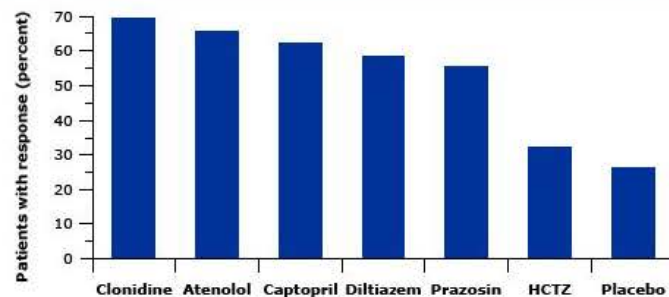


Существует общее мнение относительно того, какие антигипертензивные препараты подходят для начальной терапии у большинства пациентов с артериальной гипертензией. Основные варианты:

- Диуретики тиазидного типа
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
- Блокаторы кальциевых каналов

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ - Каждый из классов антигипертензивной терапии примерно одинаково эффективен в снижении артериального давления, вызывая хороший антигипертензивный ответ у 30-50 процентов пациентов (рисунок 1А-В). Однако существует большая вариативность среди пациентов, поскольку многие пациенты хорошо реагируют на один препарат, но не на другой. Кроме того, существует несколько клинических параметров, которые надежно предсказывают индивидуальный ответ на тот или иной препарат.

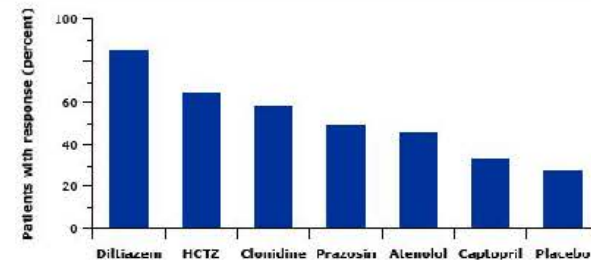
Антигипертензивный ответ на разные препараты у белых



Частота ответа на терапию одним лекарством от гипертензии у белых в возрасте до 60 лет. Не было значительных различий в ответе, за исключением того, что гидрохлоротиазид (ГХТЗ) оказался наименее эффективным. Ответ был определен как диастолическое давление ниже 90 мм рт. Ст. В конце фазы титрования и ниже 95 мм рт. Ст. Через один год. Картина ответа была аналогичной, но вероятность успеха для каждого препарата снижалась на 5-15 процентов, если целевое диастолическое давление было менее 90 мм рт. Ст. В течение одного года. В каждой группе было от 30 до 39 пациентов.

Данные Materson, B.J., Reda, D.J., Cushman, W.C. и др., *N Engl J Med* 1993; 328: 914. Поправки и дополнительные данные: *Am J Hypertens* 1995; 8: 189.

Антигипертензивный ответ на разные препараты у чернокожих пациентов



Частота ответа на терапию одним лекарством от гипертензии у чернокожих пациентов старее 60 лет. Самый высокий ответ наблюдался при применении дилтиазема и ГХТЗ, а наименьший - при приеме каптоприла. Ответ был определен как диастолическое давление ниже 90 мм рт. Ст. в конце фазы титрования и ниже 95 мм рт. Ст. Через один год. Картина ответа была аналогичной, но вероятность успеха для каждого препарата снижалась на 5-15%, если целевое диастолическое давление было менее 90 мм рт. Ст. в течение одного года. В каждой группе было от 42 до 53 пациентов.

HCTZ: гидрохлоротиазид.

Данные от: Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. Отделение по делам ветеранов исследования моноterapiи гипертензивной болезни. Перспективные цифры и новые данные. Совместная исследовательская группа по гипотензивным средствам Департамента по белым ветеранам. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189.

Важность достигнутого артериального давления - метаанализы, Глобальные практические рекомендации Международного общества гипертонии (ISH) 2020 года и Все рекомендации Европейского общества гипертонии / Европейского общества кардиологов по лечению гипертонии от 2018 г. заключаются в том, что степень снижения артериального давления является основным фактором снижения сердечно-сосудистого риска как у молодых, так и у пожилых пациентов с артериальной гипертензией, а не выбор антигипертензивного препарата (при условии, что у пациента нет показаний к применению определенного препарата, такого как дилтиазем, верапамил или бета-блокатор для контроля частоты фибрилляции предсердий).

