

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМ. П.Л. ШУПИКА

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ КОМБІНОВАНОЇ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
(Методичні рекомендації)

Київ –2001

Автори :

В.О.Бобров (тел. 277-66-33)
І.В. Давидова (тел. 277-67-69)
Н.О.Шликова
О.Й.Жарінов
В.І.Кучер
В.О.Куць
О.В.Боброва
Н.В.Пелех
Т.І.Шевченко
О.Б.Децик

Рецензенти :

д.м.н., проф. Є.П. Свіщенко
д.м.н., проф. А.В.Токар

Голова проблемної
комісії

акад. АМН України, проф. Г.В.Дзяк

Голова експертної
комісії :

д.м.н., проф. М.І.Лутай

Видання рекомендоване до друку Вченою Радою Київської медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика (протокол №6 від 20 червня 2001 року)

Есенціальна гіпертензія (ЕГ) є однією із провідних проблем сучасної медицини і відноситься до найбільш поширених і тяжких за прогнозом захворювань серцево-судинної системи. Актуальність і соціальне значення проблеми ЕГ визначається також неухильним зростанням захворюваності, ураженням людей молодого віку, відсутністю єдиного погляду на етіологію і патогенез, недостатньою ефективністю існуючої медикаментозної терапії і методів профілактики.

Широке впровадження нових технологій ведення хворих стало основною метою Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ).

Автори врахували зміни діагностичних та терапевтичних підходів, що викладені в рекомендаціях Об'єднаного національного комітету США (1997), Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і Міжнародного товариства з вивчення артеріальної гіпертензії (1999), Робочої групи Українського наукового товариства кардіологів (1999), наказі МОЗ України №247 від 10.08.1998 р.

Методичні рекомендації на цю тему видаються вперше. Вони розраховані на широке коло терапевтів, кардіологів, сімейних лікарів.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

А II – ангіотензин II

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГХТЗ – гідрохлоротіазид

ДАТ – діастолічний АТ

ЕГ – есенціальна гіпертензія

ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

ІХС – ішемічна хвороба серця

МІ – мозковий інсульт

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний АТ

САС – симпато-адреналова система

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ПЕРЕДМОВА

Поширеність АГ становить 15-30% серед дорослого населення більшості країн світу. За останні 20 років відбулося значне зростання розповсюдженості АГ в Україні, як серед чоловіків (на 10.5%), так і серед жінок (на 4.7%). Серед осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ) знають про наявність захворювання 46.9% сільських і 69.4% міських мешканців, лікуються відповідно -12.4 та 28.5%, а ефективність лікування становить 6.2 та 16.1%. Отже, ситуація щодо контролю АГ більш несприятлива в сільській популяції, ніж у міській.

Високий АТ є фактором ризику багатьох патологічних станів і захворювань серцево-судинної системи, таких як атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка і серцева недостатність, ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, цереброваскулярні захворювання (ішемічні і геморагічні інсульти), ниркова недостатність. Чим вищий АТ, тим більший ризик мозкового інсульту (МІ) та ІХС. Особи з високим АТ мають в 3-4 рази вищий ризик виникнення ІХС і в 7 разів вищий ризик МІ в порівнянні з такими з нормальним АТ.

Прогностичне значення ЕГ щодо виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) зростає з віком. Серед осіб з помірною ЕГ ризик виникнення хвороб системи кровообігу коливається від 1 % у віковій групі 25-34 роки до 30% серед людей віком 65-74 роки.

Доведено, що своєчасне лікування ЕГ може зменшити імовірність розвитку і більш тяжкого перебігу захворювання; корекція навіть незначного підвищення АТ дозволяє зменшити захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу.

Таким чином, проблема ЕГ є національною соціальною проблемою, для вирішення якої необхідні державна підтримка, координація зусиль різних міністерств і відомств, інших органів виконавчої влади.

Указом Президента України від 4 лютого 1999 року №117/99 затверджено Програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Мета Програми - зниження захворюваності населення на АГ, ІХС, судинні ураження мозку, смертності від ускладнень АГ, підвищення тривалості і якості життя хворих ССЗ. Зважаючи на поширеність АГ та її ускладнень, ефективне проведення профілактичних і лікувальних заходів сприятиме збільшенню загальної тривалості життя населення.

