

Ф.И. БЕЛЯЛОВ

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

**11-е издание,
переработанное
и дополненное**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	12
Предисловие	16
ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ В МЕДИЦИНЕ	19
ХРОНИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ	33
Глава 1. Артериальная гипертензия	35
Желудочно-кишечные заболевания	36
Гастродуоденальные язвы	36
Желудочно-пищеводный рефлюкс	37
Запоры	37
Цирроз печени	38
Нефроурологические заболевания	39
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	39
Мочекаменная болезнь	41
Хроническая болезнь почек	42
Эректильная дисфункция	47
Психические расстройства	49
Алкогольные расстройства	49
Депрессивные расстройства	50
Деятельность с повышенным вниманием	51
Ревматические заболевания	52
Остеопороз	52
Подагра и гиперурикемия	53
Псориаз	54
Сердечно-сосудистые заболевания	55
Аневризма аорты	55
Аритмии	55
Дислипидемии	59
Ишемическая болезнь сердца	60
Ортостатическая гипотензия	63
Перемежающаяся хромота	65
Болезни клапанов сердца	66
Аортальный стеноз	66
Аортальная регургитация	67
Митральный стеноз	68
Митральная регургитация	69

Сердечная недостаточность	69
Цереброваскулярные заболевания	74
Эндокринные заболевания	77
Гипертиреоз	77
Гипотиреоз	78
Диабет	78
Менопаузальный переход	81
Ожирение	82
Феохромоцитома	83
Другие заболевания и состояния	84
Беременность и лактация	84
Бронхиальная астма	88
Глаукома	89
Пожилой и старческий возраст	90
Хирургическое лечение	91
Хроническая обструктивная болезнь легких	92
Глава 2. Дислипидемии	94
Сердечно-сосудистые заболевания	94
Аритмии	94
Болезнь артерий нижних конечностей	95
Ишемическая болезнь сердца	96
Ишемический инсульт	97
Сердечная недостаточность	99
Другие заболевания и состояния	99
Беременность и лактация	99
Диабет	100
Болезни печени	104
Подагра	106
Хроническая болезнь почек	106
Глава 3. Ишемическая болезнь сердца	110
Желудочно-кишечные заболевания	110
Гастродуоденальные язвы	110
Желудочно-пищеводный рефлюкс	113
Желчнокаменная болезнь	114
Цирроз печени	115
Сердечно-сосудистые заболевания	118
Аортальный стеноз	118
Аритмии	119

Артериальная гипертензия	123
Артериальная гипотензия	124
Гипертрофическая кардиомиопатия	125
Инсульт	125
Мигрень	128
Перемежающаяся хромота	128
Сердечная недостаточность систолическая	130
Эндокринные заболевания	133
Гипертиреоз	133
Гипотиреоз	134
Диабет	136
Менопаузальный переход	139
Ожирение	140
Другие заболевания и состояния	141
Беременность и лактация	141
Бронхиальная астма	143
Глаукома	145
Злоупотребление алкоголем	145
Хирургическое лечение	146
Хроническая обструктивная болезнь легких	148
Хроническая болезнь почек	149
Эректильная дисфункция	154
Глава 4. Сердечная недостаточность	156
Желудочно-кишечные заболевания	157
Гастродуоденальные язвы	157
Цирроз печени	157
Сердечно-сосудистые заболевания	159
Аритмии	159
Артериальная гипертензия	165
Артериальная гипотензия	165
Гипертрофическая кардиомиопатия	166
Ишемическая болезнь сердца	167
Болезни клапанов сердца	170
Эндокринные заболевания	175
Гипертиреоз	175
Гипотиреоз	176
Диабет	177
Ожирение	179
Другие заболевания и состояния	179
Беременность и лактация	179
Бронхиальная астма	182

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	183
Злоупотребление алкоголем	184
Подагра, гиперурикемия	184
Хроническая болезнь почек	185
Хирургическое лечение	190
Хроническая обструктивная болезнь легких	190
Эректильная дисфункция	191
Глава 5. Фибрилляция предсердий	193
Желудочно-кишечные заболевания	194
Болезни печени	194
Гастродуоденальные язвы	196
Запоры	197
Сердечно-сосудистые заболевания	197
Артериальная гипертензия	197
Артериальная гипотензия	199
Гипертрофическая кардиомиопатия	199
Другие аритмии	200
Инсульт	205
Ишемическая болезнь сердца	207
Сердечная недостаточность систолическая	210
Эндокринные заболевания	213
Гипертиреоз	213
Гипотиреоз	215
Диабет	216
Ожирение	218
Другие заболевания и состояния	219
Беременность и лактация	219
Бронхиальная астма	222
Злоупотребление алкоголем	223
Хирургическое лечение	224
Хроническая болезнь почек	224
Хроническая обструктивная болезнь легких	227
ОСТРЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ	229
Глава 6. Гипертонический криз	231
Сердечно-сосудистые заболевания	232
Аритмии	232
Инфаркт миокарда	233

Инсульт	234
Острая сердечная недостаточность	238
Расслаивающая аневризма аорты	239
Другие заболевания и состояния	239
Беременность	239
Глава 7. Инфаркт миокарда	242
Сердечно-сосудистые заболевания	242
Аритмии	242
Артериальная гипертензия	247
Артериальная гипотензия	248
Инсульт	249
Перикардит	253
Сердечная недостаточность	253
Другие заболевания и состояния	255
Беременность	255
Бронхиальная астма	257
Гастродуоденальные эрозии и язвы	258
Гипергликемия и диабет	259
Дисфункция почек	261
Злоупотребление алкоголем	266
Пожилой и старческий возраст	267
Хирургическое лечение	268
Глава 8. Острая сердечная недостаточность	270
Сердечно-сосудистые заболевания	270
Артериальная гипертензия	270
Артериальная гипотензия	271
Инфаркт миокарда	272
Болезни клапанов сердца	273
Другие заболевания и состояния	275
Дисфункция почек	275
Глава 9. Приступ тахикардии	278
Сердечно-сосудистые заболевания	278
Артериальная гипотензия	278
Другие аритмии	280
Инфаркт миокарда	283
Сердечная недостаточность	285

Другие заболевания и состояния	286
Алкогольные расстройства	286
Беременность	287
Бронхиальная астма	288
ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ	291
Глава 10. Бронхиальная обструкция	293
Желудочно-кишечные заболевания	294
Гастродуоденальные язвы	294
Желудочно-пищеводный рефлюкс	295
Цирроз печени	296
Сердечно-сосудистые заболевания	296
Аритмии	296
Ишемическая болезнь сердца	299
Сердечная недостаточность	302
Эндокринные заболевания	302
Гипертиреоз	302
Диабет	303
Другие заболевания и состояния	305
Беременность и лактация	305
Глаукома	307
Злоупотребление алкоголем	308
Пожилой и старческий возраст	308
Хирургическое лечение	309
Глава 11. Воспаление	310
Желудочно-кишечные заболевания	311
Гастродуоденальные эрозии и язвы	311
Панкреатит	314
Поражения печени	314
Нефрологические заболевания	318
Гломерулонефрит	318
Хроническая болезнь почек	318
Психические расстройства	321
Депрессия	321
Злоупотребление алкоголем	323
Сердечно-сосудистые заболевания	324
Артериальная гипертензия	324
Ишемическая болезнь сердца	326
Сердечная недостаточность	329

Другие заболевания и состояния	331
Анемия	331
Беременность и лактация	332
Бронхиальная астма	336
Диабет	338
Инфекция	339
Подагра	342
Хирургическое лечение	343
Глава 12. Гастродуоденальные язвы	344
Желудочно-кишечные заболевания	345
Желудочно-пищеводный рефлюкс	345
Панкреатит	345
Цирроз печени	346
Другие заболевания и состояния	347
Беременность и лактация	347
Диабет	349
Злоупотребление алкоголем	350
Хроническая болезнь почек	351
Глава 13. Диабет	354
Желудочно-кишечные заболевания	355
Цирроз печени	355
Неалкогольная жировая болезнь печени	357
Панкреатит	358
Сердечно-сосудистые заболевания	358
Артериальная гипертензия	358
Ишемическая болезнь сердца	360
Ишемический инсульт	364
Сердечная недостаточность	365
Другие заболевания и состояния	368
Беременность и лактация	368
Злоупотребление алкоголем	371
Инфекция	372
Ожирение	373
Остеопороз и переломы	375
Хроническая болезнь почек	375
Хирургическое лечение	378
Глава 14. Инфекция	381
Гематологические заболевания	383
Анемия	383
Геморрагический синдром	384

Желудочно-кишечные заболевания	384
Панкреатит	384
Цирроз печени	385
Инфекция желчевыводящих путей	386
Язвенная болезнь	387
Нефрологические заболевания	387
Нефропатии	387
Дисфункция почек	389
Сердечно-сосудистые заболевания	391
Аритмии	391
Ишемическая болезнь сердца	393
Сердечная недостаточность	394
Другие заболевания и состояния	395
Аллергия к пенициллину	395
Беременность и лактация	396
Бронхообструктивные болезни	400
Диабет	400
Злоупотребление алкоголем	401
Глава 15. Остеопороз	402
Ишемическая болезнь сердца	402
Хроническая болезнь почек	404
Глава 16. Психические расстройства	406
Желудочно-кишечные заболевания	407
Желудочно-пищеводный рефлюкс	407
Запоры	408
Цирроз печени	409
Нефроурологические заболевания	411
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	411
Сексуальные дисфункции	411
Хроническая болезнь почек	413
Сердечно-сосудистые заболевания	414
Аритмии	414
Артериальная гипертензия	417
Ишемическая болезнь сердца	418
Ортостатическая гипотензия	421
Сердечная недостаточность	422
Эндокринные заболевания	423
Гипертиреоз	423
Гипотиреоз	424

Диабет	425
Менопаузальный переход	426
Ожирение	427
Другие заболевания и состояния	428
Беременность и лактация	428
Бронхиальная астма	433
Деятельность с повышенным вниманием	435
Глаукома закрытоугольная	436
Злоупотребление алкоголем	436
Остеопороз и переломы	437
Литература	439

Глава 1

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Основной целью лечения АГ является уменьшение отдаленного риска ССЗ, включая смертельные и несмертельные ИМ и инсульты. Этой цели можно достичь, снижая адекватно артериальное давление (АД) с помощью разных антигипертензивных препаратов, представленных в табл. 1.1 (CAPPP; NAGOYA HEART STUDY; OSCAR). Поэтому выбор препарата определяется во многом влиянием на сопутствующие заболевания.

Таблица 1.1. Антигипертензивные препараты

Группа	Препараты
α_1 -Блокаторы	Празозин, доксазозин
α_2 -Агонисты	Клонидин, метилдопа
Антагонисты кальция	Верапамил, дилтиазем Дигидропиридины: амлодипин, нифедипин, фелодипин
Блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА)	Валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан
β -Блокаторы	Селективные (β_1 -блокаторы): атенолол, бисопролол, метопролол Неселективные: надолол, пропранолол β - α -Блокаторы: лабеталол, карведилол
иАПФ	Каптоприл, лизиноприл, рамиприл, эналаприл
Тиазидные диуретики	Гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон
Другие препараты	Алискирен, гидралазин, моксонидин, резерпин

В редких случаях для снижения АД используются старые средства, остающиеся на рынке (клонидин, резерпин, метилдопа), которые не проверялись в надежных рандомизированных исследованиях.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ

По-видимому, повышение АД не увеличивает существенно риск гастродуоденальных язв (Segawa K. et al., 1995). При сочетании АГ и гастродуоденальных язв необходимо учитывать способность ряда лекарств влиять на повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, антагонисты кальция, β -блокаторы, БРА, диуретики, иАПФ.

Есть данные, что антагонисты кальция (верапамил, нифедипин), β -блокаторы и клонидин умеренно снижают секрецию желудочного сока, однако эффект этих препаратов заметно уступает действию H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы (иПП).

Антагонисты кальция обладают вазодилатирующим действием, что может улучшить кровообращение слизистой желудочно-кишечного тракта. В небольших исследованиях был показан повышенный риск гастроинтестинальных кровотечений при лечении антагонистами кальция. Однако в большом исследовании ALLHAT риск гастроинтестинальных кровотечений при лечении амлодипином был ниже, чем лизиноприлом.

Негативный эффект: резерпин, спиронолактон.

Резерпин стимулирует активность парасимпатической нервной системы, повышает желудочную секрецию и способствует обострению язвенной болезни. В эксперименте в высоких дозах резерпин вызывал острые гастродуоденальные изъязвления.

Спиронолактон может увеличить риск гастродуоденальных язв и кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, особенно в высокой дозе (Gulmez S. et al., 2008; Verhamme K. et al., 2006; Russo A. et al., 2008).

Особенности лечения гастродуоденальных язв

Метоклопрамид, используемый при дуоденально-желудочных рефлюксах, противопоказан при феохромоцитоме.

Комбинированная терапия

Антацидные средства (алгелдрат + магния гидроксид, алюминия фосфат) снижают всасывание многих препаратов, поэтому их рекомендуют применять не ранее чем через 4 ч после или за 1 ч до приема антацидов.

ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНЫЙ РЕФЛЮКС

Желудочно-пищеводные рефлюксы встречаются у 20–40% населения, но выраженные проявления, заставляющие обращаться к врачу, регистрируют только у 2%. В связи с опасностью осложнений (эзофагит, язвы, стриктуры, кровотечения, малигнизация) необходимо активное лечение. При одновременном монитореировании АД и пищеводной рН было выявлено, что часть подъемов АД может быть спровоцирована желудочно-пищеводным рефлюксом, а прием антацидом нормализует рН и способен снизить АД (Li Z. et al., 2018). Рассмотрим влияние антигипертензивных средств на тонус нижнего пищеводного сфинктера, слабость которого является важным механизмом развития заболевания.

