидов [10].

Диуретики и ?-адреноблокаторы также способствуют снижению чувствительности к инсулину и повышают его содержание в крови. Длительная гиперинсулинемия провоцирует гипертрофию мышечных клеток сосудистой стенки и способствует, вероятно, атерогенезу [22].

Блокаторы ?-адренорецепторов отрицательно влияют на физическую активность. Кроме того, эти препараты и диуретики предрасполагают к импотенции.

Антагонисты кальция и ингибиторы АПФ не оказывают влияния на основные факторы риска. Ингибиторы АПФ даже в умеренной степени могут повысить чувствительность к инсулину и поэтому опосредованно могут оказывать положительное влияние на течение сахарного диабета II типа. Имеются сообщения, что препараты из данных групп тормозят развитие поражения почек и почечной недостаточности у больных с АГ, страдающих сахарным диабетом [17].

Таким образом, при выборе препаратов для длительной терапии больных с АГ в настоящее время важно учитывать не только их гипотензивную активность, но также их потенциально положительное влияние на другие факторы риска развития ИБС или возникновение осложнений у уже страдающих ИБС (табл. 3).

Приведенные в таблице показания для выбора препарата позволяют обеспечить индивидуальный подход к выбору терапии больных с АГ. Однако у многих больных монотерапия не оказывает достаточного гипотензивного действия. Так, например, каптоприл в дозе до 100 мг в сутки лишь у 25% больных со стабильно повышенным АД снижает его уровень в желаемых пределах (диастолическое АД ниже 90 мм рт. ст). Монотерапия симпатолитиками (клофелин, допегит, препараты раувольфии) вообще нецелесообразна из-за малой эффективности, провокации кризового течения заболевания, большого числа побочных реакций, снижения качества жизни. Поэтому рекомендуется использовать их при необходимости усиления гипотензивного эффекта других препаратов на 3-4-й ступени комбинированной терапии. Для увеличения эффективности ингибиторов АПФ чаще всего прибегают к назначению диуретиков. В целом комбинированная терапия предполагает использование препаратов, принадлежащих к разным группам по механизму их гипотензивного действия.