Мета цих методичних рекомендацій – розглянути особливості діагностики та диференційованого лікування пацієнтів з різними клінічними формами ЕГ, звернути увагу практичних лікарів на необхідність поступового та стійкого досягнення цільових рівнів АТ, дати оцінку ефективності заходів з корекції способу життя, переваг застосування комбінованої протигіпертензивної терапії.

ДІАГНОСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ОБСТЕЖЕННЯ

За критеріями ВООЗ (1993, 1999), АГ діагностують тоді, коли середнє значення трьох вимірів АТ упродовж трьох різних днів становить : систолічного – 140 мм рт.ст. і вище і/або діастолічного АТ – 90 мм рт. ст і вище. За показниками АТ розрізняють ізольовану систолічну, систоло-діастолічну та діастолічну АГ, причому останню в осіб літнього віку майже не діагностують.

Анамнез. Будь-яке медичне обстеження базується на повному опитуванні. При ЕГ необхідно врахувати сімейний та особистий анамнез, спосіб життя і проведене раніше лікування.

Фізикальне обстеження. ЕГ не має специфічних фізикальних ознак, за винятком підвищеного АТ. Фізикальне обстеження здійснюють з метою виявлення пошкоджень органів-мішеней, факторів ризику, супутніх

захворювань та можливих причин симптоматичної АГ. Якщо АТ є дуже високим (>220/120 мм рт.ст.), необхідно обов'язково проводити дослідження очного дна для виявлення злоякісної гіпертензії.

Наявність геморагій та/або ексудату, особливо у поєднанні з папілярним набряком, є проявом злоякісної гіпертензії. Це вимагає негайної госпіталізації.

Додаткові дослідження. Третім важливим етапом обстеження хворих на ЕГ (після анамнезу і фізикального обстеження) є додаткові дослідження, які дозволяють встановити пошкодження органів-мішеней, виявити фактори ризику (гіперхолестеринемія, синдром інсулінорезистентності) або причину вторинної гіпертензії. Результати цих досліджень враховуються під час вибору диференційованого лікування.

Амбулаторний моніторинг артеріального тиску є найбільш клінічно корисним та найчастіше використовується у пацієнтів з підозрою на гіпертензію "білого халату", але також корисний при резистентності до антигіпертензивних препаратів, виникненні під час лікування симптомів, асоційованих з гіпотензією, минуцїй гіпертензії, а також дисфункції вегетативної нервової системи.

ПРИНЦИПИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Метою попередження і лікування гіпертензії є зменшення захворюваності та смертності за допомогою найменш обтяжувальних заходів. Це може бути здійснено при досягненні та підтриманні систолічного АТ (САТ) на рівні нижче 140 мм рт. ст., діастолічного АТ - (ДАТ) нижче 90 мм рт. ст., забезпеченні контролю інших факторів ризику серцево-судинних захворювань, які піддаються корекції.

У низці великих контрольованих досліджень доведено вплив тривалої антигіпертензивної терапії на зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт, гострий інфаркт міокарду, прогресування ЕГ і розвиток серцевої недостатності. Так, зниження

протягом 5 років діастолічного АТ на 5-6 мм рт. ст. зменшувало ризик розвитку інсульту на 40%, розвитку ІХС - на 15%, причому це зниження реєстрували як у пацієнтів середнього, так і літнього віку. Медикаментозне лікування ЕГ забезпечує зменшення смертності від серцево-судинних ускладнень, сприяє значному поліпшенню прогнозу виживання та якості життя.

Останніми роками в Україні розроблена, ухвалена та впроваджується в життя Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Її метою є зниження захворюваності на АГ, ІХС, судинні ураження мозку, зниження смертності від артеріальної гіпертензії, підвищення тривалості та якості життя у хворих на ССЗ.

Оптимальні межі та темпи зниження АТ.

Метою лікування, згідно з рекомендаціями ВООЗ, є зниження АТ у хворих молодого і середнього віку та з супутнім цукровим діабетом – нижче 130/85 мм рт. ст., а у пацієнтів літнього та старечого віку – нижче 140/90 мм рт. ст., при ізольованій систолічній гіпертензії – зниження систолічного АТ нижче 140 мм рт. ст. Обов'язковою умовою лікування є добра переносимість досягнутого при лікуванні рівня АТ.