Возможный эффект: β -блокаторы.

β -Блокаторы повышают тонус гладкой мускулатуры пищеводного сфинктера и могут снизить частоту желудочно-пищеводных рефлюксов (Yoshida K. et al., 2010).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, β - α -блокаторы, БРА, диуретики, иАПФ.

Нежелательный эффект: антагонисты кальция.

Антагонисты кальция снижают тонус пищеводного сфинктера и могут вызывать или усиливать регургитацию желудочного содержимого в пищевод. При гастродиафрагмальной грыже нифедипин может стимулировать выход грыжевого мешка из брюшной полости в грудную.

ЗАПОРЫ

Задержка стула встречается у 10% населения и 25% людей старше 60 лет. Дискомфорт, вызываемый задержкой стула, и увеличение внутрибрюшного давления способствуют повышению АД.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, дигидропиридины, БРА, диуретики, иАПФ, β -блокаторы, β - α -блокаторы.

β -Блокаторы вызывают спастические запоры не чаще чем у 1% пациентов.

Нежелательный эффект: антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), клонидин.

Антагонисты кальция снижают моторику кишечника и могут вызывать атонические запоры. β -Блокаторы усиливают тонус гладкой мускулатуры и иногда приводят к спастическим запорам. Клонидин повышает всасывание воды в тонком кишечнике и способствует возникновению запоров.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

По мере прогрессирования цирроза печени АД снижается, при достижении среднего АД ≤ 82 мм рт.ст. уменьшается выживаемость. Портальная гипертензия при циррозе печени связана со снижением оттока крови по печеночным венам вследствие внутрипеченочной обструкции. Кроме того, повышению давления в *v. portae* способствует увеличение сердечного выброса, которое в связи с расширением периферических сосудов обычно не приводит к повышению АД.

Хороший эффект: β -блокаторы (надолол, пропранолол, карведилол), диуретики, аМКР.

Для снижения портальной гипертензии применяют β -блокаторы и диуретики. Неселективные β -блокаторы являются основными препаратами для первичной и вторичной профилактики кровотечений из расширенных вен пищевода. Препараты показаны в «терапевтическом окне» при умеренных и больших узлах и неэффективны при рефрактерном асците, гипотензии, гепаторенальном синдроме, спонтанном бактериальном перитоните, сепсисе или тяжелом алкогольном гепатите. Карведилол снижает портальное давление в большей степени, а селективные препараты (атенолол, метопролол) меньше, чем пропранолол (Reiberger T. et al., 2013). В ряде небольших наблюдательных исследований отмечено независимое влияние неселективных β -блокаторов на риск тромбоза портальной вены (Nery F. et al., 2019).

Лечение асцита, обусловленного портальной гипертензией и гипоальбуминемией, проводят с помощью аМКР и фуросемида. Тиазидные диуретики повышают риск гипокалиемии больше, чем петлевые диуретики, и рекомендуются как дополнение только при рефрактерных отеках. Пока имеются отеки, суточный диурез может составлять 2–3 л/сут.

Возможный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, верапамил.

Имеются данные о снижении портального давления при назначении α_1 -блокаторов, верапамила.

Нейтральный эффект: антагонисты кальция.

Нежелательный эффект: БРА, иАПФ, α_2 -агонисты, резерпин.

иАПФ и БРА могут быть опасны ввиду развития артериальной гипотензии с выраженным нарушением функции почек (Schepke M. et al., 2001; AASLD). Седативный эффект резерпина и α_2 -агонистов нежелателен при печеночной энцефалопатии.

Дозы препаратов при дисфункции печени

В случае назначения антигипертензивных препаратов при дисфункции печени будет полезна информация по коррекции доз, представленная в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Коррекция дозы препаратов при дисфункции печени

Доза не изменяется	Доза снижается
β-Блокаторы (атенолол, надолол)	β-Блокаторы (карведилол, пропранолол, метопролол)
иАПФ (каптоприл, лизиноприл, рамиприл, фозиноприл)	иАПФ (зофеноприл, эналаприл)
Гидрохлоротиазид	Антагонисты кальция
Клонидин	Гидралазин, индапамид, лабеталол
Валсартан	α ₁ -Блокаторы

Эналаприл в печени превращается в активную форму — эналаприлат, поэтому эффект препарата при выраженной дисфункции печени значительно снижается.

Валсартан в неизменном виде выводится преимущественно через желчевыводящие пути (70%), поэтому снижение дозы препарата необходимо лишь при холестазах и тяжелой дисфункции печени.

Липофильные β-блокаторы могут накапливаться при сниженном печеночном кровотоке (пожилые, СН, цирроз печени).

В случае назначения препаратов, которые метаболизируются в печени, дозу целесообразно снизить при классе дисфункции печени В и С по Чайлд–Пью на 25 и 50–75% соответственно.

НЕФРОУРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы вызывает механическую и динамическую обструкцию мочевыводящих путей. При разрастании стромы предстательной железы развивается интравезикальная механическая обструкция, проявляющаяся слабой струей мочи, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря и замедлением начала мочеиспускания. Повышение тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря и задней уретры приводит к динамической обструкции, для которой характерны дневная и ночная поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание.

Когда нормальный мочевой пузырь расширяется примерно до 300 мл, активация симпатической нервной системы может вызвать

значительное повышение АД. У пациентов даже без АГ выраженная обструкция мочевыводящих путей, обусловленная доброкачественной гиперплазией предстательной железы, способствует повышению АД (вплоть до 200/120 мм рт.ст.) и уровня креатинина в крови, которые быстро нормализуются после устранения обструкции. В случае уже имеющейся АГ может развиваться значительное повышение АД или гипертонический криз, резистентные к обычному лечению.

Возможный эффект: α_1 -блокаторы, β - α -блокаторы.

α_1 -Блокаторы (празозин, доксазозин), снижающие АД, могут уменьшить динамическую обструкцию мочевых путей.

В то же время прием доксазозина пациентами с АГ в исследовании ALLHAT ассоциировался со значительным повышением риска СН по сравнению с приемом хлорталидона.

β - α -Блокаторы могут уменьшать динамический компонент обструкции мочевыводящих путей при доброкачественной гипертрофии предстательной железы и даже позволяют иногда отказаться от приема α_1 -блокаторов (Rohrer C. et al., 2011).

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, антагонисты кальция, β -блокаторы, иАПФ.

Негативный эффект: диуретики.

Диуретики могут усилить обструкцию мочевыводящих путей, вплоть до развития острого повреждения почек.

Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Динамическая обструкция мочевыводящих путей опосредуется симпатической нервной системой. Кроме того, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы уменьшается количество 5- α -андростандиола, биологического блокатора α_1 -адренорецепторов, координирующего работу детрузора и замыкательного аппарата шейки мочевого пузыря. α_{1A} -Адренорецепторы находятся в гладкой мускулатуре шейки мочевого пузыря, предстательной железы и простатической части уретры, α_{1B} -адренорецепторы — в сосудах.

Для лечения доброкачественной аденомы предстательной железы применяют тамсулозин, блокирующий преимущественно α_{1A} -адренорецепторы и мало влияющий на АД. α_1 -Блокаторы оказывают эффект при умеренной степени обструкции с небольшим объемом остаточной мочи (до 150 мл) и отсутствием изменений верхних мочевых путей.

В первый месяц приема α -блокаторы (тамсулозин) могут вызвать артериальную гипотензию, поэтому целесообразно уменьшить дозу антигипертензивных препаратов (Bird S. et al., 2013).

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Высокая частота сочетания АГ и мочекаменной болезни связана с большой распространенностью данных заболеваний. Нарушение уродинамики при наличии камней в мочевыводящей системе способствует повышению АД.

Кальциевые камни

Наиболее часто (примерно в 80% всех случаев) встречаются кальциевые камни преимущественно в виде оксалатов, реже — фосфатов или смеси фосфатов и оксалатов. О содержании солей кальция в мочевых камнях можно предполагать по наличию рентгенопозитивных очагов в проекции почки при обзорной рентгенографии.

Возможный эффект: α_1 -блокаторы, нифедипин, β -блокаторы, диуретики тиазидные.

Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция и применяются для профилактики кальциевых камней. Показан эффект приема гидрохлортиазида в дозе 25–50 мг/сут однократно, в соответствии с результатами анализа суточной мочи доза может быть увеличена до 50 мг 2 раза в сутки. Однако такие высокие дозы гидрохлортиазида нежелательны для длительного приема, поэтому предпочтительнее индапамид или хлорталидон.

α_1 -Блокаторы расслабляют мускулатуру мочеточников и облегчают отхождение малых камней (метаанализ: Hollingsworth J., et al., 2016).

Нифедипин уменьшает развитие кальциевых и фосфатных камней, улучшает отхождение мелких камней (<5 мм), не влияя существенно на частоту почечной колики.

β -Блокаторы способны облегчить прохождение камней в нижних отделах мочеточника. Этот эффект может иметь определенное значение при мелких камнях размером менее 5 мм, которые в 80% случаев отходят самостоятельно в течение 1–2 нед.

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, БРА, иАПФ.

Нежелательный эффект: триамтерен.

Калийсберегающий диуретик триамтерен плохо растворяется и повышает риск камнеобразования.

Уратные камни

Около 10% камней в мочевыводящих путях состоят из уратов или смеси уратов и солей кальция. Образование уратных камней чаще связано с нарушением пуринового обмена и повышением уровня мочевой кислоты в крови. Серьезными факторами риска образования уратных камней считают гиперурикозурию и снижение pH мочи менее 5,5–6,0. На обзорной рентгенограмме уратные камни не определяются.

Возможный эффект: α_1 -блокаторы, нифедипин, β -блокаторы.

β -Блокаторы могут облегчать прохождение камней в нижних отделах мочеточника. Нифедипин улучшает отхождение мелких камней размером менее 5 мм.

α_1 -Блокаторы используют для медикаментозного извлечения камней в мочевыводящих путях.

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, β - α -блокаторы, БРА, иАПФ.**Нежелательный эффект: лозартан.**

Высокая концентрации мочевой кислоты в моче способствует камнеобразованию и ограничивает применение препаратов с урикозурическим действием.

Негативный эффект: диуретики тиазидные.

Тиазидные диуретики повышают уровень мочевой кислоты и не показаны при уратном нефролитиазе.

Лечение нефролитиаза

Пациентам с АГ и СН нежелательно рекомендовать ежедневный прием 2,5–3 л жидкости с целью профилактики камнеобразования. НПВП, используемые для снятия болевого синдрома, снижают эффект антигипертензивных препаратов (исключая антагонисты кальция) и повышают АД.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Повышение АД может быть причиной и следствием поражения почек. Независимо от этиологии АГ является важным фактором прогрессирования ХБП и повышенного риска ТПН. С другой стороны, альбуминурия и снижение функции почек ассоциируются с повышением риск ССЗ.

На долю первичного поражения паренхимы почек приходится 3–4% случаев АГ, и еще около 1% случаев обусловлено заболеванием почечных артерий.

Длительное и значительное повышение АД любой природы может привести к повреждению почек и снижению их функции. В дебюте АГ выявляют обратимое сужение почечных артериол, а в поздних стадиях заболевания формируется структурная перестройка сосудов и происходит задержка натрия и воды, способствующая возрастанию АД.

Среди населения США повышенное АД в сочетании с увеличением уровня креатинина плазмы выявили в 2,1% случаев (NHANES III). АГ является причиной ТПН в 28% случаев и занимает второе место после диабета (USRDS).

У пациентов с нарушением функции почек в 8–27% случаев имеется маскированная АГ (нормотензия при измерении врачом и повышенное

АД дома), а в 18% — «гипертензия белого халата» АД (Gorostidi M. et al., 2013; Dzawz P. et al., 2016).

У пациентов с рСКФ >60, 45–59 и <45 мл/мин/1,73 м² резистентная к лечению АГ выявляется у 16, 25 и 33% пациентов (Tanner R. et al., 2013).

Хотя нет убедительных данных, что антигипертензивная терапия уменьшает в целом небольшой риск развития ПН у пациентов с АГ, не вызывает сомнения факт замедления прогрессирования ХБП (Ettehad D. et al., 2016). Снижение АД уменьшает общую смертность и смертность от ССЗ у пациентов с дисфункцией почек, включая ТПН. . Интенсивная терапия с целевым уровнем АДс <120 мм рт.ст. позволила снизить общую смертность и риск ССЗ в группе пациентов с ХБП в исследовании SPRINT.

При ХБП 1–3 стадий без альбуминурии рекомендуют понизить АД до уровня <130–140/90 мм рт.ст., а при альбуминурии — до <130/80 мм рт.ст. с помощью иАПФ или БРА (KDIGO). Снижение АДс до 130 мм рт.ст. подход может быть эффективным и при более тяжелой ХБП (метаанализ: Malhotra R. et al., 2017).

Вначале рекомендуют уменьшить АД на 15–20%, а затем постепенно понижать до желаемого уровня. В связи с этим отметим, что в начале лечения снижение АД у больных с нарушением функции почек нередко сопровождается повышением уровня креатинина в крови вследствие снижения внутрикапиллярного давления. Однако эти изменения не связаны с повреждением почек, и после стойкой нормализации АД креатининемия понижается в течение одной или нескольких недель.

Для коррекции ночной гипертензии, нередкой при ХБП, целесообразно перенести прием антигипертензивных препаратов с утра на вечер или добавить вторую вечернюю дозу препарата, поскольку не всегда заявленная длительность действия препарата соответствует продолжительности клинического эффекта.

При выраженной ХБП требуется осторожность с приемом продуктов и добавок, содержащих калий, что рекомендуется при АГ.

Возможный эффект: БРА, иАПФ.