Этот вывод был основан на результатах ряда крупных рандомизированных исследований, согласно которым при одинаковом уровне контроля артериального давления большинство гипотензивных препаратов обеспечивают одинаковую степень защиты сердечно-сосудистой системы. Например, исследования CAPPP, STOP-Hypertension-2, NORDIL, UKPDS и INSIGHT обнаружили небольшую общую разницу в результатах между более старыми (такими как диуретики и бета-блокаторы) и новыми антигипертензивными препаратами (такими как ангиотензин-превращающий фермент ACE ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов), а исследование CAMELOT не обнаружило существенной разницы в результатах лечения амлодипином и эналаприлом, двумя новыми классами гипотензивных препаратов того времени. Аналогичные выводы были сделаны в отношении пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Когда в испытаниях, сравнивающих разные гипотензивные препараты, были отмечены различия в результатах, стратегия лечения, которая дала лучшие результаты, также позволила лучше контролировать артериальное давление. В качестве примеров:

- *Исследование ASCOT показало более низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний и смерти при применении блокатора кальциевых каналов (амлодипина) по сравнению с бета-блокатором (атенололом). Однако в конце исследования у пациентов, получавших амлодипин, было значительно более низкое среднее артериальное давление (3/2 мм рт. ст.).*
- *Рамиприл и периндоприл показали лучшие результаты, чем плацебо, в исследованиях HOPE и EUROPA у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, но артериальное давление было значительно ниже у пролеченных пациентов: 3,3 / 1,4 мм рт.ст. (с большей разницей в течение ночи) в HOPE и 5/2 мм рт. ст. в ЕВРОПЕ.*
- *В исследовании VALUE с участием более 15 000 пациентов, у которых в анамнезе были атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания или хотя бы один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, амлодипин дал лучшие результаты, чем валсартан, но также более значительно снизил артериальное давление. Когда 5000 пар были точно сопоставлены по систолическому артериальному давлению и другим факторам риска, у этих двух групп была почти одинаковая частота сердечно-сосудистых событий.*

НАЧАЛЬНАЯ МОНОТЕРАПИЯ - Первоначальная монотерапия успешна у многих пациентов с легкой первичной артериальной гипертензией. Однако терапия одним лекарственным средством вряд ли приведет к достижению целевого артериального давления у пациентов, у которых артериальное давление более чем на 20/10 мм рт. Ст. Выше целевого. Таким пациентам рекомендуется начальная комбинированная терапия с использованием двух препаратов.

Общие принципы - Каждый из гипотензивных средств примерно одинаково эффективен в снижении артериального давления, вызывая хороший антигипертензивный ответ у 30-50 процентов пациентов. Однако существует большая вариативность среди пациентов, поскольку многие пациенты хорошо реагируют на один препарат, но не на другой. Есть некоторые предсказуемые различия, например, темнокожие пациенты и пожилые пациенты, как правило, лучше реагируют на монотерапию тиазидным диуретиком или блокатором кальциевых каналов и относительно плохо - на ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или бета-блокатор.

В дополнение к этим общим наблюдениям, в метаанализе рандомизированных исследований 2009 г. были отмечены следующие результаты 2 :

- Определив стандартную дозу класса лекарств как обычную поддерживающую дозу в справочных фармакопеех, наибольшее снижение артериального давления наблюдалось при половинной стандартной дозе с лишь незначительно большим снижением систолического и диастолического артериального давления при стандартной или двукратной дозировке. Например, среднее падение систолического артериального давления за 24 часа при использовании половинной от стандартной, стандартной и двукратной дозировок составило 7,1, 9,1 и 10,9 мм рт. Ст. С данными для всех классов вместе взятых и 7,4, 8,8 и 10,3 мм рт. Ст. Для тиазида. мочегонное.
- При применении тиазидных диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов частота симптоматических и метаболических побочных эффектов значительно увеличивалась при применении стандартных или двукратных стандартных доз по сравнению с половинными стандартными дозами. Подобные результаты были отмечены в других исследованиях. Напротив, у ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) наблюдалась очень низкая частота побочных эффектов без зависимости от дозы.

Таким образом, после начальной дозы переход на более высокие дозы в среднем вызывает относительно небольшое дальнейшее снижение артериального давления за счет увеличения частоты побочных эффектов. В результате мы обычно ограничиваем титрование дозы одним шагом для данного гипотензивного препарата (например, от 12,5 до 25 мг хлорталидона и от 5 до 10 мг амлодипина).

Эти наблюдения предполагают, что два или даже три препарата в половинных стандартных дозах могут иметь большую антигипертензивную эффективность и меньшую токсичность, чем один препарат в стандартных или дважды стандартных дозах, и могут давать лучшие результаты для пациентов. Рандомизированные испытания для подтверждения этой гипотезы не проводились.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА - Некоторые пациенты имеют клинические причины принять конкретный препарат или препараты, не связанные с первичной артериальной гипертензией (например, *ondihydropyridine* блокатора кальциевых каналов или бета - блокаторами для контроля ритма у пациентов с мерцательной аритмией).

При отсутствии конкретной клинической причины для начальной монотерапии используются три основных класса препаратов: тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов длительного действия (чаще всего дигидропиридин) и ингибиторы АПФ или БРА. Каждый из этих классов препаратов был одинаково эффективен в исследованиях монотерапии, если достигнутое артериальное давление было одинаковым. Бета-адреноблокаторы обычно не используются для начальной монотерапии при отсутствии конкретных показаний, поскольку они могут оказывать неблагоприятное влияние на некоторые исходы по сравнению с другими агентами, особенно у пожилых пациентов.