Швидкість зниження АТ повинна бути прямо пропорційною тривалості ЕГ та зворотно пропорційною вихідним рівням АТ. В середньому нормалізація АТ може бути досягнута протягом від 1-2 тижнів (при м'якій ЕГ) до кількох місяців (при помірній ЕГ) безперервного лікування. Надто швидка нормалізація АТ 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.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, усіх пацієнтів з АГ поділяють за рівнем загального ризику (таблиця 1).

Таблиця 1.

Оцінка загального ризику у хворих з АГ (ВООЗ, 1999)

Інші фактори ризику та наявність в анамнезі захворювань	Артеріальний тиск (мм рт. ст.)		
	1 ступінь – м'яка АГ, АТ 140-159/90-99	2 ступінь – помірна АГ, АТ 160-179/100-109	3 ступінь – тяжка АГ, АТ \geq 180/ \geq 110
I. Без інших факторів ризику	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
II. Наявність 1-2 факторів ризику	Середній ризик	Середній ризик	Дуже високий ризик
III. Наявність 3 чи більше факторів ризику або ураження органів-мішеней* або цукрового діабету	Високий ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
IV. Асоційовані клінічні стани**	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

*Термін «ураження органів-мішеней» за новою градацією ВООЗ-МТГ відповідає традиційній II стадії артеріальної гіпертензії.

** Термін «асоційовані клінічні стани» відповідає III стадії артеріальної гіпертензії.

До групи **дуже високого ризику** належать пацієнти з гіпертензією 3 ступеня (АТ >180/110 мм рт. ст. у поєднанні з одним або більше

факторами ризику), а також всі пацієнти з клінічно вираженим серцево-судинним або нирковим захворюванням. У цих випадках ризик серцево-судинної події становить 30 % або більше протягом 10 років. У цих пацієнтів потрібно негайно починати медикаментозну терапію разом з корекцією інших патологічних станів та змінами способу життя.

До групи **високого ризику** належать пацієнти з: 1) гіпертензією 1 або 2 ступеня, з АТ 140-179 / 90-109 мм рт. ст., у яких є три або більше серцево-судинних факторів ризику, цукровий діабет чи ознаки ураження органів-мішеней, або 2) пацієнти з гіпертензією 3 ступеня (тяжка гіпертензія) без інших факторів ризику. У цих пацієнтів ризик значної серцево-судинної події протягом наступних 10 років становить 20-30 %. Цим пацієнтам також обов'язково призначають антигіпертензивні медикаменти, здійснюють корекцію інших факторів ризику та патологічних станів.

До групи **середнього ризику** належать пацієнти з широким діапазоном показників АТ, але звичайно 1-2 ступеня (140-179 / 90-109 мм рт. ст.). До цієї групи включають пацієнтів з гіпертензією 1 ступеня з принаймні кількома іншими факторами ризику. Наприклад, середнім є ризик у пацієнтів з гіперліпідемією або палінням у минулому, з рівнем АТ 140 / 95-100 мм рт. ст.. Ризик серцево-судинної події протягом наступних 10 років становить близько 15-20 %. Ведення хворих передбачає контроль рівня АТ та оцінку інших факторів ризику протягом кількох тижнів для отримання більш повної інформації перед прийняттям рішення про призначення інших антигіпертензивних медикаментів.

В групі **низького ризику**, до якої належать чоловіки віком <55 та жінки віком <65 років з гіпертензією 1 ступеня (140-159 / 90-99 мм рт. ст.) без інших факторів ризику, імовірність серцево-судинної події протягом наступних 10 років звичайно не перевищує 15 %. Ризик ще нижчий у пацієнтів з граничною ізольованою систолічною АГ (140-159 / <90 мм рт. ст.). За цими пацієнтами спостерігають тривало до вирішення питання про необхідність застосування антигіпертензивних ліків.

До призначення медикаментозного лікування всім хворим з ЕГ необхідно дати рекомендації щодо корекції (модифікації) способу життя. Її усунення шкідливих звичок (паління, надмірного вживання алкоголю), збільшення фізичної активності, обмеження солі в їжі тощо. Зокрема відомо, збільшення ваги тіла корелює з підвищенням АТ, а її зменшення у хворих на ожиріння забезпечує відчутний антигіпертензивний ефект. Наприклад, зменшення ваги на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 3 мм. рт. ст., ДАТ - на 1,2 мм. рт. ст. Надмірне вживання алкоголю сприяє підвищенню АТ та викликає резистентність до антигіпертензивної терапії. Вживання алкоголю не повинно перевищувати 30 мл етанолу на добу для чоловіків і 15 мл - для жінок.