иАПФ и БРА замедляют прогрессирование хронической диабетической и недиабетической нефропатии, снижают протеинурию даже у пациентов с нормальным АД, снижают риск ССЗ, однако общая смертность не изменяется (GISEN, REIN, ACCOMPLISH; Balamuthusamy S. et al., 2008). В то же время применение иАПФ или БРА у пациентов с ХБП без диализа независимо от стадии и наличия АГ увеличило выживаемость в большом когортном исследовании (Molnar M.Z.

et al., 2014). Препараты рекомендуют при альбуминурии >30 мг/сут у пациентов с диабетом и >300 мг/сут без диабета (KDIGO). Нефропротективный эффект препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы, повышается с увеличением дозы (ROAD, IRMA II). иАПФ могут превосходить БРА по влиянию на общую и сердечно-сосудистую смертность, риск ТПН (Xie X. et al., 2016; TRANSCEND).

В настоящее время существуют доказательства эффективности иАПФ даже при выраженной ХБП при уровне рСКФ $10-30$ мл/мин/ $1,73$ м² и креатинине плазмы $265-442$ мкмоль/л (BACRI, REIN). В проспективном когортном тайваньском исследовании прием иАПФ/БРА у пациентов с креатинином плазмы >530 мкмоль/л снизил риск диализа и смерти при отсутствии жизнеопасной гиперкалиемии (Hsu T. et al., 2014).

В процессе лечения иАПФ, особенно в первые $7-14$ дней, уменьшается гидростатическое давление в капиллярах клубочков, снижается рСКФ и повышается уровень креатинина. Тактика лечения в этой ситуации недостаточно определена. С одной стороны, иАПФ рекомендуют отменить, если содержание креатинина плазмы сохраняется повышенным на $\geq 30\%$ исходного уровня в течение 2 мес (NKF). С другой стороны, исследования свидетельствуют, что стабильное повышение креатинина $\geq 30\%$ исходного уровня при лечении иАПФ также позволяет снизить АД и протеинурию, замедляет прогрессирование ХБП (Hirsch S. et al., 2012).

При рСКФ <15 мл/мин/ $1,73$ м² дозу иАПФ, в отличие от БРА, рекомендуют уменьшить в связи с риском гиперкалиемии (ESH).

У пожилых пациентов с АГ и ХБП комбинация БРА и антагонистов кальция может лучше предупреждать ССЗ, чем монотерапия высокими дозами БРА (OSCAR).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, антагонисты кальция, β_1 -блокаторы, диуретики петлевые.

Повышению АД при выраженной ХБП во многом способствует гиперволемия, поэтому показаны диуретики в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами. Петлевые диуретики, в отличие от тиазидов, оказывают эффект даже при низкой рСКФ. Диуретики при тяжелой ХБП рекомендуют назначать чаще в течение суток из-за ограничения фильтрации натрия.

α_2 -Агонисты мало влияют на функцию почек, нужно лишь учитывать седативный эффект, нежелательный при уремической энцефалопатии. По сравнению с липофильными β -блокаторами (пропранолол, лабеталол), гидрофильные препараты (надолол, атенолол) меньше снижают рСКФ. В то же время дозу этих препаратов нужно уменьшить,

поскольку выводятся они из организма в основном почками и достаточно медленно.

Показано усиление протеинурии при недиабетических нефропатиях после назначения дигидропиридинов, связанное с гиперфилтрацией, которая способствует развитию гломерулосклероза (GISEN, REIN).

Нежелательный эффект: β -блокаторы неселективные, диуретики тиазидные, резерпин.

Считается, что при выраженной дисфункции почек (креатинин >220 мкмоль/л) тиазидные диуретики малоэффективны, хотя надежных исследований не проводилось. Поэтому не следует автоматически отказываться от их приема при снижении рСКФ рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (KDOQI).

Неселективные β -блокаторы повышают калиемию. Например, надолол в дозе 80 мг/сут увеличивает содержание калия в плазме на 1,2 ммоль/л в среднем.

Нейролептический эффект резерпина нежелателен при наличии уремической энцефалопатии.

Дозы препаратов при дисфункции почек

Не изменяют дозы следующих препаратов: клонидин, α_1 -блокаторы, БРА, антагонисты кальция, β -блокаторы (метопролол, карведилол, лабеталол), диуретики (индапамид, торасемид), миноксидил. Коррекция доз остальных препаратов при разной степени почечной дисфункции представлена в табл. 1.3.

Таблица 1.3. Дозы препаратов при дисфункции почек

Препарат	Доза препарата/интервал приема, %	
	ККр = 10–50 мл/мин	ККр <10 мл/мин
Атенолол	50	25
Гидрохлоротиазид	100, эффект снижен	Не показан
Зофеноприл	50	25
Каптоприл	75 через 12–18 ч	50% через 24 ч
Лизиноприл	50–75	25–50
Метилдопа	Через 8–12 ч	Через 12–24 ч
Надолол	Через 24 ч	Через 48 ч
Периндоприл	2 мг через 24–48 ч	2 мг через 48 ч
Рамиприл	50	25

Окончание табл. 1.3

Препарат	Доза препарата/интервал приема, %	
	ККр = 10–50 мл/мин	ККр <10 мл/мин
Фозиноприл	100	75–100
Эналаприл	50–100	25

Диагностика заболеваний почек

Тяжелая неконтролируемая АГ (АД >180/110 мм рт.ст.) относится к числу относительных противопоказаний для проведения биопсии почек. В этом случае рекомендуют метод управляемого снижения АД при помощи инфузии.

Лечение дисфункции почек

Во время лечения анемии стимулятором эритропоэза в 18–45% случаев повышается АД вследствие вазоконстрикции и роста гематокрита, а также риск инсульта. Лечение АГ включает контроль объема циркулирующей плазмы, увеличение дозы антигипертензивных препаратов и в некоторых случаях снижение дозы стимулятора эритропоэза или смены внутривенного пути введения на подкожный.

У пациентов на диализе, несмотря на существующие рекомендации поддерживать преддиализное АД ниже 140/90 мм рт.ст. (KDOQI), минимальная смертность регистрируется при систолическом артериальном давлении (АДс) 130–159 мм рт.ст. (Robinson B. et al., 2012).

Диализаты с низким уровнем натрия снижают АД, однако повышается риск интрадиализной гипотензии и нет доказательств улучшения сердечно-сосудистых рисков после использования низконатриевых диализатов (Cochrane Reviews).

Во время гемодиализа следует учитывать, что у 20–25% пациентов развивается выраженное снижение АД (АДс на 30 мм рт.ст. и более).

Заметим, что при лечении лизиноприлом в условиях диализа с полиакрило-натриевой мембраной повышается риск анафилактического шока.

В поздних стадиях ХБП АГ часто становится устойчивой ко многим лекарственным препаратам и требуется хронический гемодиализ или трансплантация почки для адекватного контроля АД. При рефрактерной АГ во время сеансов гемодиализа применяют режим ультрафильтрации.

Снижение АД у пациентов после трансплантации почки предпочтительнее проводить антагонистами кальция, которые снижают на 25% риск потери трансплантата и улучшают клубочковую фильтрацию

в среднем на 4,5 мл/мин/1,73 м² (Cochrane Review). По сравнению с антагонистами кальция прием иАПФ ассоциировался со снижением рСКФ и повышением почти в 4 раза риска гиперкалиемии.

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

По данным эпидемиологического исследования, в США среди женщин частота всех сексуальных дисфункций достигает 43%, а среди мужчин — 31% (NHSLs). Частота эректильной дисфункции значительно повышается с возрастом: от 4% до 50 лет, достигая 26% в возрасте 50–59 лет и 40% в 60–69 лет (HPFS).

Среди населения с нормальным АД частота эректильной дисфункции составляет около 7%, при нелеченой АГ — 17%, а при лечении АГ — 25%, что свидетельствует о влиянии ССЗ и медикаментозного лечения на эректильную дисфункцию.

Кроме того, знание пациентом возможного влияния медикаментов на эрекцию также повышает риск эректильной дисфункции (эффект Хоторна).

Нейтральный эффект: антагонисты кальция, БРА, иАПФ, небиволол, эплеренон.

В исследовании TOMHS у пациентов с мягкой АГ частота нарушений эрекции после 4 лет применения малых доз амлодипина (5 мг/сут), доксозина (2 мг/сут) и эналаприла (5 мг/сут) была не выше, чем в группе плацебо.

Прием иАПФ и БРА не повышает риск эректильных расстройств в исследованиях по сравнению с плацебо. У некоторых иАПФ (лизиноприл, периндоприл) описано временное снижение эректильной функции, которое проходит при продолжении лечения.

Исследования, свидетельствующие о положительном эффекте БРА при эректильной дисфункции, нельзя признать надежными (Ekman E. et al., 2010).

Возможно, что небиволол не влияет существенно на эректильную дисфункцию вследствие повышения уровня оксида азота (Doumas M. et al., 2006; MR NOED).

В отличие от спиронолактона, более селективный эплеренон не повышает риск эректильной дисфункции (EMPHASIS-HF).

Нежелательный эффект: α₁-блокаторы, β-α-блокаторы, β₁-блокаторы, диуретики тиазидные.

Тиазидные диуретики в высоких дозах (например, гидрохлоротиазид 50–100 мг/сут) вызывают нарушение эрекции в 4–32% случаев. В исследовании TOMHS у пациентов с АГ частота нарушений эрек-

ции, обычно легких, при лечении хлорталидоном в дозе 15 мг/сут была в почти 2 раза выше (17 против 8%), чем в группе плацебо.

Существуют противоречивые оценки влияния β_1 -блокаторов и β - α -блокаторов на эректильную функцию, однако нельзя исключить нежелательного эффекта у небольшого числа пациентов.

Есть сообщения о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии α_1 -блокаторами.

Негативный эффект: α_2 -агонисты, β -блокаторы неселективные, резерпин.

Неселективная блокада β -адренорецепторов может привести к уменьшению вазодилатирующего эффекта, опосредуемого β_2 -адренорецепторами, и сужению сосудов за счет активации α_1 -адренорецепторов, что в конечном итоге уменьшает кровенаполнение *corpora cavernosa* и эрекцию. При лечении неселективными β -блокаторами нарушения эрекции регистрировали в 10–15% случаев. Особенно высокая частота нарушения эрекции наблюдается при использовании больших доз препаратов.

В различных исследованиях нарушения эрекции при лечении метилдопой и клонидином наблюдались в 20–30% случаев. Метилдопа снижает либидо в 17% случаев.

Резерпин не только снижает либидо и эрекцию, но также может нарушить сперматогенез.

Лечение эректильной дисфункции

Для улучшения эрекции в настоящее время широко используется препарат силденафил, который расширяет артериолы и кровенаполнение пещер *corpora cavernosa*. Через 1 ч после приема препарата АД обычно снижается на 8–10/5–6 мм рт.ст., а через 4 ч возвращается к исходному уровню. При плохо контролируемой АГ (АД >170/110 мм рт.ст.) повышается риск негативных эффектов силденафила.

Йохимбин, эффективный при психогенной эректильной дисфункции, повышает АД и не показан при выраженной АГ.

Флибансерин[®], одобренный FDA для лечения пониженного желания сексуальной активности женщин, может вызвать снижение АД и синкопе, особенно после приема алкоголя.

Комбинированная терапия

Сочетание силденафила и амлодипина безопасно, а в отношении других антигипертензивных препаратов данных недостаточно.

Совместный прием алпростадилла, используемого в виде местных инъекций, и β -блокаторов вызывает затяжную эрекцию.

Йохимбин является селективным антагонистом α_2 -адренорецепторов и не применяется вместе с α_2 -агонистами.

Половой акт

Отметим, что во время оргазма возможно повышение АД до 200/130 мм рт.ст. у людей без АГ, поэтому многим пациентам с повышенным АД показано профилактическое назначение антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция, иАПФ).

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА АЛКОГОЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Алкогольный абстинентный синдром

В период абстиненции повышается симпатическая активность и возрастает АД, порой значительно. Если острое повышение АД сопровождается симптомами, то назначают антигипертензивные средства.

Хороший эффект: β -блокаторы, клонидин.

Клонидин и β -блокаторы нормализуют АД и купируют вегетативные проявления абстиненции, которые сохраняются после детоксикации бензодиазепинами. Во время детоксикации бензодиазепинами клонидин и β -блокаторы применять не рекомендуют, поскольку они маскируют изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, на которые ориентируются при титруемой седации. Эти препараты не предупреждают судорог и делирия. Более того, есть сообщение, что β -блокаторы повышают риск психозов в ранний период синдрома отмены.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, антагонисты кальция, БРА, иАПФ.

Нежелательный эффект: диуретики.

Диуретики могут усугубить электролитные расстройства (гипокалиемию, гипомагниемию), часто встречающиеся при избыточном употреблении алкоголя, и поэтому нежелательны.

Злоупотребление алкоголем

Систематический длительный прием более 30 мл этанола (2 дринка, 60 мл виски, 300 мл вина, 720 мл пива) в сутки может вызвать алкогольно-индуцированную АГ. Несмотря на вазодилатирующие свойства этанола, опосредуемые повышением выработки оксида азота эндотелием, увеличение симпатической активности нивелирует гипотензивный эффект. Гипертензивный эффект этанола дозозависимый, причем в большей степени повышается АДс. В этих случаях отказ от алкоголя может

привести к нормализации АД в период от 1-го дня до 2 нед. Кроме того, употребление алкоголя способствует обострению уже имеющейся АГ.

В то же время у пациентов с АГ, умеренно выпивающих, снижение употребления алкоголя в среднем на 20 мл/сут не снизило достоверно АД в исследовании PATHS.

Нельзя исключить позитивного влияния празозина на потребление алкоголя у пациентов с алкогольными расстройствами (Simpson T. et al., 2018).