Среди пациентов, у которых есть разумная вероятность того, что потребуется второй препарат (например, более чем на 10/5 мм рт.ст. выше целевого), некоторые врачи предпочитают начальную терапию ингибитором АПФ / БРА длительного действия или блокатором дигидропиридиновых кальциевых каналов длительного действия. поскольку второй класс может быть добавлен, если требуется дополнительная терапия для достижения желаемого комбинированного режима. Как описано в следующем разделе, выбор между этими классами препаратов может зависеть от возраста и расы.

Это отличается от нынешней практики многих клиницистов. Гидрохлоротиазид в низких дозах (от 12,5 до 25 мг / сут) широко используется и после публикации исследования ALLHAT был рекомендован в качестве начальной монотерапии для большинства пациентов с легкой первичной гипертензией. Однако гидрохлоротиазид не исследовался в ALLHAT и, по-видимому, менее эффективен и имеет более короткую продолжительность действия, чем хлорталидон , и имеется мало доказательств, если таковые имеются, того, что только низкие дозы гидрохлоротиазида уменьшают сердечно-сосудистые события, в отличие от доказательств с хлорталидоном.

Таким образом, когда диуретик используется в качестве начальной терапии или в сочетании с другими антигипертензивными методами лечения, мы и другие специалисты предлагаем индапамид (от 1,5 до 2,5 мг / день) или хлорталидон (от 12,5 до максимум 25 мг / день) , который дал лучшие результаты у ALLHAT, чем у гидрохлоротиазида в тех же дозах. Клиницисты должны знать, что хлорталидон связан с несколько большим риском гипокалиемии, непереносимости глюкозы и впервые возникшего сахарного диабета, чем гидрохлоротиазид.

Монотерапия на основе возраста и расы - Вероятность хорошей клинической реакции артериального давления увеличивается, когда два простых клинических характеристик, возраста и расы, которые используются для определения медикаментозного лечения. Следующие пациенты лучше всего реагируют на различные типы гипотензивных средств, используемых в качестве монотерапии:

- Более молодые пациенты (например, <50 лет) лучше всего реагируют на ингибиторы АПФ или БРА и бета-блокаторы. Однако бета-блокаторы обычно не используются для начальной монотерапии при отсутствии конкретных показаний, потому что они, по-видимому, обеспечивают меньшую защиту от риска инсульта.

Поддержка этого дифференциального антигипертензивного ответа у более молодых пациентов подтверждается исследованием 56 молодых (от 22 до 51 лет) белых пациентов с гипертензией, которых лечили в перекрестной ротации четырьмя основными классами гипотензивных препаратов: ингибитором АПФ, тиазидным диуретиком, пролонгированным действием. действует дигидропиридин БКК и бета-блокатор. При приеме ингибитора АПФ и бета-блокатора был отмечен значительно больший ответ на уровни как систолического, так и диастолического артериального давления, чем при применении БКК или диуретика.

- Черные пациенты и пожилые люди (возраст ≥ 60 лет) часто лучше всего реагируют на тиазидные диуретики или блокаторы кальциевых каналов длительного действия. Однако у многих пожилых пациентов с гипертензией есть конкретные показания для применения ингибитора АПФ или БРА, включая сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда и протеинурическую хроническую болезнь почек. При отсутствии таких показаний разумными начальными препаратами являются тиазидные диуретики или блокаторы кальциевых каналов длительного действия.

Последовательная монотерапия - У пациентов , которые могут быть изначально относились с монотерапией (т.е., которые являются менее 20/10 мм рт.ст. выше целями артериального давления) и которые не реагируют на умеренную дозу антигипертензивной терапии, мы рекомендуем стратегию последовательной монотерапии. Эта рекомендация отличается от подхода, изложенного восьмым Объединенным национальным комитетом (JNC-8); панель JNC-8 предложила таким пациентам подтолкнуть первоначальное лекарство к максимальной рекомендованной дозе или добавить второй препарат, а не определять потенциальную эффективность последовательной монотерапии.

Каждый из рекомендуемых препаратов первой линии нормализует артериальное давление у 30-50 процентов пациентов с легкой гипертензией. Пациент, который относительно невосприимчив к одному препарату, имеет почти 50-процентную вероятность нормализации артериального давления на втором препарате. Таким образом, у пациента, у которого после приема адекватной дозы препарата 1 артериальное давление незначительно или совсем не падает, переключение на лекарство 2 (вместо добавления) и, если это неэффективно, переход на препарат 3 может позволить от 60 до 80%. процент пациентов с артериальной гипертензией 1 стадии, которые первоначально должны контролироваться с помощью одного агента.

Не существует строгих рекомендаций относительно того, как проводить последовательную монотерапию, хотя следующий подход является разумным:

- Реакцию артериального давления на начальную монотерапию следует оценить через четыре-шесть недель.
- Если есть неадекватный ответ, дозу можно увеличить, а реакцию артериального давления оценить еще через четыре-шесть недель. По мере увеличения дозы большинства гипотензивных препаратов антигипертензивный ответ ослабевает, а побочные эффекты становятся более выраженными, за исключением ингибиторов АПФ и БРА у пациентов с нормальной функцией почек (фигура 8). В результате мы обычно ограничиваем титрование дозы одним шагом для данного лекарственного средства (например, от 12,5 до 25 мг хлорталидона и от 5 до 10 мг амлодипина). Использование более высоких доз может вызвать меньшую реакцию артериального давления и большую токсичность, чем переход на начальную дозу второго препарата.
- Таким образом, если после однократного увеличения дозы не удастся вызвать адекватную реакцию артериального давления, мы переключаемся на другой агент.