Таблица 3

Факторы, определяющие индивидуальный выбор гипотензивной терапии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Факторы** | **Первый выбор** | **Возможный выбор или необходимая осторожность** | **Нежелательно** |
| 1. Синусовая тахикардия, гиперкинетический синдром, нарушения ритма сердца | ? -Адреноблокаторы, верапамил | Дилтиазем, а-адреноблокаторы, симпатолитики, ингибиторы АПФ | Диуретики |
| 2. Брадикардия, АВ-блокада, слабость синусного узла | Ингибиторы АПФ, дигидропиридиновая группа антагонистов | Диуретики1) | ? -Адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, симпатолитики |
| 3. Ишемия мозга: - ишемический инсульт  - субарохноидальное кровоизлияние | Дилтиазем, верапамил Нимодипин  Натрия нитропруссид, диазоксид, арфонад | Ингибиторы АПФ2), другие вазодилататоры, диуретики, дигидропиридиновая группа антагонистов Са | ? -Адреноблокаторы, симпатолитики |
| 4. ИБС: - хронические формы  - острые формы | ? -Адреноблокаторы (селективные. неселективные), антагонисты кальция  ? -Адреиоблокаторы, инфузия нитратов, натрия нитропруссида | Ингибиторы АПФ, а-адреноблокаторы | Симпатолитики, сосудорасширяющие, диуретики, ? -адреноблокаторы с собственным симпатомиметическим действием |
| 5. Застойная сердечная недостаточность (систолическая форма)  - отек легких | Ингибиторы АПФ, диуретики  фуросемид, натрия нитропруссид, нитраты | Дигидропиридиновые антагонисты кальция3), а-адреноблокаторы | ? -Адреноблокаторы4), верапамил, дилтиазем |
| 6. Застойная сердечная недостаточность (диастолическая форма)  - отек легких | Малые дозы диуретиков; верапамил, дилтиазем  Фуросемид, ганглиоблокаторы | ? -Адреноблокаторы | Другие вазодилататоры, ингибиторы АПФ |
| 7. Диабет сахарный | Ингибиторы АПФ, верапамил, дилтиазем | а, -Адреноблокаторы, Дигидропиридиновые антагонисты кальция | ?-Адреноблокаторы, диуретики |
| 8. Перемежающаяся хромота, болезнь Рейно | Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ | а -Адреноблокаторы, диуретики | ? -Адреноблокаторы |
| 9. Стеноз почечных артерий (двусторонний или резко выраженный односторонний) | ? -Адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем | Другие вазодилататоры, диуретики | Ингибиторы АПФ |
| 10. Почечная недостаточность  - креатинин < 2, 5 мг% (221 ммоль/л)  - креатинин > 2, 5 мг% (221 ммоль/л) | Дилтиазем, верапамил, фуросемид  Фуросемид, верапамил, дилтиазем | Ингибиторы АПФ, а -адреноблокаторы  а, -Адреноблокаторы, другие вазодилататоры | Тиазидовые диуретики, антагонисты альдостерона,? -адреноблокаторы, растворимые в липидах (пропранолол, метопролол, сектраль) Те же препараты, а также ингибиторы АПФ, калийсберегающие препараты |
| 11. Острый гломерулонефрит | Фуросемид, диазоксид, гемодиализ |  |  |
| 12. Нарушение мочеиспускания при аденоме предстательной железы | а1, -Адреноблокатор | ? -Адреноблокаторы, верапамил, ингибиторы АПФ | Диуретики, особенно петлевые, нифедипин |
| 13. Бронхиальная астма | Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ | Другие вазодилататоры, диуретики | ? -Адреноблокаторы |
|  | Антагонисты кальция | Диуретики | Нерастворимые в липидах ? -адреноблокаторы5), Метилдопа |
| 15. Дислипопротеидемия:  -снижение содержания ЛПВП, гипертриглицеридемия  - высокое содержание ЛПНП | Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, а1 -адреноблокаторы |  | ? -Адреноблокаторы, диуретики ? -Адреноблокаторы  Диуретики |
| 16. Псориаз |  |  | ? -Адреноблокаторы, ингибиторы АПФ могут вызвать обострение |
| 17. Беременность  - преэклампсия - эклампсия | Метилдопа  Метилдопа, апрессин, нифедипин Магния-сульфат, нифедипин | Антагонисты кальция8), ? -адреноблокаторы7) | Ингибиторы АПФ, диуретики (в ранней стадии беременности)  Диуретики, ингибиторы АПФ |
| 18. Злокачественная АГ | Фуросемид, ?-адреноблокаторы или симпатолитики, дигидропиридиновые антагонисты кальция | Ингибиторы АПФ, миноксидил, другие антагонисты кальция |  |
| 19. Гипертонический криз (большой выброс катехоламинов):  - феохромоцитома  - синдром отмены клофелина  - прием пищи, богатой тирамином (сыр, бананы), ингибиторы МАО | Лабетолол, фентоламин (тропафен) с ?-адреноблокатором  Кпофелин  Имипрамин, физипрамин |  |  |
| 20. Гипертонический криз:  - без энцефалопатии  - с энцефалопатией | Нифедипин, нифедипин с кпофелином  Диазоксид, натрия нитропруссид, нифедипин, ингибитор АПФ, празозин9) |  |  |

**Примечания**: 1) Контроль гипокалиемии, особенно у больных ИБС;

2) опасность избыточного снижения АД, особенно от первой дозы, крайняя осторожность при наличии стеноза сонных артерий;

3) польза дигидропиридиновой группы не установлена. Существует возможность ухудшения сократимости миокарда. Но у больных с ишемией миокарда при нагрузке длительнодействующие препараты уменьшают степень депрессии сегмента ST;

4) метопролол при очень постепенном повышении дозы, начиная с 5 мг, в сочетании с гликозидами, ингибиторами АПФ и диуретиками улучшает состояние больных с дилатационной и ишемической формами «Кардиопатии» (исследование с метопрололом - МДС);

5) атенолол, надолол, целипролол из-за опасности быстрого развития симптомов передозировки;

6) возможно снижение родовой активности;

7) возможно возникновение гипотрофии плода;

8) малая эффективность у больных, потребляющих соленую пищу, осторожность в применении из-за возможно исходного нарушения функции почек;

9) снижать диастолическое АД ниже 120 мм рт. ст., но избегать избыточного снижения (сохранять выше 100 мм рт. ст.).