При алкогольной дисфункции миокарда и дилатационной кардиомиопатии могут быть полезны иАПФ, БРА и β -блокаторы.

В то же время этанол непредсказуемо усиливает действие многих антигипертензивных препаратов, включая иАПФ, антагонисты кальция, β -блокаторы. Кроме того, повышается риск синдрома отмены при нерегулярном приеме β -блокаторов, ортостатической гипотензии при приеме вазодилататоров, диуретиков.

Прием диуретиков на фоне действия алкоголя нередко вызывает ортостатическую гипотензию и синкопе. Кроме того, диуретики могут усугубить электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомагниемия).

Прием алкоголя вместе с клонидином может вызвать опасное для жизни снижение АД.

Лечение алкогольной зависимости

При наличии выраженной АГ противопоказано сенсibiliзирующее лечение дисульфирамом в связи риском опасных сердечно-сосудистых осложнений.

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Депрессия в три раза чаще встречается у пациентов с АГ, чем без таковой. Нарушения настроения у пациентов с АГ и сосудистыми заболеваниями головного мозга в настоящее время рассматривают в рамках сосудистой депрессии.

Наличие депрессии у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска инсульта в 2,3–2,7 раза, а риска СН — более чем в 2 раза (SHER).

У пациентов с повышенной продукцией глюкокортикоидов (аденома гипофиза или опухоль надпочечников) нередко наблюдаются симптомы выраженной депрессии, а в 10% случаев выявляются суицидальные мысли или намерения.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, антагонисты кальция, β -блокаторы гидрофильные, β - α -блокаторы, БРА, верапамил, диуретики, иАПФ.

Способность верапамила усилить антиманический эффект лития показана в небольшом рандомизированном исследовании (Mallinger A. et al., 2008).

Гидрофильные β -блокаторы (атенолол, надолол) плохо проникают через липидный слой мембран гематоэнцефалического барьера и мало влияют на аффективную сферу. β -Блокаторы могут быть полезны при тревоге, часто сопутствующей депрессии.

На фоне лечения β -блокаторами (селективными или неселективными) может развиваться чувство усталости или слабость, которые обычно проходят в течение нескольких недель без специального лечения и лишь в редких случаях требуется снизить дозу или отменить препарат.

Нежелательный эффект: α_2 -агонисты, β -блокаторы липофильные.

Имеющиеся данные не позволяют исключить связь липофильных β -блокаторов (метопролол, пропранолол) с усилением симптомов депрессии (Luijendijk H. et al., 2011; Liu X. et al., 2017).

Анализ 25 исследований длительного применения клонидина выявил развитие депрессии в среднем в 1,5% случаев, в большинстве случаев у пациентов с депрессией в анамнезе (Paykel E. et al., 1982). Заметим, что клонидин может быть использован для лечения резистентных маниакальных эпизодов. Метилдопа, особенно в высоких дозах, может вызывать депрессию у 4–10% пациентов.

Негативный эффект: резерпин.

Резерпин и содержащие его препараты вызывают депрессию у 5–20% больных. Механизм резерпиновой депрессии связывают со снижением медиаторных моноаминов головного мозга, в то время как и трициклические антидепрессанты (ТЦА), и ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО) повышают содержание норадреналина в синапсах. Депрессия зависит от дозы препарата и более выражена при приеме более 0,5 мг резерпина в день. В редких случаях у пациентов с депрессией отмечались даже суицидальные попытки. В первую очередь психотропные побочные эффекты послужили причиной отказа от широкого применения этого дешевого и достаточно эффективного антигипертензивного препарата (SHEP; VA Cooperative Study).

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ С ПОВЫШЕННЫМ ВНИМАНИЕМ

Во многих ситуациях пациентам необходимы повышенное внимание и быстрая реакция на окружающие события. К таким ситуациям относятся вождение транспорта, летная деятельность, работа на некоторых производствах.

В этих случаях важно учитывать способность лекарственных препаратов снижать концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. О возможных проблемах нужно информировать пациентов.

Нейтральный эффект: антагонисты кальция, β -блокаторы гидрофильные, β - α -блокаторы, БРА, иАПФ.

В связи с возможностью головокружений в начале лечения, требуется определенная осторожность и не рекомендуется вождение транспорта.

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, β -блокаторы липофильные, диуретики, моксонидин, резерпин.

Липофильные β -блокаторы (метопролол, пропранолол) немного снижают скорость психомоторных реакций.

Не рекомендуются антигипертензивные препараты с действием на центральную нервную систему (клонидин, моксонидин, резерпин) (ICAO; FAA).

Диуретики, особенно петлевые и в первую неделю лечения, повышают частоту диуреза.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОСТЕОПОРОЗ

При АГ выявляют повышение частоты нарушения кальциевого обмена. Например, чем выше уровень АД у пожилых женщин, тем больше теряется кальция и ниже плотность шейки бедренной кости (Carruccio F. et al., 1999).

У пожилых пациентов антигипертензивная терапия повышает более чем в 2 раза риск падений с серьезными повреждениями (Tinetti M. et al., 2014).

Возможный эффект: β -блокаторы, диуретики тиазидные.

Тиазидные диуретики уменьшают выделение кальция на 25–40% и снижают на 24% частоту переломов бедра (Cochrane Database; ALLHAT).

β -Блокаторы, особенно селективные, способны усилить образование костей и снизить риск переломов на 10–15% (Schlienger R. et al., 2004; Toulis K. et al., 2014; Song H. et al., 2012).

Нейтральный эффект: антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), БРА, иАПФ.

После начала антигипертензивной терапии в течение 45 сут у пожилых пациентов риск переломов бедра повысился на 43% по сравнению с последующим 450-дневным периодом (Butt D. et al., 2012). Исследователи предполагают негативное влияние оростатических

реакций в начале терапии, независимо от класса антигипертензивных препаратов.

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, дигидропиридины, диуретики петлевые.

У пожилых пациентов антигипертензивные препараты, вызывающие ортостатические реакции (α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, дигидропиридины), повышают риск переломов. Петлевые диуретики могут снизить минеральную плотность костей (MrOS; SOF; WHI).

Комбинированная терапия

Препараты кальция и витамина D, рекомендуемые для профилактики остеопороза, не снижают риск переломов, но могут уменьшить антигипертензивный эффект антагонистов кальция (WHI).

Препараты кальция вместе с витамином D или без последнего не влияют существенно на риск ССЗ согласно рекомендациям NOF/ASPC (Korecky S.L. et al., 2016).

ПОДАГРА И ГИПЕРУРИКЕМИЯ

Гиперурикемия и повышенное АД часто сочетаются. Например, у пациентов с АГ в 22–38% случаев выявляют гиперурикемию, что значительно чаще, чем у лиц без АГ, а при подагре в 25–50% случаев регистрируют АГ. Вместе с тем не выявлено корреляции между уровнем мочевой кислоты в плазме крови и АД. Диета DASH (овощи, фрукты, мало жиров, умеренно злаки, орехи, рыба, домашняя птица, соль до 6 г/сут) способна снизить АД и, возможно, риск развития подагры (Rai S. et al., 2017).

Возможный эффект: антагонисты кальция, лозартан.

По данным анализа британской базы пациентов с АГ, антагонисты кальция снизили риск подагры на 13%, а лозартан — на 17%. (Choi H. et al., 2012). Гипоурикемический эффект лозартана был обнаружен во многих исследованиях (LIFE; COMFORT).

Лозартан повышает экскрецию мочевой кислоты в 2,6–3,9 раза и снижает ее концентрацию в плазме на 8–16% (Yamamoto T. et al., 2000). При этом не возрастает риск уратной нефропатии у пациентов с гиперурикемией, индуцированной тиазидами. В то же время у других препаратов данного класса такой эффект выявлен не был.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, β -блокаторы, БРА, иАПФ.

Нежелательный эффект: диуретики.

При подагре не показаны тиазидные диуретики, поскольку они вызывают гиперурикемию.

По данным когортного исследования ARIC, за 9-летний период наблюдения употребление тиазидных и петлевых диуретиков повысило риск подагры на 44 и 131% соответственно. Основной вклад в развитие подагры внесла индуцированная лекарствами гиперурикемия.

Следует учитывать наличие тиазидов во многих комбинированных антигипертензивных средствах.

Лечение гиперурикемии

Рандомизированное исследование не подтвердило влияния снижения урикемии на активность ренин-ангиотензиновой системы и среднее АДс (McMullan C. et al., 2017).

Прием аллопуринола ассоциируется с небольшим, но достоверным снижением АД (на 3,3/1,4 мм рт.ст.) и может быть полезен при лечении АГ (Agarwal V. et al., 2013).

ПСОРИАЗ

Псориаз характеризуется появлением красных пятен с серебристыми чешуйками на коже и встречается у 1–2% населения.

В английском крупном популяционном исследовании пациентов без псориаза, с легкой и тяжелой формой псориаза АГ выявлялась в 12, 15 и 20% случаев соответственно (Neimann A. et al., 2006). Кроме того, у пациентов с псориазом существенно повышен риск других факторов риска (дислипидемия, диабет, ожирение).

Псориаз ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистой смертности, стенокардии, ИМ на 57, 97 и 157% соответственно (National Psoriasis Foundation).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, БРА, диуретики.

Нежелательный эффект: антагонисты кальция, иАПФ, клонидин.

Обострение или развитие псориаза после назначения антагонистов кальция (возможно, за исключением верапамила) может произойти после 4–143 мес после начала приема препаратов (Cohen A.D. et al., 2001).

В перечень препаратов, способных вызывать обострение псориаза, включены иАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) и клонидин (Milavec-Puretić V. et al., 2011).

Негативный эффект: β -блокаторы, β - α -блокаторы.

У пациентов с псориазом назначение препаратов с β -блокирующим действием может привести к обострению кожного заболевания. Предполагают, что блокада β -адренорецепторов способствует высвобождению ферментов из лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, что приводит к гиперпролиферации и псориазоформным изменениям.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

АНЕВРИЗМА АОРТЫ

АГ предрасполагает к развитию аневризмы аорты, поэтому важно при наличии факторов риска снижать АД до оптимального уровня. В случае расслаивания аорты важно поддерживать АД на уровне 100–120 мм рт.ст. и снизить ЧСС до <60 в минуту (ACCF/АНА).

Возможный эффект: β -блокаторы, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем).

β -Блокаторы снижают ЧСС, сократимость миокарда, силу пульсовой волны, замедляют дилатацию аорты и являются препаратами выбора. Кроме того, β -блокаторы повышают выживаемость пациентов с интрамуральной гематомой аорты, которая может привести к ее расслоению и разрыву, способны снизить прогрессирование хронического расслоения аорты (Genoni M. et al., 2001; Suzuki T. et al., 2012; Von Kodolitsch Y. et al., 2003). Вместе с тем отсутствуют надежные рандомизированные исследования, подтверждающие приоритетность выбора β -блокаторов (Cochrane Reviews).

При невозможности назначения β -блокаторов рекомендуют недигидропиридиновые антагонисты кальция, которые также снижают ЧСС и АД и могут улучшить исходы у пациентов с расслоением аорты типа А (Suzuki T. et al., 2012).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, диуретики, БРА, иАПФ.

В последних исследованиях не подтвердилась способность иАПФ и БРА замедлять рост и снижать риск разрывов абдоминальной аневризмы (Wemmelund H. et al., 2016; Salata K. et al., 2018).

Нежелательный эффект: дигидропиридины.

Препараты, которые могут повысить ЧСС, нежелательны, особенно при уже имеющемся расслоении аорты, и их можно назначать только после β -блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция.

АРИТМИИ

Дисфункция синусового узла

Дисфункция синусового узла может быть связана с его структурным поражением и проявляется выраженной брадикардией или синусовыми паузами в дневное время. Наличие АГ увеличивает риск развития

синдрома слабости синусового узла в 1,6 раза, возможно через влияние на фиброз предсердий (ARIC).

При брадиаритмиях возможна систолическая АГ, обусловленная накоплением большого объема крови в ЛЖ во время длительной диастолы и увеличением сердечного выброса.

Следует отметить, что в исследованиях выявлена связь повышения ЧСС покоя и риска будущих ССЗ, в том числе среди пациентов с АГ, что, однако, не свидетельствует о причинно-следственной связи (Zhang D. et al., 2016; NHANES-III; ARIC; LURIC; INVEST; EHS).

В исследовании MESA у пациентов, исходно не имевших ССЗ, в случае брадикардии менее 50 в минуту на фоне применения урежающих пульс препаратов смертность была выше в 2,4 раза по сравнению с пациентами, имевшими ЧСС в покое 60–69 в минуту.

Возможный эффект: дигидропиридины.

Препараты с вазодилатирующим действием вызывают рефлекторное повышение симпатической активности и могут использоваться при вторичной дисфункции синусового узла. В то же время нифедипин влияет на трансмембранный потенциал синусового узла аналогично верапамилу, и, хотя этот эффект маскируется рефлекторной симпатикотонией, следует соблюдать определенную осторожность.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, БРА, диуретики, иАПФ.

Диуретики могут повысить ЧСС только при выраженной гипонатриемии или гиповолемии, стремиться к которым весьма опасно. α -Блокаторы, несмотря на вазодилатирующее действие, достаточно редко повышают ЧСС.

иАПФ задерживают калий, выраженное повышение которого в плазме приводит к угнетению функции синусового узла, поэтому в начале лечения иАПФ рекомендуется ежемесячное определение содержания калия в крови. Во избежание нежелательных эффектов лучше комбинировать иАПФ с тиазидными диуретиками.

Негативный эффект: α_2 -агонисты, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), β -блокаторы, моксонидин, резерпин.