Фізична активність призводить до зменшення АТ. Так, для досягнення гіпотензивного ефекту рекомендують швидку ходьбу протягом 30-45 хвилин щодня, 3-5 разів на тиждень.

Обмеження вживання солі викликає зниження АТ. Доведено, що зменшення натрію у дієті до 100 ммоль на добу, яке відповідає 6,0 г солі (стільки солі містить ½ чайної ложки), асоціюється із зниженням САТ на 10 мм.рт.ст., ДАТ - на 2,2 мм.рт.ст. Їжа повинна містити достатню кількість магнію (фрукти, овочі, рис) та кальцію (молочні продукти).

Прямих доказів можливості зменшення захворюваності і смертності за допомогою немедикаментозного лікування немає. Проте, застосування перелічених вище заходів може нормалізувати помірно підвищений рівень АТ.

Комбінована терапія в багатоцентрових дослідженнях

У багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях було показано, що у більшості хворих досягнення адекватного антигіпертензивного ефекту можливе тільки при застосуванні двох і навіть трьох препаратів. У дослідженні SHEP (1991) комбінована терапія застосовувалась у 45 % хворих, у дослідженні MAPHY (1988) – у 48,5 %, в COOPE - у 94 %, хоча раніше передбачалося застосовувати монотерапію.

У дослідженні HOT (1998) лікування починали з антагоніста кальцію фелодипіну, за необхідності додавали інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), β -адреноблокатори чи гідрохлоротіазид (ГХТЗ). Для досягнення діастолічного АТ 90 мм рт.ст. та нижче комбінована терапія застосовувалась у 57 % хворих, а для досягнення АТ 80 мм рт. ст – у 72 % хворих. Це достатньо переконливо свідчить на користь комбінованої терапії.

Наголосимо, що тривала антигіпертензивна монотерапія супроводжується поступовим зниженням її ефективності. Так, показано, що для досягнення АТ нижче 90 мм рт.ст. монотерапія використовувалась в 80% при прийомі дилтіазему, в 70% - клонідину, 70 % - атенололу. Близькі результати відмічались при призначенні празозину та каптоприлу. Однак, наприкінці першого року монотерапії при застосуванні одних і тих же доз спостерігалось закономірне зниження ефективності лікування. Причиною цього було пригнічення одних пресорних факторів з одночасною активацією інших. Зокрема, сечогінні препарати, зменшуючи запаси натрію, стимулюють ренін-ангіотензинову (РААС) та симпато-адреналову системи (САС); β -адреноблокатори викликають вазоконстрикцію; периферичні вазодилататори та антагоністи кальцію рефлекторно стимулюють САС і РААС; на фоні прийому ІАПФ компенсаторно посилюється секреція реніну.

Причини зниження ефективності монотерапії :

- | | | |
|----|--|--|
| 1. | Діуретики | → вичерпують запаси Na і стимулюють РААС і САС |
| 2. | β -блокатори | → викликають вазоконстрикцію |
| 3. | Периферичні вазодилататори
Антагоністи Ca | → стимулюють РААС і САС |
| 4. | Інгібітори АПФ | → посилюють секрецію реніну |

Згідно з мозаїчною теорією походження ЕГ Пейджа на рівень АТ впливають серцевий викид, в'язкість крові, калібр судин, їх реактивність, об'єм циркулюючої крові та інші біохімічні фактори.

Призначаючи монотерапію, ми діємо лише на один чи два фактори, а інші продовжують “працювати”. Призначення другого препарату може послаблювати чи урівноважувати механізми протидії зниженню АТ, які виникають при застосуванні одного препарату. Одночасне використання препаратів з різних фармакологічних груп більш активно знижує АТ за рахунок того, що вони діють на різні патогенетичні механізми. Це також дуже суттєвий аргумент для призначення комбінованого лікування.

Слід зазначити, що стійке зниження АТ може бути досягнуто нижчими дозами препаратів, що дозволить запобігти дозозалежних побічних ефектів, що виникають при проведенні монотерапії. Застосування двох препаратів може більшою мірою запобігти ураженню органів-“мішеней” (серце, нирки, судини), зумовлених АГ.