Этот процесс поиска того лекарства, на которое пациент наиболее чувствителен, может минимизировать побочные эффекты, обеспечить максимальное соблюдение пациентом режима лечения и столь же эффективен, как и некоторые формы комбинированной терапии. Однако со временем многим пациентам, находящимся под контролем, потребуется более одного препарата. В ALLHAT, например, доля пациентов, получавших более одного препарата, увеличилась с 26 до 33 процентов в течение одного года до 40-43 процентов в течение пяти лет 21 .

Дозирование препарат и частота препаратов - Несмотря на то, активизировали терапию ухода подчеркивает толкая начальную терапию, по мере необходимости, до максимальной рекомендованной дозы, крутая часть кривой дозы-реакцию обычно наблюдаются при более низких дозах: хорошие ответчики, как правило реагируют на низкие дозы с несколько побочные эффекты, в то время как более высокие дозы вызывают больше побочных эффектов, часто с небольшим дальнейшим снижением артериального давления (фигура 8).

Например, пациенты, отвечающие на лечение, могут испытывать такую же реакцию артериального давления при приеме 12,5 или 25 мг / сут гидрохлоротиазида (или его эквивалента), как и при приеме 50 мг препарата; аналогичные результаты можно увидеть при приеме 50 мг атенолола по сравнению со 100 мг, 10 по сравнению с 20 мг эналаприла и 50 по сравнению со 100 мг лозартана. В дополнение к своей эффективности, диуретики в низких дозах с меньшей вероятностью вызывают метаболические нарушения, которые часто наблюдаются при более высоких дозах (рисунок 6).

Проблема частоты дозирования связана с возможным отсутствием 24-часовой эффективности препаратов короткого действия. Прием таких препаратов один раз в день дает более высокий пиковый ответ, но артериальное давление имеет тенденцию возвращаться к исходному уровню ночью или в ранние утренние часы, задолго до следующей дозы. Это потенциальная проблема, поскольку повышенная суточная нагрузка артериальным давлением, ночная гипертензия и повышение артериального давления рано утром могут увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, предпочтение отдается препаратам более длительного действия. Назначение половины дозы два раза в день - альтернатива, которая дает меньший пиковый эффект, но более устойчивый ответ; однако комплаентность пациента может быть снижена.

Клинические причины для применения конкретных препаратов - общие рекомендации по начальной терапии должны быть изменены для пациентов с конкретными основными заболеваниями, у которых определенные препараты могут принести особую пользу независимо от контроля артериального давления (Таблица 2). Эти показания включают демонстрацию того, что ингибиторы АПФ улучшают результаты в ряде ситуаций с высоким риском и что бета-блокаторы улучшают выживаемость у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF) или перенесенным инфарктом миокарда. Дополнительная информация о конкретных расстройствах доступна в отдельных тематических обзорах.

Ингибиторы АПФ - Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) являются терапией первой линии для всех пациентов с сердечной недостаточностью или бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ, у всех пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, у которых имеется имев передний инфаркт, диабет или систолическую дисфункцию, а также у пациентов с протеинурической хронической болезнью почек.

Было высказано предположение, что ингибиторы АПФ и БРА обладают кардиозащитным действием независимо от снижения артериального давления у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Однако, как упоминалось выше и подробно описано в другом месте, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что для таких пациентов первостепенное значение имеет достигнутое артериальное давление, а не применяемое лекарство.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II - Конкретные показания и эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) аналогичны тем, которые с ингибиторами АПФ.

Существует, по крайней мере, одна ситуация, в которой БРА имеют конкретную пользу и в которой подобное исследование не проводилось с ингибиторами АПФ: тяжелая артериальная гипертензия с подтверждением ЭКГ гипертрофии левого желудочка в исследовании LIFE. У таких пациентов можно использовать БРА вместо ингибитора АПФ, хотя весьма вероятно, что ингибитор АПФ столь же эффективен. Мы не стали бы переводить такого пациента, который уже принимает и переносит ингибитор АПФ, на БРА.

БРА особенно показан пациентам, которые не переносят ингибиторы АПФ (в первую очередь из-за кашля).

Тиазидные диуретики - Предпочтительное тиазидное мочегонное у пациентов с первичной артериальной гипертензией является хлорталидоном , так как основные испытания , таких как ALLHAT показали выгоду с этой схемой. Индапамид , другой тиазидоподобный диуретик, может использоваться вместо хлорталидона. Существует мало доказательств того, что гидрохлоротиазид улучшает сердечно-сосудистые исходы. Гидрохлоротиазид менее эффективен и имеет более короткое действие, чем хлорталидон и индапамид.