Антагонист кальция дилтиазем слабее угнетает синусовый узел, чем верапамил. Хотя лабеталол не вызывает синусовой брадикардии, при дисфункции синусового узла его преобладающая β -блокирующая активность может представлять опасность. Резерпин обладает парасимпатомиметической активностью. Моксонидин дозозависимо снижает ЧСС и вызывал выраженную брадикардию у 4% пациентов в исследовании MOXCON у пациентов с СН II–IV ФК.

Атриовентрикулярная блокада

При АГ возможно угнетение проводящей системы сердца, обусловленное его структурными изменениями. У 14% пациентов с АГ выявили АВ блокаду 1 степени, которая ассоциируется с развитием более выраженной блокады, ФП, дисфункцией ЛЖ (Uhm J. et al., 2014).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины, БРА, диуретики, иАПФ, метилдопа.

В исследовании ALLHAT лизиноприл снизил риск АВ блокады 1-й степени и внутрижелудочковых блокад по сравнению с хлорталидом, в отличие от амлодипина. При использовании иАПФ у пациентов с нарушением проводимости важен контроль уровня калия.

Нельзя полностью исключить нарушение проведения при использовании дигидропиридинов у больных с тяжелыми повреждениями миокарда.

При дистальной АВ-блокаде рефлекторное повышение симпатической активности и частоты импульсов в синусовом узле может привести к парадоксальному усилению брадикардии.

Негативный эффект: клонидин, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), β -блокаторы, моксонидин.

Верапамил, дилтиазем и β -блокаторы угнетают проведение по АВ-соединению. Описаны АВ-блокады 1–2-й степени во время приема клонидина.

Моксонидин может вызывать АВ блокаду и требует тщательного наблюдения у пациентов с АВ блокадой 1 степени и противопоказа при более выраженном нарушении проведения.

Фибрилляция предсердий

Повышение АД — независимый и модифицируемый фактор риска развития фибрилляции предсердий. У пациентов с повышенным АД риск ФП возрастает в 1,4–2,1 раза. Чем больше и длительнее гипертензия, тем выше риск развития ФП (WHS; Kim T. et al., 2019).

Длительная и выраженная АГ сопровождается структурными изменениями в сердечной мышце, включая фиброз, гипертрофию и увеличением левого предсердия. В этих случаях возрастает риск возникновения аритмий, особенно ФП.

Гипертрофия ЛЖ увеличивает риск желудочковой тахикардии (ЖТ) в 3,4 раза, а ЖТ — в 2,8 раза (Chatterjee S. et al., 2014). Гипертрофия ЛЖ ассоциируется с прогрессированием ФП у мужчин, но не влияет на риск сердечно-сосудистых событий (Erkuner Ö. et al., 2018).

При домашнем мониторинге АД важное значение имеет выявление малосимптомных эпизодов ФП, которые, наряду с АГ, ассоциируются с повышением риска инсульта (Wiesel J. et al., 2013).

Связь уровня АД и смертности у пациентов с ФП характеризуется U-образной зависимостью со значительным повышением смертности при АД <110/60 мм рт.ст. (AFFIRM).

Антигипертензивная терапия снижает риск инсульта и кровотечений на фоне антикоагуляции. Кроме того, уменьшается частота появления ФП на 10%, в основном у пациентов с СН, без существенных различий между препаратами разных групп (метаанализ: Emdin C. et al., 2015). В то же время жесткий контроль АД у пациентов после абляции не снизил частоту рецидивов ФП при увеличении риска гипотензии в исследовании SMAC-AF.

Возможный эффект: β -блокаторы, БРА, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), иАПФ.

Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) и β -блокаторы (особенно атенолол) применяют для контроля ЧСС при наджелудочковых тахикардиях.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может снизить риск развития СН и ССЗ у пациентов с ФП (метаанализ: Chaugai S. et al., 2016).

У пациентов с систолической СН или гипертрофией ЛЖ иАПФ/БРА могут снизить риск появления ФП (метаанализы: Khatib R. et al., 2013; Schneider M. et al., 2010). В ряде исследований лечение с помощью иАПФ и БРА ассоциировалось со снижением риска ФП (но не инсультов) по сравнению с приемом других антигипертензивных препаратов (Schaer B. et al., 2010; Marott S. et al., 2014; LIFE; VALUE).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, индапамид, моксонидин.

При лечении индапамидом нужно следить за интервалом $Q-T$, увеличение которого может сопровождаться двунаправленно-веретенообразной ЖТ.

При ишемии и гипертрофии миокарда в некоторых исследованиях показан антиаритмический эффект блокаторов α_1 -адренорецепторов. Клонидин может использоваться для контроля ЧСС при наджелудочковых тахикардиях.

В небольшом исследовании моксонидин, центральный ингибитор симпатической активности, снизил частоту приступов ФП и уменьшил симптомы (Deftereos S. et al., 2013).

Нежелательный эффект: дигидропиридины, диуретики.

Тиазидные диуретики при длительном применении в высоких дозах (гидрохлоротиазид ≥ 50 мг/сут) способны вызвать дефицит калия и повысить риск тахикардии. В настоящее время рекомендуют небольшие дозы препаратов (гидрохлоротиазид 12,5–25 мг/сут) с низким риском дефицита калия.

Торасемид реже фуросемида вызывал гипокалиемию (13 против 18%) в исследовании TORIC.

Дигидропиридины, особенно в больших дозах, активируют симпатическую нервную систему и способствуют повышению ЧСС во время тахикардии. Существуют противоречивые оценки влияния дигидропиридинов на риск ФП (VALUE; Fogari R. et al., 2006; Schaer B. et al., 2010; Dewland T. et al., 2017).

Измерение артериального давления при фибрилляции предсердий

АД у пациентов с ФП может существенно отличаться при повторных измерениях ввиду вариативности пульсовой волны, поэтому рекомендуют снижать давление в манжетке не быстрее чем 2 мм рт.ст. на удар сердца и рассчитывать среднее из нескольких измерений АД.

Учитывая проблемы в оценке АД домашними автоматическими анализаторами с осциллометрическим методом, в частности менее точную оценку АДс, рекомендуется ручное измерение, основанное на тонах Короткова (Lamb T. et al., 2010; Stergiou G. et al., 2012; АНА). Мониторинг суточного АД может быть приемлем при ЧСС в диапазоне 60–100 в минуту (Giannini V. et al., 2013).

Более надежные оценки АД должны получаться при суточном мониторинговании АД, однако нет исследований по связи средних уровней АД и прогноза заболевания.

Некоторые аппараты для домашнего измерения АД могут достаточно точно определить ФП (Microlife BP A150/A200).

Инвазивное лечение

У пациентов с резистентной АГ эффективность денервации почек недостаточно установлена, но может уменьшиться число желудочковых и наджелудочковых аритмий, включая ФП (Bazoukis G. et al., 2016; Evranos B. et al. 2016).

ДИСЛИПИДЕМИИ

Повышение АД и дислипидемии часто сочетаются, встречаясь у 15–31% населения. По данным исследования NHANES II, около 40% пациентов с АГ имели уровень холестерина 6,2 ммоль/л и более. С другой стороны, у 46% пациентов с гиперхолестеринемией регистрировали повышенное АД. Сочетание дислипидемии и АГ значительно увеличивает риск развития ИБС. В проспективных исследованиях PHS и WHI повышение уровня холестерина не-ЛВП увеличило риск развития АГ у женщин и мужчин на 25 и 39%.

Лечение, направленное на снижение АДс и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ассоциируется с уменьшением прогрессирования атеросклероза и риска ССЗ.

α_1 -Блокаторы немного снижают уровень холестерина общего, ЛНП, триглицеридов и повышают содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в крови (HALT).

Высокие дозы тиазидов способны увеличить содержание холестерина ЛНП в крови на 0,13–0,26 ммоль/л. По данным исследования LRC-CPPT, у пациентов, принимавших тиазидные диуретики, уровень снижения холестерина ЛНП при лечении гиполипидемическими препаратами был ниже, чем у пациентов, не употреблявших тиазиды.

β -Блокаторы могут немного снизить уровень холестерина ЛВП и повысить уровень триглицеридов, варьиabelно влияя на уровень общего холестерина. Лекарственные дислипидемии обычно нестойкие и проходят при лечении этими препаратами в течение года. В то же время β -блокаторы и диуретики снизили риск инсульта и ИБС у пожилых пациентов в исследовании SHEP. Согласно рекомендациям экспертов, не следует избегать назначения β -блокаторов и тиазидов даже при наличии дислипидемии, особенно в случаях, когда эти препараты особенно показаны (например, после ИМ или при натрий-зависимой форме АГ).

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Стабильная ИБС

АГ повышают риск ИБС в 2–3 раза, что объясняют негативным механическим влиянием на атеросклеротические бляшки, которые чаще располагаются в области бифуркации коронарных артерий, а также общими патофизиологическими механизмами обоих заболеваний.

Антигипертензивная терапия уменьшает риск развития коронарной болезни сердца (MRC; IPPPSH; HAPPY; SHEP). Например, в исследовании SHEP частота развития ИБС при эффективной антигипертензивной терапии снизилась на 27% (4,4 против 5,9%).

Почти у 60% пациентов с ИБС выявляют АГ, которая связана с повышением риска рецидивов коронарных событий (MRFIT). Вместе с тем вклад повышенного АД не следует преувеличивать. Так, в современном исследовании у 63% пациентов ССЗ развились у пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. (Tajeu G. et al., 2017).

Снижение АД у пациентов с ИБС, включая перенесших ИМ, привело к уменьшению риска ССЗ и коронарных событий (EUROPA; ACTION; CAMELOT; OPTIMAAL; VAMI). Позитивные эффекты снижения АД на ССЗ не зависели от выбора препарата (ICVEST; ALLHAT).

Кровоснабжение миокарда связано с уровнем давления крови в аорте и осуществляется преимущественно в период диастолы, по-

этому у пациентов с ИБС не следует допускать избыточного понижения АД.

Повышение частоты ССЗ (исключая инсульты), риска стенокардии, ИМ при АД <110–120/60–70 мм рт.ст. показано во многих исследованиях (TNT; ONTARGET; TRANSCEND; CLARIFY; SHEP; Peric Okonny P. et al., 2018).

У пожилых пациентов с ИБС рекомендуется медленно снижать АД до уровня 130–139/70–79 мм рт.ст., а в более молодом возрасте целесообразно поддерживать АДс в диапазоне 120–129 мм рт.ст. (ESC; Ettehad D. et al., 2016).

Резистентная к лечению АГ повышает риск ССЗ на 64%, коронарных событий — на 71%, СН — на 33% и общей смертности — на 45% (Bangalore S. et al., 2014).

Интересно отметить, что вторичные АГ меньше повышают риск развития атеросклероза по сравнению с эссенциальной АГ.

Хороший эффект: антагонисты кальция, β-блокаторы.

β-Блокаторы и антагонисты кальция относятся к основным группам антиангинальных препаратов, поэтому их использование при сочетании стенокардии напряжения с АГ особенно оправданно.

Предпочтение отдают β-блокаторам, которые предупреждают внезапную смерть и снижают смертность у пациентов, перенесших ИМ или имеющих СН.

Антагонисты кальция назначают в случаях, когда имеются противопоказания к назначению β-блокаторов или предполагается вазоспастический компонент: вариабельность порога стенокардии, выраженная чувствительность к холоду, симптом «расхаживания». Показано, что пролонгированная форма нифедипина и верапамил не менее эффективны для лечения стабильной стенокардии, чем β-блокаторы (APSYS; TIBET).

Возможный эффект: β-α-блокаторы, иАПФ.

Лабеталол и карведилол повышают переносимость физических нагрузок при стенокардии напряжения.

В исследовании EUROPA у пациентов со стабильной ИБС без явной СН лечение периндоприлом в течение 4 лет ассоциировалось со снижением риска осложнений (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, остановка сердечной деятельности) на 20%. В крупном исследовании HOPE лечение рамиприлом у пациентов с ИБС было связано со снижением смертности, риска ИМ, усиления стенокардии и частоты реваскуляризации. В то же время во многих клинических и ангиографических исследованиях и регистрах (QUIET; PEACE; CAMELOT;

REACH) эффективность иАПФ у пациентов с ИБС без систолической СН не была подтверждена. Метаанализ исследований также не выявил преимуществ ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы перед другими препаратами (Bangalore S. et al., 2017).

иАПФ могут быть эффективными при микроваскулярной ИБС (Manfrini O. et al., 2014; WISE).

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, БРА, диуретики.

БРА могут замедлить развитие атеросклеротической бляшки (OLIVUS; OLIVUS-Ex; Ishii H. et al., 2013).

Кандесартан не снизил риск ССЗ у пациентов с ИБС и АГ, хотя и уменьшил частоту впервые возникшего диабета в течение 4 лет наблюдения (НИJ-CREATE).

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины короткого действия (нифедипин, исрадипин), моксонидин, резерпин.

В некоторых случаях монотерапия антагонистами кальция короткого действия, α_1 -блокаторами и миотропными вазодилаторами приводит к усилению стенокардии напряжения вследствие рефлекторной тахикардии, быстрого снижения АД и «синдрома обкрадывания». Например, такой негативный эффект отмечен у 12% пациентов при лечении нифедипином.

Лечение нифедипином короткого действия в дозах >50 мг/сут может увеличить смертность у пациентов с ИБС (Furberg C. et al., 1995). В то же время в комбинации с β -блокаторами нифедипин улучшал прогноз (HINT). Длительная антигипертензивная терапия исрадипином повысила частоту ССЗ (ИМ, стенокардия, внезапная смерть) в исследовании MIDAS.

При тяжелой стенокардии нужно применять резерпин с осторожностью. Моксонидин не показан при нестабильной стенокардии.