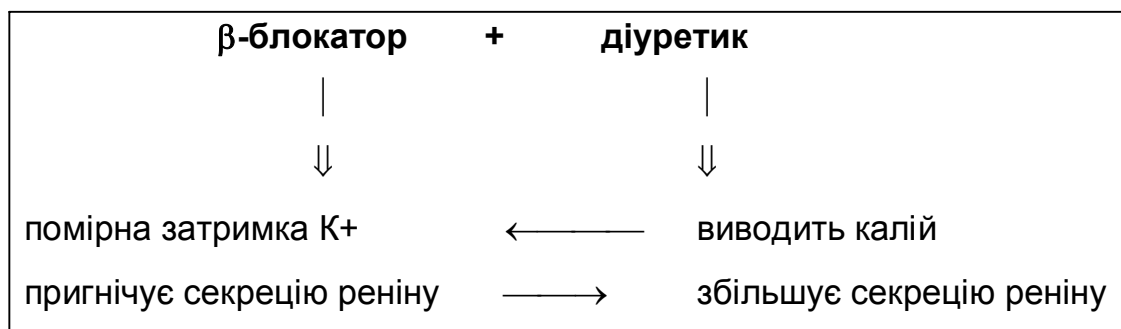
Комбіновані антигіпертензивні препарати повинні характеризуватися такими властивостями, як: дія на різні пресорні механізми, адитивність (просте додавання чи посилення ефекту), синергізм дії, відсутність негативного впливу на фактори ризику, сприятлива дія на органи-“мішені”, відсутність побічних ефектів при застосуванні в комбінації та, в решті, зручність прийому - 1-2 рази на добу.

Отже, комбінована антигіпертензивна терапія має такі переваги :

1. Комбінація двох антигіпертензивних препаратів, які діють через різні механізми, підвищує вірогідність нейтралізації провідного фактору, що спричиняє підвищення АТ у конкретного хворого.
2. Попереджує активацію контррегуляторних механізмів у відповідь на зниження АТ.
3. Підвищує ефективність лікування завдяки синергізму дії.
4. Дозволяє використовувати препарати у менш високих дозах і запобігати побічним ефектам.

Діуретики та β -адреноблокатори

Діуретики найчастіше призначаються у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Вони мають високу ефективність та кращу переносимість. З економічної точки зору діуретики – найбільш дешеві препарати. У YI 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 бетаксолу з хлорталідоном.



Економічно доцільно – низька вартість

Віскальдикс (10 мг піндололу і 5 мг клопаміду)

Тенорік (100 мг атенололу і 25 мг хлорталідоноу)

Інгібітор АПФ і діуретик.

Підвищення рівня ангіотензину II (АII) внаслідок розвитку реактивної гіперренінемії, спричиненою діуретиком, може коригувати інгібітор АПФ. Низькоренинові форми ЕГ звичайно погано піддаються лікуванню інгібіторами АПФ. Додавання діуретику здатне відновити чутливість до інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ, які знижують продукцію альдостерону,

можуть підвищувати рівень калію, а діуретик нормалізує його рівень. Тенденція до зростання рівня сечової кислоти в крові при лікуванні діуретиком у великих дозах усувається одночасним призначенням інгібітору АПФ. Врешті, інгібітор АПФ потенціює натрійуретичний ефект діуретику, тому його додавання дозволяє знизити дозу інгібітору АПФ. В Україні поширені фіксовані комбінації цих двох класів препаратів: Каптопрес, Капозид (каптоприл з гідрохлортіазидом) Ко-ренітек, Енап-Н, Енап-НЛ (еналаприл з гідрохлортіазидом). Різні інгібітори АПФ поєднують з 12,5 мг гідрохлортіазиду. При цьому можна не збільшувати дозу інгібітору АПФ, враховуючи можливі побічні ефекти, а достатньо додати тільки мінімальну дозу гідрохлортіазиду для посилення антигіпертензивного ефекту.