Одна из проблем с низкими дозами хлорталидона заключается в том, что не существует таблетки 12,5 мг. Таким образом, таблетки дженерика хлорталидона по 25 мг необходимо разрезать пополам; однако эти таблетки не оцениваются, и попытки уменьшить их вдвое могут привести к неравномерному дозированию. Кроме того, пациентам, которым требуется комбинированная терапия, недоступны комбинированные таблетки с фиксированной дозой хлорталидона с ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов длительного действия (в отличие от гидрохлоротиазида). Однако хлорталидон (в дозе 12,5 или 25 мг) доступен в комбинации с азилсартаном медоксомилом, БРА. Индапамид , альтернатива хлорталидону, имеет как низкие дозы (1,25 мг), так и комбинацию фиксированных доз с ингибитором АПФ (периндоприл).

Если у пациента с артериальной гипертензией и остеопорозом уместна монотерапия, тиазидоподобные диуретики могут иметь преимущества перед ингибиторами АПФ, БРА и блокаторами кальциевых каналов. Эти препараты стимулируют реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, что приводит к снижению экскреции кальция с мочой. В результате тиазидные диуретики могут благотворно влиять на минеральную плотность костей.

Диуретики также следует назначать для контроля объема у пациентов с сердечной недостаточностью или хроническим заболеванием почек, с нефротическим синдромом или без него; для этих настроек обычно требуются петлевые диуретики. Кроме того, антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон или эплеренон) показан пациентам с сердечной недостаточностью, у которых относительно сохранена функция почек, а также для профилактики или лечения гипокалиемии.

Блокаторы кальциевых каналов - Там нет абсолютных показаний для блокаторов кальциевых каналов у пациентов с артериальной гипертензией. Чаще всего используются дигидропиридины длительного действия. Подобно бета-блокаторам, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил , дилтиазем) можно назначать для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий или для контроля стенокардии у пациентов с коронарной болезнью и нормальной систолической функцией левого желудочка. Блокаторы кальциевых каналов также могут быть предпочтительнее у пациентов с обструктивным заболеванием дыхательных путей.

Бета-адреноблокаторы - бета-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности следует назначать после острого инфаркта миокарда и стабильным пациентам с сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка (начиная с очень низких доз, чтобы минимизировать риск и степень начального ухудшения функции миокарда). Использование бета-блокаторов в этих условиях является дополнением к рекомендациям по применению ингибиторов АПФ при этих заболеваниях.

Бета-адреноблокаторы также назначают для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий, для контроля стенокардии и для контроля симптомов при ряде других заболеваний (Таблица 2).

При отсутствии таких показаний мы и другие специалисты рекомендуем не использовать бета-блокаторы в качестве терапии первой линии, особенно у пациентов старше 60 лет. По сравнению с другими гипотензивными препаратами при первичном лечении гипертонии, бета-блокаторы (не во всех исследованиях использовался атенолол) могут быть связаны с более низкой защитой от риска инсульта и общей смертности. Эти эффекты в первую очередь наблюдаются у пациентов старше 60 лет. Бета-блокаторы также связаны с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным риском нового развития диабета, за исключением сосудорасширяющих бета-блокаторов, таких как карведилол и небиволол.

Альфа - блокаторы - ALLHAT суд упоминавшихся выше включали доксазозину рычаг, который был прекращен преждевременно из-за значительно увеличенный риск сердечной недостаточности по сравнению с хлорталидон (относительный риск 2 после корректировки на 3 мм ртутного столба выше, в-испытании систолического давления с доксазозиним) отмечено во время промежуточный анализ и более высокая частота сердечно-сосудистых событий. Таким образом, альфа-адреноблокаторы не рекомендуются для начальной монотерапии, за возможным исключением пожилых мужчин с симптомами простатизма и если они не относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ - Две основные проблемы, связанные с комбинированной терапией, включают использование комбинированной терапии в качестве терапии первой линии и добавление второго препарата, когда целевое артериальное давление не достигается с помощью монотерапии. В следующем обсуждении предполагается, что у пациента нет клинических причин для использования того или иного препарата.

Рекомендации по комбинированной терапии были даны Европейским обществом гипертонии / Европейским кардиологическим обществом (ESH / ESC) в 2018 г. и Руководством по высокому кровяному давлению у взрослых Американского колледжа кардиологов / Американской кардиологической ассоциации (ACC / AHA) 2017 г. ; каждый из них явно поддерживает начальную комбинированную терапию для тех, кто на 20/10 мм рт. ст. превышает цель. В отличие от этого, рекомендации Международного общества гипертонии (ISH) 2020 г. предлагают комбинированную терапию для большинства пациентов с артериальным давлением > 140/90 мм рт. ст..

Комбинированная терапия первой линии - следует рассмотреть возможность назначения двух препаратов в качестве начальной терапии, когда артериальное давление превышает целевое значение более чем на 20/10 мм рт.ст., как рекомендовано панелями ESH / ESC и ACC / AHA. Эта стратегия может повысить вероятность достижения целевого артериального давления в разумный период времени. Доступны комбинированные препараты с фиксированными дозами, которые могут улучшить комплаентность пациента, контроль артериального давления и, если оба препарата вводятся в более низких дозах, уменьшить побочные эффекты.