Комбинированная терапия

иАПФ, содержащие и не содержащие SH-группы, потенцируют антиишемическое действие нитратов и антагонистов кальция у больных с ИБС вне зависимости от сопутствующей АГ. Кроме того, иАПФ и БРА позволяют уменьшить рефрактерность к нитратам.

Стенокардия вазоспастическая

Вазоспастическая стенокардия связана со спазмом коронарных артерий в области атеросклеротического повреждения. В ряде случаев при стенокардии напряжения отмечают влияние тонуса артерий, что проявляется в лабильности порога ишемии миокарда и симптоме «прохождения через боль».

Хороший эффект: антагонисты кальция.

Антагонисты кальция, в первую очередь вазодилатирующие дигидропиридины относятся к препаратам выбора при спонтанной стенокардии и эффективны у 80% больных.

Возможный эффект: α_1 -блокаторы.

В некоторых исследованиях отмечена способность α_1 -блокаторов снижать частоту спонтанной стенокардии. Эти препараты можно использовать при рефрактерных формах спонтанной стенокардии в дополнение к антагонистам кальция и нитратам, если такая комбинация не вызывает выраженной гипотензии.

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, БРА, иАПФ, диуретики.

иАПФ могут усилить антиишемическое действие нитратов и антагонистов кальция у больных с ИБС вне зависимости от сопутствующей АГ. Более того, иАПФ позволяют уменьшить рефрактерность к нитратам.

Нежелательный эффект: β -блокаторы, β - α -блокаторы, резерпин.

В некоторых случаях назначение β -блокаторов приводит к усилению спонтанной стенокардии. У лабеталола вазоспастические реакции выражены меньше.

При тяжелой стенокардии нужно применять резерпин с осторожностью.

Негативный эффект: алкалоиды спорыньи.

Алкалоиды спорыньи, в том числе и входящие в комбинированные препараты, могут провоцировать вазоспазм и даже рекомендуются в качестве диагностического теста для выявления спонтанной стенокардии (проба с эргометрином).

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

Переход в вертикальное положение приводит к перераспределению крови под действием силы тяжести в нижние части тела, а также уменьшает венозный возврат крови. Как следствие, снижается сердечный выброс и АДс. Обычной компенсаторной реакцией в этом случае является повышение тонуса сосудов (артериол, вен и венул) и возрастание ЧСС.

У пациентов с АГ ортостатическая гипотензия может быть связана с дисфункцией барорефлекса и венодилатационным эффектом препаратов.

Ортостатическая гипотензия ассоциируется с повышенным риском преждевременной смерти, падений и переломов.

При полинейропатии и нарушении регуляции сосудистого тонуса у пожилых может развиваться симптоматическая ортостатическая гипо-

тензия, которая иногда приводит к гипертоническому кризу или нарушению мозгового кровообращения.

Рекомендуют всем больным после 50 лет и с диабетом периодически оценивать АД лежа и стоя. Критериями ортостатической гипотензии считают снижение АДс >20 мм рт.ст. или АДд >10 мм рт.ст. в положении стоя.

Хороший эффект: алкалоиды спорыньи, β -блокаторы.

Алкалоиды спорыньи (дигидроэрготоксин), обладающие веносуживающим действием, и β -блокаторы, повышающие тонус артериол, используются для лечения ортостатической гипотензии. Неплохим эффектом обладают и комбинированные средства, содержащие диуретик с вентоническим действием (клопамид и дигидроэрготоксин), или β -блокатор.

Возможный эффект: клопамид.

Из диуретиков нужно предпочесть клопамид, единственный препарат из этой группы, обладающий вентоническим действием.

Нейтральный эффект: БРА, иАПФ.

Несмотря на небольшое вазодилатирующее действие, у иАПФ практически не отмечаются ортостатические реакции.

Нежелательный эффект: антагонисты кальция, β - α -блокаторы, диуретики, α_2 -агонисты, резерпин.

Среди антагонистов кальция верапамил и дилтиазем обладают меньшим ортостатическим действием. Лабеталол за счет своего α -блокирующего действия способен вызывать ортостатическую гипотензию, однако после 1 мес регулярного приема этот эффект значительно ослабевает.

Хотя α_2 -агонисты вызывают ортостатическую гипотензию, у пациентов с вегетативной недостаточностью и нарушенной рефлекторной вазоконстрикцией клонидин способен повысить АД при ортостазе.

Негативный эффект: α_1 -блокаторы.

Лечение α_1 -блокаторами может сопровождаться постуральной гипотензией. Известен феномен «первой дозы» у празозина в виде резкой ортостатической гипотензии, отмечающийся в 16% случаев. Для уменьшения этого побочного действия предлагают вначале принимать 0,5–1 мг препарата на ночь. В дальнейшем выраженность постуральных реакций значительно снижается.

Особенности лечения ортостатической гипотензии

Для лечения постуральной гипотензии применяют средства, повышающие АД: натрия хлорид (4–16 г/сут), дроксидопу[®], мидодрин, минералокортикоиды.

ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ХРОМОТА

Эпидемиологические исследования показывают, что симптомы перемежающейся хромоты встречаются у 5% мужчин и 2,5% женщин после 60 лет. При использовании чувствительных неинвазивных тестов [ультразвуковое дуплексное сканирование, лодыжечно-плечевой индекс ($<0,8$ — перемежающаяся хромота, $<0,5$ — тяжелая ишемия), тест с физической нагрузкой] хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей выявляется по меньшей мере в 3 раза чаще.

В 80% случаев обструкция периферических сосудов связана с атеросклерозом, развитию которого способствует АГ. Повышение АД на 20 мм рт.ст. увеличивает риск болезни периферических артерий на 63% (Emdin S. et al., 2015). По данным Фремингемского исследования, у больных АГ риск перемежающейся хромоты среди мужчин возрастает в 4 раза, а среди женщин — в 3 раза. Симптомная обструкция артерий нижних конечностей ассоциируется с повышенным риском ИБС и реноваскулярной гипертензии.

Чаще всего атеросклерозом поражаются поверхностная бедренная и подколенная артерии, несколько реже — дистальная аорта и ее бифуркация.

При снижении АД происходит уменьшение престенотического давления, что может проявиться усилением перемежающейся хромоты. Поэтому АД снижают до желаемого уровня осторожно. По данным исследования INVEST, связь АД и риска ССЗ у пациентов с сочетанной болезнью периферических артерий имела форму J-кривой с минимальным риском при уровне АД 135–145/60–90 мм рт.ст. В исследовании ALLHAT повышение риска сердечно-сосудистых событий, связанных с болезнью периферических артерий, было продемонстрировано для пациентов с АД $<120/60$ и ≥ 160 мм рт.ст.

Возможный эффект: иАПФ.

Прием рамиприла в течение 6 мес значительно увеличил длительность ходьбы без боли, что может быть класс-эффектом (Ahimastos A. A. et al., 2013; Hunter M. et al., 2013).

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, α_1 -блокаторы, антагонисты кальция, β -блокаторы селективные, β - α -блокаторы, БРА, диуретики.

β -Блокаторы повышают тонус периферических сосудов и потенциально могут усилить симптомы артериальной недостаточности. В то же время метаанализ применения β -блокаторов показал малое влияние на проходимость пациентами расстояние и кровотоков в артериях голени (Cochrane Reviews). Более того, у пациентов с ИБС и СН назначение β -блокаторов снижает смертность и показано, несмотря на риск усиления ишемии ног [Американская кардиологическая коллегия (ACC/АНА)].

В редких случаях возможно усиление ишемии мягких тканей при лечении большими дозами клонидина и β - α -блокаторов.

Вазодилаторы не способны существенно увеличить кровоток в нижних конечностях и облегчить симптомы перемежающейся хромоты. Неэффективность обусловлена фиксированным стенозом, максимальным расширением коллатералей, снижением перфузии при «синдроме обкрадывания» и уменьшении градиента давления в области стеноза.

При назначении иАПФ и БРА следует вначале исключить двусторонний стеноз почечных артерий.

Нежелательный эффект: β -блокаторы неселективные.

Неселективные β -блокаторы не показаны при симптомной обструкции сосудов нижних конечностей.

Комбинированная терапия

Препарат простагландина E₁ алпростадил может временно облегчить боль в покое у недиабетических больных с выраженной артериальной недостаточностью и ускорить заживление язв. Этот препарат усиливает действие антигипертензивных препаратов и может вызвать выраженную артериальную гипотензию.

Ингибитор фосфодиэстераз цилостазол уменьшает симптомы и увеличивает дистанцию ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой, а также усиливает действие антигипертензивных препаратов и противопоказан при СН. Дилтиазем может повысить концентрацию цилостазола на 30%.

БОЛЕЗНИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Болезни клапанов сердца усиливают перегрузку миокарда, прогрессирующее дисфункции ЛЖ и СН у пациентов с АГ. В длительном периоде бессимптомного течения болезни клапанов следует учитывать особенности действия антигипертензивных препаратов.

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

В крупном когортном исследовании выявлено, что риск аортального стеноза повышается на 41% при увеличении АДс на 20 мм рт.ст., на 24% при увеличении АДд на 10 мм рт.ст. (Rahimi K. et al., 2018). Нельзя исключить негативного влияния АГ на прогрессирование стеноза аортального клапана.

У пациентов с бессимптомным аортальным стенозом целесообразно поддерживать АД на уровне 120–139/70–90 мм рт.ст., обеспечиваю-

щим минимальный риск сердечно-сосудистых событий и смертности (Nielsen O.W. et al., 2016).

Возможный эффект: диуретики, БРА, иАПФ.

Диуретики используют для устранения отеков и застоя при появлении выраженной СН.

Эналаприл увеличил физическую активность и уменьшил симптомы у пациентов с тяжелым аортальным стенозом в небольшом исследовании SCOPE-AS.

иАПФ/БРА способны уменьшить гипертрофию миокарда и улучшить прогноз (Goh S. et al., 2017; Nadir M. et al., 2011).

Нейтральный эффект: β -блокаторы, β - α -блокаторы.

В небольших исследованиях показана безопасность β -блокаторов у пациентов даже с выраженным аортальным стенозом и возможная польза в связи со снижением градиента давления, удлинением периода сердечного выброса, снижением потребности миокарда в кислороде.

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), дигидропиридины, моксонидин.

Брадикардия считается нежелательной ввиду ограниченного стенозом клапана сердечного выброса. Недигидропиридиновые антагонисты кальция не рекомендуют при снижении сократимости ЛЖ.

При тяжелом аортальном стенозе сильные вазодилататоры не рекомендуют, поскольку могут вызвать гипотензию, особенно при дисфункции ЛЖ, исходно низком или нормальном АД. Дигидропиридины вызывают отеки ног.

Недостаточная изученность, повышение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с СН без выраженного клапанного стеноза при приеме моксонидина требует осторожного отношения к препарату (MOXCON).

АОРТАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

Аортальная регургитация с последующим увеличенным сердечным выбросом приводит к повышению АДс и снижению АДд.

Возможный эффект: β -блокаторы, БРА, гидралазин, дигидропиридины, диуретики, иАПФ.

У пациентов с АГ, выраженной регургитацией и симптомами вазодилататоры (лучше изучены нифедипин, иАПФ) могут замедлить прогрессирование СН и отсрочить имплантацию клапана. иАПФ и БРА у пациентов с умеренной-выраженной аортальной регургитацией могут улучшить прогноз (Elder D. et al., 2011).

β -Блокаторы способны предупредить дилатацию ЛЖ и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), а также на 25% повышают 5-летнюю выживаемость при тяжелой регургитации (Sampat U. et al., 2009). Хотя брадикардия считается нежелательной ввиду возможного увеличения объема регургитации в диастолу, прием пролонгированного метопролола в течение 6 мес не увеличил объем ЛЖ (Broch K. et al., 2016).

Диуретики используют для лечения отеков и застойных симптомов при выраженной СН.

Нейтральный эффект: БРА, α_1 -блокаторы.

Нежелательный эффект: моксонидин, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем).

Недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают сократимость ЛЖ. Моксонидин может увеличить смертность и частоту госпитализаций у пациентов с СН.

МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Выраженный митральный стеноз снижает наполнение ЛЖ, что следует учитывать при выборе антигипертензивных препаратов. В случае ФП и назначении антикоагулянтов важно эффективно контролировать АД.

Возможный эффект: диуретики.

Для уменьшения застоя в легких осторожно применяют диуретики.

Нейтральный эффект: β -блокаторы, β - α -блокаторы, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), БРА, иАПФ.

β -Блокаторы не улучшили переносимость физических нагрузок у пациентов с симптомным митральным стенозом в старых небольших исследованиях. В небольшом исследовании SCOPE-MS эналаприл (дозу титровали от 2,5 мг 2 раза до 10 мг 2 раза в течение 2 нед) у пациентов с выраженным митральным стенозом ($<1,5 \text{ см}^2$) хорошо переносился и улучшил физическую активность, особенно при сочетанной регургитации митрального клапана.

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины, моксонидин.

Препараты с сильным вазодилатирующим эффектом могут быть нежелательны при тяжелом митральном стенозе ввиду риска гипотензии.

Повышение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с СН без выраженного клапанного стеноза у пациентов с СН при приеме моксонидина требует осторожного отношения к препарату.

МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

В отличие от аортальной регургитации, повлиять на объем митрального заброса крови с помощью фармакологических препаратов достаточно сложно.

Возможный эффект: β -блокаторы, БРА, диуретики, иАПФ.

иАПФ и БРА (лозартан) могут уменьшить митральную регургитацию, а прием метопролола — улучшить функцию ЛЖ (Ahmed M.I. et al., 2012).

Диуретики используют для лечения застойной СН любого происхождения. β -Блокаторы могут улучшить вторичную митральную регургитацию и функцию ЛЖ у бессимптомных пациентов (Ahmed M. et al., 2012).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины.