Діуретик	+	Інгібітор АПФ
↓		↓
гіперреніемія	←	знижує рівень А II
збільшує А II		зменшує продукцію альдостерону
знижує рівень К +	→	гіперкаліємія
↑ вміст сечової кислоти	←	↓ вміст сечової кислоти
натрійуретичний ефект	↔ +	натрійуретичний ефект

Капозид (50 мг каптоприлу і 25 мг гідрохлортіазиду)
 Ко-Ренітек (20 мг еналаприлу і 12,5 мг гідрохлортіазиду)
 Енап-Н (10 мг еналаприлу і 25 мг гідрохлортіазиду)
 Енар-НЛ (10 мг еналаприлу і 12,5 мг гідрохлортіазиду)

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. Є дві фіксовані комбінації: це Логімакс (фелодипін 5 або 10 мг у поєднанні з метопрололом у різних дозах) і Ніфтен (ніфедипін у сполученні з атенололом). Антагоніст кальцію верапаміл комбінувати з β -адреноблокатором не рекомендується через виражене ефект зменшення ЧСС і блокади провідності.



Логімакс (5 або 10 мг фелодипіну і метопролол в різних дозах)
Ніфтен (20 мг ніфедипіну и 50 мг атенололу)

Інгібітор АПФ і антагоніст кальцію

Будь-який інгібітор АПФ у сполученні з верапамілом-ретард і дигідропіридіном другого - третього покоління 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 сполученні 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.

Інгібітор АПФ + антагоніст кальцію

Переваги комбінації :

- 1) адитивний ефект
 - 2) нефропротекторна дія (ІАПФ + верапаміл)
 - 3) коригуються набряки стоп, викликані антагоністом кальцію (дигідропіридині)
-

Тарка (2 мг трандолаприлу і 180 мг верапамілу)

Блокатор рецепторів ангіотензину II і діуретик

Подібні комбінації існують з недавнього часу. Ко-діован - це валсартан (діован) у дозі 80 або 160 мг у сполученні з гідрохлоротіазидом у різноманітних дозах. Гізаар - це лозартан (козаар) у дозі 50 мг у сполученні з гідрохлоротіазидом. Такі комбінації мають на меті посилення антигіпертензивної дії блокаторів ангіотензину II.

Блокатор рецепторів ангіотензину II + діуретик

Посилення антигіпертензивної дії

Ко-діован	(80 або 160 мг валсартана і гідрохлоротіазид у різних дозах)
Гізаар	(50 мг лозартана и 12,5 мг гідрохлоротіазиду)

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 діуретику й антагоністу кальцію. Лише при появі набряків на гомілках або недостатнього ефекту від повної дози антагоністу кальцію є підстава додавати невеликі дози гідрохлоротіазиду.

Менш доцільно комбінувати :

Інгібітор АПФ + β -адреноблокатор
Антагоніст кальцію + діуретик

У жінок в період менопаузи поряд з підвищенням АТ посилюється ризик виникнення ІМ, МІ та фатальних ускладнень ІХС. Тому для більш

ефективного лікування серцево-судинної патології у таких жінок в більшості розвинутих країн світу лікарі-кардіологи, терапевти, невропатологи сумісно з традиційною терапією призначають препарати гормонозамісної терапії (ГЗТ). ГЗТ проводять натуральними естрогенами – подібними до тих, що виробляються в яєчниках до настання менопаузи. Комбіновані препарати (Клімонорм, Клімен, Циклопрогінова та інші) призначаються при будь-яких клімактеричних розладах, що дозволяє швидко досягти очікуваного ефекту та знизити ризик виникнення серцево-судинних захворювань, остеопорозу та хвороби Альцгеймера.

Незважаючи на велику кількість протигіпертензивних препаратів, що застосовуються в клінічній практиці, продовжується пошук нових терапевтичних засобів даної групи.

Препарати лікарських рослин займають особливе місце в терапії есенціальної гіпертензії, впливаючи на різні механізми, що призводять до підвищення АТ. Фітотерапія ЕГ включає рослини, фізіологічно активні речовини яких здатні комплексно впливати на різні патогенетичні ланки розвитку хвороби. В цьому цінність лікування лікарськими рослинами. Ще одна позитивна властивість фітотерапії – практично немає побічної дії. Найбільш ефективним є застосування препаратів з рослин при ЕГ I-II стадій, а також при комбінованому застосуванні з синтетичними медикаментами у хворих з III стадією. У фітотерапії ЕГ в останні роки з успіхом почали застосовувати комбінований препарат **Хомвіотензин**, який поєднує в собі безпеку натуропатичних ліків та силу фармакологічного препарату. До складу **Хомвіотензину** входить алкалоїд резерпін (0,032 мг), екстракт раувольфії (0,032 мг), омела біла (0,032 мг) і глід (0,064 мг). Така комбінація рослин сприяє підвищенню гіпотензивного ефекту його складових.