Давление в положении лежа и стоя следует измерять до начала комбинированной терапии у пациентов с повышенным риском ортостатической (постуральной) гипотензии, таких как пожилые пациенты и пациенты с диабетом. Ортостатическая гипотензия диагностируется, когда в течение двух минут спокойного стояния присутствует одно или несколько из следующих признаков:

- Снижение систолического давления минимум на 20 мм рт. Ст.
- Падение диастолического давления минимум на 10 мм рт.
- Симптомы гипоперфузии головного мозга, такие как головокружение.

Основываясь на результатах исследования ACCOMPLISH, мы рекомендуем использовать дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов длительного действия плюс ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) длительного действия / БРА (например, амлодипин плюс беназеприл, используемый в ACCOMPLISH).). Кроме того, пациентам, не страдающим ожирением, которые уже получают лечение и хорошо себя чувствуют на комбинации тиазидного диуретика и ингибитора ангиотензина длительного действия, мы предлагаем заменить тиазидный диуретик на дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов длительного действия. У пациентов с ожирением может быть продолжена комбинация тиазидного диуретика и ингибитора ангиотензина длительного действия.

Однако может быть предпочтительна другая комбинация гипотензивных препаратов (т.е. отличная от комбинации дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов длительного действия и ингибитора АПФ длительного действия / БРА), если у пациента есть конкретные клинические показания. В качестве примеров подходящая начальная комбинированная терапия может включать бета-блокатор плюс ингибитор АПФ длительного действия / БРА у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, или петлевой диуретик плюс ингибитор АПФ / БРА или антагонист минералокортикоидных рецепторов у пациентов с отечностью и сердечной недостаточностью .

Комбинированная терапия с более чем двумя агентами - Некоторые исследования сравнили тройную комбинированную терапию с двойной комбинированной терапией или обычной терапией в гипертензивном взрослых. Большинство из них сравнивали стандартные дозы ингибитора АПФ (или БРА), амлодипина, плюс тиазидный диуретик с двойной комбинированной терапией, выбранной из этих трех вариантов. В целом, пациенты, получавшие тройную комбинированную терапию, достигли более низкого артериального давления и с большей вероятностью достигли целевого артериального давления через 12-24 недели; Напротив, у тех, кто получал тройную терапию, чаще возникали связанные с лечением побочные эффекты. В одном небольшом испытании изучались эффекты четырехкратной (а не тройной) терапии одной таблеткой, при этом каждый агент вводился в четверти обычной начальной дозы в попытке ограничить побочные эффекты (например, ирбесартан в дозе 37,5 мг, амлодипин в дозе 1,25 мг, гидрохлоротиазид 6,25 мг и атенолол 12,5 мг). По сравнению с плацебо, четырехкратная терапия снизила 24-часовое систолическое давление на 19 мм рт.ст. и увеличила долю достижения целевого артериального давления (100 против 33 процентов). Небольшой размер выборки и отсутствие активного компаратора ограничивают актуальность этого исследования.

Добавление второго препарата - Как было отмечено выше, каждый из рекомендуемого первой линии агенты будут нормализовать кровяное давление у 30 до 50 процентов пациентов с мягкими АГАМИ. У пациента, который относительно невосприимчив к одному лекарству, последовательное испытание различных агентов может позволить первоначально контролировать 60-80 процентов пациентов с легкой гипертонией с помощью одного агента. Эти вопросы подробно обсуждаются выше.

Обычно мы ограничиваем титрование дозы одним шагом для данного лекарственного средства (например, от 12,5 до 25 мг хлорталидона или от 5 до 10 мг амлодипина). Использование более высоких доз обычно вызывает меньшую реакцию артериального давления и большую токсичность, чем переход на начальную дозу второго препарата (фигура 8) .

Со временем многим пациентам, находящимся под контролем, потребуется более одного препарата. В ALLHAT, например, доля пациентов, получавших более одного препарата, увеличилась с 26 до 33 процентов в течение одного года до 40-43 процентов в течение пяти лет.

Как отмечалось выше, мы предлагаем, чтобы комбинированная терапия состояла из дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов длительного действия и ингибитора АПФ / БРА длительного действия (например, амлодипина плюс беназеприл). Таким образом, если пациент

лечится одним из препаратов, добавьте другой. Пациентам, получающим тиазидные диуретики, мы предлагаем прекратить прием тиазидов и начать комбинированную терапию. Примерно 75 процентов пациентов в ACCOMPLISH ранее лечились двумя или более гипотензивными препаратами.