Нежелательный эффект: моксонидин, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем).

Недигидропиридиновые антагонисты кальция могут снизить сократимость миокарда ЛЖ. Повышение смертности у пациентов с СН при приеме моксонидина препятствует широкому использованию этого препарата.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Повышение систолического или диастолического АД увеличивает риск развития СН в 2–3 раза. По-видимому, влияние изолированной систолической и систоло-диастолической АГ на риск СН сопоставимо (Tsimploulis A. et al., 2017). По данным Фремингемского исследования, СН регистрировалась у 40% мужчин и у 60% женщин с АГ.

В исследованиях показано, что длительное лечение АГ снижает риск развития СН почти наполовину (SHER; Syst-Eur; EWPHE; STOP; UKPDS).

У пациентов с выраженной хронической СН повышенное АД регистрируется нечасто в связи со снижением насосной функции сердца и сердечного выброса.

Выбирая антигипертензивные препараты, следует учитывать, какой характер имеет миокардиальная недостаточность: нарушение преимущественно сократимости миокарда (систолическая дисфункция) или расслабление гипертрофированных мышечных волокон (диастолическая дисфункция), поскольку лечебная тактика в этих случаях существенно различается.

Для профилактики или в случае наличия СН рекомендуют поддерживать АД на уровне $<130/80$ мм рт.ст. (ACC/AHA/HFSA).

Применение у женщин с АГ диеты DASH снизило риск развития СН на 37% в течение 7 лет наблюдения в шведском исследовании.

Сердечная недостаточность диастолическая

Нередко при АГ развивается гипертрофия миокарда ЛЖ, что позволяет осуществлять достаточный выброс крови при возросшем давлении в аорте. Однако при выраженной гипертрофии миокарда нарушаются процессы расслабления и податливости сердечной мышцы во время диастолы, повышается конечно-диастолическое давление ЛЖ и развивается перегрузка малого круга кровообращения.

Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных АГ встречается в 84% случаев, а среди больных с СН и нормальной ФВЛЖ в 65% случаев отмечается АГ.

Поскольку при диастолической дисфункции миокарда сократимость существенно не нарушена, не следует придавать большого значения отрицательному инотропному эффекту препаратов.

Возможный эффект: β -блокаторы, диуретики, БРА, иАПФ.

Для того чтобы добиться адекватного диуреза и уменьшения отеков, используют петлевые диуретики (торасемид в дозе выше 5 мг/сут). Более слабые тиазиды в антигипертензивных дозах не увеличивают диуреза и снижают АД за счет вазодилатации.

β -Блокаторы могут улучшить функцию сердца за счет удлинения диастолы и увеличения наполнения ЛЖ.

иАПФ не снижали смертность и частоту госпитализаций, но увеличивали интервал повторной госпитализации с 47 до 70 дней у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ в исследовании MISCHF. Заметим, что кашель, возникающий в 3–5% случаев применения иАПФ, наблюдается чаще ночью и иногда облегчается в ортопноэ.

БРА в больших дозах могут снизить частоту госпитализаций пациентов с СН (CHARM).

Нейтральный эффект: антагонисты кальция, (верапамил, дилтиазем) α_1 -блокаторы, α_2 -агонисты, β - α -блокаторы.

В исследовании VALIDD было показано, что снижение АД улучшает диастолическую функцию сердца независимо от типа антигипертензивного препарата.

Нежелательный эффект: дигидропиридины, моксонидин.

Негативное влияние моксонидина на прогноз при систолической СН и недостаточная изученность требуют осторожного отношения к препарату даже при сохраненной ФВЛЖ.

Дигидропиридины вызывают отеки голеней у 11% пациентов и могут имитировать декомпенсацию СН, при которой также нарастает

одышка (Makani H. et al., 2011). Побочный эффект зависит от дозы препарата. Липофильные дигидропиридины (лацидипин, лерканидипин) реже вызывают отеки, чем нелипофильные (амлодипин, нифедипин).

Сердечная недостаточность систолическая

Основной причиной систолической дисфункции ЛЖ при АГ считается ИБС. В то же время длительное повышение АД может привести к перегрузке миокарда ЛЖ, дистрофии миокардиоцитов, замещению их соединительной тканью и снижению сократимости миокарда.

При выраженном снижении насосной функции сердца АД нередко снижается, и основной проблемой может стать артериальная гипотензия.

Хороший эффект: β -блокаторы [метопролол (метопролола сукцинат), бисопролол], БРА, диуретики, иАПФ, карведилол, валсартан + сакубитрил.

Препаратами выбора являются иАПФ, которые используются в максимальных дозах для лечения систолической дисфункции ЛЖ даже при отсутствии АГ (CONSENSUS; SOLVD).

При непереносимости иАПФ рекомендуют назначить БРА (ELITE II, SHARM, RESOLVD; Val-HeFT). По-видимому, для лечения СН со сниженной ФВЛЖ в сочетании с АГ можно использовать сакубитрил/валсартан (PARADIGM-HF).

β -Блокаторы снижают смертность у пациентов с систолической дисфункцией ишемической и неишемической этиологии (CIBIS-II; MERIT-HF). Для предупреждения начального усиления СН в первое время назначают препараты в малых дозах (около 1/8 дозы) с постепенным увеличением дозы (в 2 раза через 2–3 нед). В то же время даже при осторожном лечении у 10% больных признаки СН нарастают, и препарат приходится отменять. Эффект β -блокаторов связывают со снижением потребности миокарда в кислороде, что приводит при длительном лечении к включению в процесс сокращения «спящих» кардиомиоцитов и повышению сократимости миокарда, а также предупреждением фибрилляции желудочков. Данные относительно снижения смертности у пациентов с легкой [I функциональный класс (ФК)] или тяжелой СН (IV ФК) противоречивы (CIBIS-II; BEST).

Добавлению карведилола к традиционному лечению ишемической и неишемической СН привело к снижению смертности и частоты госпитализаций (ANZHFS; USCP). В исследовании COPERNICUS был показан эффект карведилола при СН III–IV ФК, причем чем тяжелее СН, тем больше был эффект.

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты.

Вазодилатирующее центральное действие α_2 -агонистов, связанное со снижением норэпинефрина, не сопровождается увеличением сердечного выброса (в отличие от гидралазина и изосорбида динитрата) и переносимости нагрузок, уменьшением симптомов СН. Метилдопа может вызывать задержку жидкости и отеки.

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины, резерпин.

Добавлении амлодипина к стандартному лечению СН III–IV ФК с ФВЛЖ <30% не изменило смертность у пациентов с ИБС и неишемической кардиомиопатией (PRAISE-II). Фелодипин также не влиял на смертность и частоту госпитализаций пациентов с СН (V-HeFT III). Анализ регистров ARREST и DANCAR показал, что у принимавших нифедипин в дозе ≥ 60 мг/сут частота внегоспитальной остановки сердца была выше в 1,5–2,3 раза по сравнению с принимавшими меньшую дозу или амлодипин.

Следует учитывать возможность появления отеков нижних конечностей, обусловленных дигидропиридинами, особенно в большей дозе. Липофильные дигидропиридины (лацидипин, лерканидипин) более чем в 2 раза реже вызывают отеки голеней (Makani H. et al., 2011).

α_1 -Блокаторы снижают преднагрузку, однако не увеличивают продолжительность жизни при систолической дисфункции ЛЖ. По сравнению с хлорталидоном доксазозин повысил примерно в 2 раза риск развития СН в исследовании ALLHAT, что послужило причиной преждевременного завершения этой ветви исследования.

Резерпин не показан при выраженной СН.

Негативный эффект: верапамил, дилтиазем, моксонидин.

Дилтиазем снижает сократимость миокарда и не рекомендуется при систолической СН. Например, препарат повысил риск сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, с легочным застоем или дисфункцией ЛЖ независимо от наличия АГ (MDPIT). В то же время в небольшом рандомизированном исследовании DiDi препарат, назначенный в дополнение к обычному лечению дилатационной кардиомиопатии, улучшал функцию ЛЖ, общее состояние больных, переносимость физических нагрузок и не оказывал негативного влияния на прогноз.

Верапамил подавляет сократимость миокарда, что опасно при выраженной систолической дисфункции ЛЖ.

В исследовании MOXCON прием моксонидина (титровали дозу до 1,5 мг 2 раза в сутки), пациентами с СН II–IV ФК и ФВЛЖ $\leq 35\%$ привел к увеличению смертности (внезапной и от СН), а также частоты госпитализаций с СН, ИМ.

Комбинированное лечение

Клинические особенности комбинированного лечения рассматриваемых заболеваний представлены в табл. 1.4.

Таблица 1.4. Эффекты комбинированного применения препаратов

Препарат	Препарат	Эффект
β-Блокаторы, верапамил, дилтиазем, α ₂ -агонисты	Дигоксин	Угнетение синусового узла и АВ проведения
Клонидин	Дигоксин	Усиление действия дигоксина (< экскреции)
Верапамил	Эплеренон	Усиление действия эплеренона
Антагонисты кальция	Дигоксин	Усиление действия дигоксина
Карведилол	Дигоксин	Усиление действия дигоксина
иАПФ	Сакубитрил/ валсартан	Повышение риска ангионевротического отека

Медикаментозные отеки

Дигидропиридины, особенно в больших дозах, вызывают отеки нижних конечностей в 2–15% случаев и имитируют усиление СН. Отеки связывают с нарушением локальной сосудистой регуляции, включая повышение капиллярного давления и венозную гипертензию. В этом случае следует обращать внимание на отсутствие прогрессирования симптомов застоя в малом круге кровообращения (одышка, влажные хрипы), увеличения размеров печени, набухания шейных вен.

Отеки обычно (до 80%) развиваются в период до 1–6 мес приема дигидропиридинов и появляются чаще при более высоких дозах препаратов. Например, отеки регистрировали в 2, 9 и 17% случаев у принимавших фелодипин в дозах 2,5, 5 и 10 мг соответственно.

Для лечения отеков, обусловленных дигидропиридинами (~10%), рекомендуют перевод на другие антигипертензивные препараты. Липофильные лерканидипин и лацидипин реже вызывают периферические отеки, чем амлодипин или нифедипин (Makarounas-Kirchmann K. et al., 2009; LEAD). Диуретики при этих отеках малоэффективны. Возможен эффект венодилатирующих препаратов (БРА, иАПФ, нитраты).

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инсульт

АГ способствует повреждению сосудов и значительно увеличивает риск инсульта, как геморрагического, так и ишемического. Риск инсульта возрастает по мере роста АД и примерно удваивается при повышении диастолического давления на каждые 7,5 мм рт.ст. вне зависимости от пола.

Терапия легкой и умеренной АГ снижает частоту мозговых инсультов всех видов на 34–73% (Syst-Eur; INDANA; SCOPE). В частности, снижение АД на 5–6 мм рт.ст. приводит к 40% уменьшению риска инсульта в ближайшие 2–3 года. Отметим, что риск инсультов снижается в большей степени (в 1,5–2 раза), чем коронарных событий. Основной профилактический эффект связан со снижением АД, а не определенной группой антигипертензивных препаратов.

При резистентной АГ повышается риск ССЗ на 11%, а инсультов — на 26% (регистр REACH).

Ишемический инсульт

Повышенное АД способствует развитию атеросклероза церебральных сосудов и тромбообразованию на измененных участках артерий. Тромбы могут перекрывать внутримозговой просвет артерий или отрываться от бляшки и попадать с током крови в дистальные отделы сосудистой системы мозга, вызывая инфаркт мозга. АГ также способствует развитию ФП, осложняющейся кардиоэмболическим инсультом.

По данным исследования WASID, у пациентов с сужением внутричерепных артерий повышение АД сопровождается увеличением риска инсульта, в том числе и в зоне стенозированной артерии.

Заметим, что большинство ишемических инсультов, как и ИМ, развивается при невысоком АД до 160/100 мм рт.ст.

У пациентов после инсульта или с транзиторными ишемическими атаками частота инсульта превышает 4% в год, а риск рецидивов цереброваскулярных заболеваний прямо связан с уровнем АД.

Метаанализ девяти рандомизированных контролируемых исследований показал, что антигипертензивное лечение снижает риск повторного инсульта в среднем на 28% (INDANA). Возможно, опасность гипоперфузии головного мозга при умеренном медленном снижении АД преувеличена. Более того, антигипертензивное лечение (по крайней мере, кандесартан) можно назначать уже в первые сутки после ишемического инсульта без выраженного стеноза внутренней сонной артерии (ACCESS).

Антигипертензивная терапия сразу после инсульта не изменяет существенно риски ССЗ, нарушений дееспособности и смертность через 2 нед и 6 мес лечения, но и не ухудшает состояния пациентов (COSSACS; CATIS).

При цереброваскулярных заболеваниях нужно избегать ортостатического эффекта и при повышении дозы препаратов контролировать АД в ночные часы. Наличие больших бляшек в крупных сосудах, обеспечивающих церебральное кровоснабжение, может повысить опасность активной антигипертензивной терапии.

Целевое артериальное давление после инсульта

По-видимому, оптимальное АДс находится в диапазоне 120–130 мм рт.ст. (PROFESS; SPS3; PROGRESS) для вторичной профилактики инсульта. При снижении АДс <120 мм рт.ст., особенно в первые 6 мес после инсульта, может повыситься риск его рецидивов (PROFESS; Ovbiagele B., 2013).

По данным исследования HOT, оптимальный уровень АДд для вторичной профилактики ишемического инсульта был в диапазоне 80–84 мм рт.ст.

По-видимому, после геморрагического инсульта требуется более строгий контроль АД (Biffi A. et al., 2015).