Хомвіотензину властиві такі механізми дії :

- 1) Гіпотензивна (притаманна всім рослинним компонентам) - зумовлена наступними механізмами :

- дією на кардіоваскулярний центр в продовговатому мозку (омела біла);
 - зниженням загального периферичного судинного опору і пригніченням пресорного центру (раувольфія);
 - зниженням концентрації біогенних амінів (катехоламінів, дофаміну) в ЦНС, що, в свою чергу, послаблює вплив на ефекторні системи периферичних органів, у тому числі і адренорецептори кровоносних судин (резерпін, раувольфія);
 - спазмолітичним ефектом і розширенням судин, зменшенням венозного тиску, покращанням еластичності судинної стінки (глід).
- 2) Сечогінний ефект реалізує підвищення діурезу і виділення азотистих шлаків (омела біла, глід).
- 3) Антиаритмічний ефект пов'язаний, перш за все, з алкалоїдом раувольфії (аймаліном) та глідом. Він здійснюється за рахунок зниження збудливості міокарду, подовження рефрактерного періоду, гальмування атріовентрикулярної провідності. Крім того, пригнічується автоматизм синусового вузла, утворення ектопічних вогнищ збудження в міокарді.
- 4) Антисклеротична та мембраностабілізуюча дія **“Хомвіотензину”** (омела біла, глід) призводять до гіполіпідемічного ефекту. Крім цього, всі рослинні компоненти є відомими антиоксидантами.
- 5) М'який седативний ефект **“Хомвіотензину”** зменшує почуття страху, депресії, емоційної напруги за рахунок безпосередньої дії на ЦНС (всі рослинні компоненти препарату).

Амбулаторне спостереження за пацієнтами з ЕГ

У хворих з м'якою та помірною ЕГ під час вибору режиму медикаментозного лікування огляди лікаря повинні здійснюватись 1-2 рази на тиждень до стабілізації АТ (найчастіше – до зниження діастолічного АТ нижче 90 мм рт.ст., виміряного під час трьох послідовних окремих оглядів). Після цього частота візитів хворого до лікаря становить

1 раз на 6-12 місяців. Загальні аналізи крові та сечі, визначення в плазмі крові рівнів глюкози, креатиніну, сечовини та сечової кислоти, електролітів, вимірювання маси тіла, реєстрація ЕКГ та ехокардіограми повинні проводитись планово 1-2 рази на рік, а також у випадках прогресування ЕГ, втрати ефективності терапії, розвитку ускладнень або побічних ефектів лікування.

У деяких хворих може зустрічатися резистентна (або рефрактерна) гіпертензія (РГ). Резистентна гіпертензія – це підвищення АТ, яке не піддається зниженню до цільового рівня (140/90 мм рт. ст), незважаючи на адекватну фармакотерапію, до складу якої входить діуретик в поєднанні з двома іншими протигіпертензивними препаратами (β -адреноблокатор, інгібітор АПФ, антагоніст кальцію чи α -адреноблокатор).

РГ класифікується на три категорії :

1. РГ, пов'язана з “резистентністю” лікаря.
2. РГ, пов'язана з “резистентністю” хворого.
3. Власне РГ.

Перша категорія включає такі фактори:

- 1) Неадекватна освіта хворого (недостатнє інформування та “виховання”).
- 2) Неадекватний терапевтичний режим, запропонований хворому.
- 3) Недостатня оцінка лікарем ролі вживання харчової солі, яка знижує ефективність антигіпертензивних ліків.
- 4) Недостатнє врахування ліків, що зменшують антигіпертензивний ефект (ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні ліки, контрацептиви, трициклічні антидепресанти).
- 5) Нечіткий клінічний діагноз, не виявлені вторинні форми симптоматичних гіпертензій (оклюзійні ураження ниркових артерій, первинний альдостеронізм, недіагностована серцева недостатність, аневризма аорти та інші).

- 6) Неадекватний вибір діуретику, неправильне призначення ІАПФ (ураження обох ниркових артерій, ураження однієї нирки).