Бета-адреноблокаторы в настоящее время редко используются в качестве начальной терапии, за исключением пациентов с другим показанием к их применению. Предпочтительными вторыми препаратами у пациентов, получающих лечение бета-блокаторами, являются тиазидный диуретик или дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов. Альфа-блокатор будет выбран только в том случае, если есть другая причина для его использования, например, симптоматическая доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Ингибитор АПФ или БРА, вероятно, будет менее эффективен у пациентов, принимающих бета-блокатор, поскольку бета-блокаторы снижают секрецию ренина и, следовательно, образование ангиотензина II, и бета-блокатор следует использовать с осторожностью в сочетании с верапамилом и в меньшей степени. степень дилтиазема. Эти препараты могут усиливать сердечно-сосудистый эффект бета-блокатора, что может приводить к брадикардии или блокаде сердца или обострять их, особенно если один из препаратов вводится внутривенно.

ВРЕМЯ СНА ИЛИ УТРЕННЕЕ ДОЗИРОВАНИЕ - Среднее ночное артериальное давление примерно на 15 процентов ниже дневных значений. Неспособность артериального давления упасть по крайней мере на 10 процентов во время сна называется «бездыханием» и является более сильным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, чем дневное артериальное давление.

В некоторых исследованиях перенос хотя бы одного антигипертензивного препарата с утра на вечер восстановил нормальное ночное падение артериального давления и снизил среднее артериальное давление за 24 часа. Однако несколько слепых и неслепых исследований не обнаружили разницы в 24-часовом среднем или ночном артериальном давлении с вечерним и утренним приемом антигипертензивной терапии и не повлияли на пропорцию погружения.

Исследовательская группа из Испании опубликовала несколько исследований, в которых сообщалось об **очень больших** преимуществах перевода одного или нескольких гипотензивных препаратов с утра на время сна (например, относительное снижение инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50% и более). Эффекты такого масштаба редко, если вообще наблюдаются при тщательных исследованиях сердечно-сосудистой системы; кроме того, биологическое обоснование (умеренное снижение артериального давления в ночное время без существенной разницы в 24-часовом артериальном давлении) не поддерживает такие большие эффекты, и результаты не получили независимого подтверждения.

В других исследованиях также использовалась ночная терапия, хотя они не были специально разработаны для сравнения доз антигипертензивной терапии перед сном и утренней:

- В исследованиях HOPE и EUROPA терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) перед сном снижала частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо.
- В исследовании CONVINCЕ верапамил с замедленным высвобождением (принимаемый перед сном) не уменьшал сердечно-сосудистые события по сравнению с гидрохлоротиазидом или атенололом (принимаемым утром).

РЕЗЮМЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ - Американская кардиологическая ассоциация и Европейское общество гипертензии / Европейское общество кардиологов (ESH / ESC), а также различные метаанализы пришли к выводу, что степень снижения артериального давления является основным определяющим фактором снижения сердечно-сосудистого риска у молодых людей. и пожилые пациенты с артериальной гипертензией, не выбирающие гипотензивный препарат. Этот вывод также относится к пациентам с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, как показано в исследованиях ALLHAT, VALUE и CAMELOT.

Однако при использовании комбинированной терапии могут быть исключения. В исследовании ACCOMPLISH прием амлодипина и беназеприла был связан с 20-процентным снижением частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с гидрохлоротиазидом и беназеприлом, несмотря на несколько более высокое 24-часовое артериальное давление в группе амлодипина.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией есть основные состояния, при которых специфические гипотензивные препараты могут дать особую пользу независимо от контроля артериального давления, такие как дилтиазем , верапамил или бета-блокатор для контроля частоты фибрилляции предсердий. Следующие рекомендации не применимы к таким пациентам.

Монотерапия - Пациенты с артериальной гипертензией , которые являются менее 20/10 мм рт.ст. выше цели первоначально можно лечить с помощью монотерапии. Среди таких пациентов, у которых нет показаний к назначению конкретного препарата, основными классами препаратов, которые использовались для монотерапии, являются низкие дозы тиазидного диуретика, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) длительного действия / блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB) или дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов длительного действия.

- Учитывая предпочтение ингибитора АПФ / БРА в сочетании с блокатором дигидропиридиновых кальциевых каналов у пациентов, которым требуется комбинированная терапия, мы предлагаем использовать один из этих классов препаратов в качестве начальной терапии, чтобы при необходимости можно было добавить другой (степень 2С). Если выбран этот подход, ингибитор АПФ / БРА может быть более эффективным у молодых пациентов, а дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов может быть более эффективным у пожилых взрослых и чернокожих пациентов.

- Если выбран диуретик, мы рекомендуем хлорталидон или индапамид, а не гидрохлоротиазид (степень 2В). Основные принципы мониторинга гипокалиемии с помощью этих препаратов идентичны принципам с гидрохлоротиазидом.
- Мы рекомендуем лечить пациентов с минимальным ответом на первоначальный антигипертензивный препарат или без него с помощью последовательной монотерапии (степень 1В).