Препараты одной группы обычно не используют в комбинации из-за опасности появления побочных реакций или избыточного снижения АД (например, в случае использования двух вазодилататоров). Если же приходится прибегать к назначению двух вазодилататоров у больных с очень высокими цифрами АД, то это предполагает обеспечение тщательного медицинского контроля, включая измерение АД в ортостазе, на этапе подбора доз в условиях пребывания больного в стационаре.

Кроме того, не рекомендуется комбинировать следующие препараты из разных групп: 1) блокаторы ?-адренорецепторов с агонистами а-адренорецепторов (клофелин, резерпин); 2) дигидропиридиновую группу антагонистов кальция с диуретиками (из-за малой эффективности); 3) блокаторы а-адренорецепторов с агонистами а-адренорецепторов.

Использовать комбинации уменьшенных доз блокаторов ?-адренорецепторов с верапамилом можно только перорально (из-за избыточного влияния на атриовентрикулярную проводимость). Требуется осторожность при применении комбинации а-адреноблокаторов с ингибиторами АПФ или с нифедипином (из-за избыточной гипотензии в ортостазе).

Эффективность терапии в значительной степени зависит от понимания важности контроля АД. Многие больные, у которых АГ не сопровождается плохим самочувствием, не желают следовать рекомендациям врача. Это особенно присуще больным молодого возраста, у которых проводившаяся ранее терапия ?-адреноблокаторами, симпатолитиками, диуретиками вызывала снижение качества жизни.

Поэтому врачу важно достичь полного взаимопонимания с больным в вопросах лечения АГ, что обеспечивается следующим образом:

1) больного следует информировать о том, какие препараты и зачем следует принимать;

2) назначать препараты, не снижающие качество жизни;

3) назначать доступные препараты;

4) назначать препараты, которые оказывают длительный эффект, т. е. требуют лишь 1-2 приемов в сутки;

5) обучать больного самостоятельному измерению АД.

В каждой беседе с больным необходимо обсуждать следующий этап лечения и те задачи, которые необходимо решить. Это касается образа жизни, контроля массы тела, других факторов риска ИБС. Больного необходимо информировать о возможности возникновения не опасных для жизни побочных действий от принимаемых препаратов, при этом больной должен понимать, что польза контроля АД несомненна и поэтому риск возникновения такого рода нежелательного действия имеет оправдание. Кроме того, важно также вести просветительскую работу в целом в семье больного гипертонической болезнью, учитывая важность генетического фактора в развитии этого заболевания.

В заключение, сегодня остается нерешенным вопрос о возможности снижения летальности от ИБС при лечении больных с АГ антагонистами кальция (особенно дигидропиридиновой группой) и ингибиторами АПФ. Но благодаря тому, что верапамил и дилтиазем, а также ингибиторы АПФ обладают выраженным кардиозащитным действием и снижают смертность у больных ИБС (соответственно антагонисты кальция у больных без сердечной недостаточности, а ингибиторы АПФ -с сердечной недостаточностью и у больных с увеличенным объемом левого желудочка), не менее половины из которых страдают АГ, можно с очень большой вероятностью предполагать о возможности их положительного влияния на отдаленные исходы и у больных с АГ без ИБС.

Дигидропиридиновая группа антагонистов кальция из-за выраженного активирующего влияния на симпатоадреналовую систему и малого влияния на гипертрофию миокарда, вероятно, не должна использоваться в качестве монотерапии больных с АГ. Но в сочетании с симпатолитиками, блокаторами ?-адренорецепторов эта группа оказывает хороший гипотензивный эффект и, вероятно, обладает кардиозащитным действием. Монотерапия этими препаратами, очевидно, показана только небольшой группе больных с брадикардией, нарушением атриовентрикулярной проводимости, у которых другие препараты имеют противопоказания для применения или оказывают выраженные побочные действия, либо требуется контроль других заболеваний, например, стенокардии.

**Список литературы**

Н.А.МАЗУР, профессор, заведующий кафедрой кардиологии РМА последипломного образования . Артериальная гипертензия и ее лечение.