Друга категорія включає такі фактори:

- 1) Дієтичні причини – надлишкове вживання харчової солі, алкоголю, нездатність знизити вагу.
- 2) Фармакологічні причини – хворий не вживає призначені протигіпертензивні препарати, не виконує рекомендовану програму лікування, припиняє терапію через побічну дію препаратів.
- 3) Самостійне припинення, неподатливість до лікування.
- 4) Не з'являється на контрольне обстеження до лікаря

Третя категорія включає такі фактори:

- 1) Невиявлення пресорних механізмів через труднощі діагностики симптоматичних гіпертензій (вазоренальної, феохромоцитому).
- 2) Невраховані особливості механізму дії антигіпертензивних препаратів.
- 3) Неблагоприємна взаємодія антигіпертензивних препаратів між собою та іншими лікарськими засобами.

Податливість до лікування.

Це найбільша проблема при лікуванні есенціальної гіпертензії. Пацієнта з безсимптомним або малосимптомним перебігом захворювання дуже важко переконати в необхідності довготривалого прийому ліків. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, раціональна фармакотерапія хвороби передбачає ефективне і безпечне лікування, а також використання здатності лікарських засобів покращувати якість життя. Під терміном “якість життя” розуміють фізичну, психологічну, пізнавальну і сексуальну спроможність пацієнтів як під час лікування і після нього.

Для збільшення податливості до лікування необхідне встановлення довірливих взаємовідносин між лікарем та пацієнтом, наполегливе та регулярне роз'яснення небезпеки ЕГ та переваг лікування, максимальне спрощення режимів прийому ліків та обмеження до мінімуму кількості

препаратів, що призначаються, своєчасне виявлення та корекція побічних ефектів ліків, залучення до контролю за лікуванням членів сім'ї та родичів хворих, підвищення санітарно-освітнього рівня як конкретного пацієнта, так і населення в цілому.

Одним з основних факторів, лімітуючих ефективність лікування ЕГ, особливо в Україні, є вартість лікування. В кожному конкретному випадку лікар повинен проінформувати про сучасні, найбільш раціональні в медичному плані варіанти лікування. Це дає можливість здійснити вибір оптимального за співвідношенням ефективності і вартості терапевтичного засобу з участю хворого.

Комбінована терапія має переваги з багатьох викладених вище причин. Треба брати до уваги ще один момент - не медичний, який має пряме відношення до лікування таких хворих. Мова йде про поліпшення податливості пацієнтів до лікування. Монотерапія часто змушує нас очікувати появи ефекту, а комбінована терапія має ще одну додаткову перевагу - прискорює появу реального ефекту. Зрозуміло, комбінувати препарати треба обачно, щоб не викликати небажаного зниження АТ, але в цілому це один із засобів відразу одержати ефект. Тому хворі більше довіряють такій терапії і більш схильні до тривалого лікування, оскільки одразу відчувають бажаний результат.

Рекомендована література

1. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet*, 1998, 351:781-785.
2. Ascherio A., Rimm E.B., Hernan M.A. et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*, 1998, 98:1198-1204.
3. Bonita R., Stevart A., Beaglehole R. International trends in stroke mortality: a1970-1985. *Stroke*, 1990, 21:989-992.
4. Bulpitt C.J., Fletcher A.E., Amery A. et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials. *Drugs Aging*, 1994,5: 171-183.
5. Collins R., Peto R., MacMahon S. Et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reduction in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990, 335:827-838.
6. Dahlof B., Lindholm L.N., Hansson L. Et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension).*Lancet*, 1991, 338: 1281-1285.
7. Elliott P., Marmot M., Dyer et al. The INTERSALT Study: Main results, conclusions and some implications. *Clin Exp Hypertens A.*, 1989, 11: 1025-1034.
8. Gong L., Zhang W., Zhu Y. Et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE(. *J Hypertens*, 1996, 14: 1237-1245.
9. Grimm R.H.Jr., Flack J.M., Grandits G.A. et al. Long-term effecton plasma lipids of diets and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA*, 1996, 275: 1549-1556.
10. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension:

- Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351: 1755-1762.
11. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group: Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA*, 1974, 229: 409-418.
 12. Kaplan N.M. *Clinical Hypertension*.-Baltimore: Williams, Wilkins, 1998.-444p.
 13. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), *JAMA*, 1991, 265: 3255-3264.