Комбинированная терапия

- Среди пациентов , у которых АД больше , чем 20/10 мм рт.ст. выше цели, мы рекомендуем терапию с комбинацией длительного действия ингибитора АПФ / ARB плюс длительно действующий блокатор кальциевых каналов дигидропиридина (класс 1В) .
- Среди пациентов, не страдающих ожирением, которые уже получают лечение ингибитором АПФ / БРА плюс тиазидный диуретик и достигли целевого артериального давления, мы предлагаем отменить тиазид и перейти на дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов длительного действия (степень 2В). Среди пациентов с ожирением можно продолжить комбинацию ингибитора АПФ / БРА с тиазидным диуретиком. Мы предлагаем продолжить терапию пациентам, у которых хорошо контролируются комбинации, отличные от ингибитора АПФ / БРА плюс тиазид (степень 2С).
- Среди пациентов, получающих тиазидный диуретик в качестве монотерапии, которые отреагировали, но не достигли целевого артериального давления, мы предлагаем отменить тиазид и перейти на ингибитор АПФ / БРА длительного действия плюс блокатор дигидропиридиновых кальциевых каналов длительного действия (степень 2В) . .

Таблицы

Фармакология диуретиков, применяемых для лечения гипертонии

	Биодоступность (%)	Период полураспада (часы)	Продолжительность действия (часы)
Тиазидные диуретики *			
Бендрофлуметиазид	90	3-4	6-12
Хлоротиазид	9-56 (зависит от дозы)	Двухфазный: сначала 1-2, затем ~ 12	6-12
Гидрохлоротиазид	65-75	Двухфазный: вначале ~ 5, затем 6-15	6-12
Тиазидоподобные диуретики			
Хлорталидон	65	40-60 [†]	24-72
Индапамид	90	Двухфазный: первоначально ~ 14, затем 25	16-36
Метопазон	65	6-20	18-25
Петлевые диуретики			
Буметанид	80-90	1-1,5	4-6
Фуросемид	47-64 (оральная абсорбция, как сообщается, более вариабельна при дисфункции органов и отеке стенок кишечника)	0,5-2	6-8
Торсемид	80	3,5	6-8
Этакриновая кислота	~ 100	2-4	12

Калийсберегающие диуретики			
Амилорид	15-25 (переменная)	Двухфазный: сначала 6-9, затем ~ 20	24
Триамтерен	50	2-4	7-9
Антагонисты альдостерона, сберегающие калий			
Эплеренон	69	4-6	Недостаточные данные
Спиронолактон	65	1,5 (15) ^Δ	48-72

Представленные данные относятся к пероральному применению у пациентов с нормальной функцией почек и сердца.

* Максимальный антигипертензивный эффект наблюдается при низких дозах после нескольких недель использования.

¶ Увеличенный период полувыведения хлорталидона из сыворотки не позволяет полностью прогнозировать продолжительность клинического эффекта. Δ Период полувыведения одного активного метаболита, канренона, составляет 15 часов.

Lexicomp Online. © Lexicomp, Inc., 1978-2021. Все права защищены.

Рекомендации по индивидуальному подбору гипотензивной терапии

Показания или противопоказания	Антигипертензивные препараты
Убедительные показания (значительное улучшение результата независимо от артериального давления)	
Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса	Ингибитор АПФ или БРА, бета-блокатор, диуретик, антагонист альдостерона *
Постмиокардиальный инфаркт	Ингибитор АПФ или БРА, бета-блокатор, антагонист альдостерона
Протеинурическая хроническая болезнь почек	Ингибитор АПФ или БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов
Контроль частоты фибрилляции предсердий	Бета-блокатор, недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов
Контроль частоты трепетания предсердий	Бета-блокатор, недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов
Скорее всего, окажет благоприятное влияние на симптомы при сопутствующих заболеваниях.	
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Альфа-блокатор
Эссенциальный тремор	Бета-блокатор (некардиоселективный)
Гипертиреоз	Бета-блокатор
Мигрень	Бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов
Остеопороз	Тиазидный диуретик
Феномен Рейно	Дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов
Противопоказания.	
Ангионевротический отек	Не используйте ингибитор АПФ.

Бронхоспастическая болезнь	Не используйте неселективный бета-блокатор.
Болезнь печени	Не используйте метилдопу
Беременность (или есть риск)	Не используйте ингибитор АПФ, БРА или ингибитор ренина (например, алискирен).
Блокада сердца второй или третьей степени	Не используйте бета-блокатор, недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, за исключением исправного желудочкового водителя ритма.
Классы лекарств, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на сопутствующие заболевания.	
Депрессия	Как правило, избегайте бета-блокаторов, центральных агонистов альфа-2.
Подагра	Как правило, избегайте петлевых или тиазидных диуретиков.
Гиперкалиемия	Как правило, избегайте антагонистов альдостерона, ингибиторов АПФ, БРА, ингибиторов ренина.
Гипонатриемия	Как правило, избегайте тиазидных диуретиков.
Реноваскулярное заболевание	Как правило, избегайте ингибиторов АПФ, БРА или ингибиторов ренина.

АПФ: ангиотензинпревращающий фермент; БРА: блокатор рецепторов ангиотензина.

* Польза от антагониста альдостерона была продемонстрирована у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV класса по NYHA или сниженной фракцией выброса левого желудочка после инфаркта миокарда.

Адаптировано из: Седьмой отчет Объединенного национального комитета по профилактике, обнаружению, оценке и лечению высокого кровяного давления. JAMA 2003; 289: 2560.