Сравнение антигипертензивных препаратов

Пока нет надежных данных о большем или меньшем профилактическом эффекте определенных антигипертензивных препаратов в отношении риска инсультов. Метаанализы свидетельствуют о возможно более низком профилактическом эффекте β -блокаторов (атенолола) по сравнению с антагонистами кальция, диуретиками, БРА и иАПФ (Ettehad D. et al., 2016; LIFE).

В исследовании PROGRESS при лечении пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой с помощью периндоприла и индапамида было достигнуто снижение риска инсульта на 28%, в том числе геморрагического на 50%, ишемического на 24%, фатального или инвалидизирующего на 33%, хотя смертность снизилась (–16%) недостоверно. Эффект был выше в группе комбинированной терапии с более низким АД, по сравнению с монотерапией периндоприлом.

Антагонисты кальция (лацидипин, исрадипин, верапамил) замедляли утолщение интимы-медии и прогрессирование атеросклеротиче-

ской бляшки в сонных артериях в большей степени, чем атенолол или диуретики (ELSA; VHAS; MIDAS).

Метаанализ рандомизированных исследований показал, что неселективные β -блокаторы повышают вариабельность АД (+19%) и риск инсульта (+24%) по сравнению с β_1 -селективными препаратами (Webb A.J. et al., 2011).

Мигрень

Согласно данным суточного мониторингирования АД, головные боли у пациентов с АГ в большинстве случаев не связаны с изменением АД, а вызваны напряжением мышц скальпа или мигренью. Последняя является одной из наиболее частых причин головных болей и встречается у 4–30% населения. По данным ряда крупных популяционных исследований, у пациентов с мигренью повышен риск развития ИМ, инсульта, венозной эмболии (DNPR; WISE).

Хороший эффект: β -блокаторы.

Препаратами первого ряда для профилактики мигренозных болей считают β -блокаторы, из которых рекомендуют метопролол, атенолол и надолол (AHS).

Возможный эффект: алкалоиды спорыньи, верапамил, кандесартан, клонидин, лизиноприл.

Для профилактики мигрени могут быть эффективны другие препараты, обладающие антигипертензивным действием: клонидин (в дозе 50–150 мкг/сут), верапамил, лизиноприл, кандесартан (16 мг/сут). Алкалоид спорыньи дигидроэрготоксин, применяемый для лечения мигрени, снижает АД и входит в состав некоторых комбинированных антигипертензивных средств.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины.

Лечение мигрени

Суматриптан и эрготамин, применяемые для купирования мигрени, а также дигидроэрготамин и НПВП (напроксен), предупреждающие приступы мигрени, повышают АД.

Комбинированная терапия

Сочетание β -блокаторов и алкалоидов спорыньи может привести к выраженной периферической вазоконстрикции. Взаимодействие антидепрессантов, предупреждающих мигрень (амитриптилин, венлафаксин), и антигипертензивных препаратов рассмотрено в разделе лечения психических расстройств.

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГИПЕРТИРЕОЗ

Повышение образования гормонов в щитовидной железе (гипертиреоз) нередко сопровождается возрастанием АД, преимущественно систолического, за счет повышения ЧСС и сердечного выброса. Заметим, что термин «тиреотоксикоз» не является синонимом «гипертиреоза» и означает биохимические и физиологические проявления повышенного содержания тиреоидных гормонов в крови.

Курение является фактором риска не только ИБС, но и гипертиреоза.

Возможный эффект: β -блокаторы.

Препаратами выбора являются β -блокаторы, поскольку многие проявления тиреотоксикоза (сердцебиение, тремор, тревога) связаны с повышением активности симпатoadреналовой системы при потенцировании действия катехоламинов тиреоидными гормонами. Неселективные препараты предпочтительнее ввиду более выраженного влияния на повышенный метаболизм. Пропранолол может существенно затормозить секрецию тиреоидных гормонов и периферическое превращение тироксина в значительно более активный трийодтиронин в больших дозах ($>120-160$ мг/сут).

В виде монотерапии β -блокаторы применяют при предоперационной подготовке, после лечения радиоактивным йодом, для устранения проявлений тиреотоксикоза у больных подострым тиреоидитом, когда тиреостатические препараты противопоказаны.

Резкая отмена β -блокаторов может вызвать усиление тиреотоксических симптомов.

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), БРА, иАПФ.

Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) и α_2 -агонисты способны понизить ЧСС.

Нежелательный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины, диуретики.

Диуретики и препараты с вазодилатирующим действием нежелательны при гиперкинетическом типе АГ.

Особенности лечения гипертиреоза

Основой лечения симптоматической АГ является подавление функции щитовидной железы тиреостатическими препаратами или с помощью хирургических и радиоизотопных методов лечения.

Комбинированная терапия

В отличие от тиреостатиков (тиамазол, пропилтиоурацил), иАПФ редко вызывают нейтропению и агранулоцитоз.

ГИПОТИРЕОЗ

Гипофункция щитовидной железы примерно в половине случаев сопровождается возрастанием АД. При гипотиреозе повышается чувствительность к соли, и при ограничении соли АД снижается.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, дигидропиридины, БРА, диуретики, иАПФ.

Нежелательный эффект: α_2 -агонисты, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), β -блокаторы, резерпин.

Следует опасаться препаратов, подавляющих функцию синусового узла (резерпин, α_2 -агонисты, верапамил, дилтиазем, β -блокаторы), поскольку возможна опасная брадикардия.

При гипотиреозе в 10% случаев регистрируют выраженную депрессию, которую могут усилить резерпин и α_2 -агонисты.

ДИАБЕТ

У пациентов с диабетом 2-го типа в 80% случаев выявляют АГ, которая в трети случаев регистрируется еще до диагностики диабета. По данным метаанализа проспективных исследований, повышение АДс на 20/10 мм рт.ст. ассоциируется с повышением риска новых случаев диабета на 58–52% (Emdin S. et al., 2015). Среди пациентов с неконтролируемой АГ частота развития диабета 2-го типа повышена в 2 раза по сравнению с эффективно леченным заболеванием (Izzo R. et al., 2009).

Тестирование на наличие диабета показано пациентам с АГ в сочетании с индексом массы тела ≥ 25 кг/м². При нормальных показателях гликемии повторяют тесты каждые 3 года или чаще при более высоком риске (ADA).

Наряду с первичной АГ повышение АД при диабете может быть обусловлено диабетической нефропатией и значительно реже другими причинами, например реноваскулярным заболеванием. Кроме того, длительное течение диабета любого типа может привести к изолированной систолической АГ из-за снижения эластичности аорты вследствие атеросклероза.

Важно отметить, что снижение АД в значительно большей степени уменьшает риск ССЗ и госпитализаций, чем жесткий контроль гли-

кемии (ACCORD). Совместный контроль АД и гликемии независимо друг от друга снижает риск развития или ухудшения нефропатии на 33%, а смертность на 18% (ADVANCE).

У пациентов с АГ и диабетом 2-го типа рекомендуются стремиться снизить АД до уровня 120–129/70–79 мм рт.ст. (ESC).

Однако агрессивное снижение АД не приносит большой пользы у многих пациентов с диабетом, сочетающимся с выраженной ИБС, СН, тяжелой ХБП (Emdin C. et al., 2015; Brunström M. et al., 2016; ACCORD).

Учитывая достаточно высокую вероятность ортостатической гипотензии, АД у пациентов с диабетом следует измерять также в положении стоя.

Не было найдено существенных отличий по влиянию препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензиновой системы, и других антигипертензивных препаратов на смертность, ССЗ и ТПН (Bangalore S. et al., 2016; ALLHAT; IDNT). Таким образом, и для пациентов с АГ и диабетом определяющую роль играет снижение АД, а не выбор препарата.

Возможный эффект: БРА, иАПФ

иАПФ и БРА способны снизить на 20% риск развития диабета 2-го типа у пациентов с АГ (метаанализы: Geng D.F. et al., 2012; Geng D., 2013; NAVIGATOR). При лечении иАПФ и БРА диабет 2-го типа развивался реже, чем у принимавших β -блокаторы, тиазидные диуретики или антагонисты кальция (ALLHAT; VALUE; INSIGHT; CAPPP; LIFE; SCOPE; ALLHAT).

иАПФ и БРА замедляют прогрессирование диабетической нефропатии с микроальбуминурией даже при отсутствии АГ (RENAAL; IDNT; CSG trial of Captopril). Необходимо титровать иАПФ и БРА до умеренных и высоких доз, добиваясь снижения альбуминурии (ROAD, IRMA II). По-видимому, предпочтительнее использовать иАПФ, которые, в отличие от БРА, могут снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, риск ССЗ (метаанализ: Cheng J. et al., 2014).

Кандесартан у пациентов с диабетом 2-го типа может улучшить состояние ретинопатии (DIRECT-Protect 2).

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, антагонисты кальция, β - α -блокаторы.

У пациентов, принимавших карведилол, был ниже уровень HbA_{1c} и частота появления микроальбуминурии, а также выше чувствительность к инсулину по сравнению с пациентами, употреблявшими метопролол (GEMINI).

Имеются противоречивые сведения относительно эффективности дигидропиридинов у пациентов с диабетом. По данным исследования Syst-Eur, нитрендипин при систолической АГ и диабете 2-го типа снизил общую летальность, летальность от ССЗ, частоту ССЗ, включая фатальные и нефатальные инсульты, и этот эффект был достоверно более выражен, чем у пациентов без диабета. Особенно благоприятное действие препарата было выявлено у пожилых пациентов.

С другой стороны, в исследованиях ABCD и FACET при лечении пациентов с АГ и диабетом 2-го типа с помощью нисолдипина[®] и амлодипина выявлено повышение частоты ССЗ (риска смертельного и несмертельного ИМ, инсульта) по сравнению с пациентами, получавшими иАПФ. По данным исследования MIDAS, в подгруппе пациентов с нарушением углеводного обмена ($HbA_{1c} > 6,6\%$) при лечении исадипином было отмечено трехкратное повышение риска ССЗ по сравнению с получавшими гидрохлоротиазид.

Нежелательный эффект: α_2 -агонисты, β -блокаторы, диуретики тиазидные, моксонидин, олмесартан, триамтерен.

Олмесартан, в отличие от других БРА, может повысить риск диабета (Chang C. et al., 2014). По данным исследования ROADMAP, олмесартан замедляет появление микроальбуминурии у пациентов с диабетом 2-го типа, особенно у пациентов с повышенным АД, однако было выявлено возрастание сердечно-сосудистой смертности.

α_2 -Агонисты нередко вызывают сухость рта, которая является одним из признаков гипергликемии. Аналогичное свойство выявлено у моксонидина, который вызывает сухость рта у 25–30% пациентов через месяц и у 4–10% после 6 мес приема.

Тиазиды в больших дозах способствуют развитию резистентности к инсулину, гипергликемии или вторичного диабета у 0,5–1% больных. Негативные явления обычно развиваются на 4-й неделе лечения и проходят при отмене тиазидов. В то же время в небольших дозах (гидрохлоротиазид 12,5–25 мг/сут) препараты являются эффективными и безопасными средствами. Триамтерен может увеличить уровень гликемии.

У β -блокаторов описана способность вызывать гипергликемию и провоцировать кетоацидоз. Вторичный анализ данных исследования ACCORD показал, что β -блокаторы могут повысить риск ССЗ у пациентов с диабетом (Tsujimoto T. et al., 2017).

При склонности к гипогликемическим реакциям β -блокаторы, с одной стороны, могут маскировать симпатические проявления гипогликемии (исключая потливость), а с другой — предупреждают симпатoadrenalовые аритмии и гипертензию (Reno C. et al., 2013).

У пациентов с диабетом эффективность β -блокаторов (особенно при вегетативной нейропатии) может быть существенно снижена и уступает иАПФ/БРА (Wu H. et al., 2013).

Данные в отношении влияния β -блокаторов на сердечно-сосудистые риски достаточно противоречивы. В исследовании UKPDS 39 атенолол и каптоприл в равной степени снижали риск макро- и микро-сосудистых осложнений, а также не было различий по частоте гипогликемии. Несмотря на способность повышать гликемию и риск развития диабета 2-го типа, β -блокаторы и тиазидные диуретики предупреждали ССЗ у пациентов с диабетом 2-го типа даже лучше, чем у пациентов без этого заболевания (UKPDS; SHEP).

В то же время по результатам исследования CAPPP каптоприл лучше предупреждал ССЗ (фатальный и нефатальный ИМ, инсульт, внезапная смерть), чем β -блокаторы и/или диуретики. В исследовании LIFE лозартан в большей степени снизил общую и сердечно-сосудистую смертность, риск инсульта, чем атенолол.

Гипогликемия

Более жесткий контроль гликемии, особенно с повышением уровня инсулина, может увеличить риск гипогликемических состояний и сердечно-сосудистые риски. Следует учитывать, что иАПФ, моксонидин, α_1 -блокаторы могут усилить гипогликемические реакции, а неселективные β -блокаторы и α_2 -агонисты маскируют проявления гипогликемии (исключая потливость).

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

У женщин, как и у мужчин, с возрастом повышается риск развития АГ. При анализе достаточно противоречивых результатов исследований выявлено, что повышение АД, особенно систолического, частично может быть связано с менопаузой. Среди женщин с вазомоторными симптомами по-видимому чаще развивается АГ, чем при отсутствии таковых (SWAN).

Клонидин в дозе 0,1–0,2 мг/сут внутрь или трансдермально может снизить частоту приливов, хотя и существенно меньше, чем гормональная терапия (ACOG). Подобный эффект описывали у метилдопы и β -блокаторов.

Можно предположить, что вазодилатирующие препараты (α_1 -блокаторы, дигидропиридины) могут усилить приливы, однако поиск подобных исследований не дал результата.

Лечение симптомов менопаузального перехода

У большинства женщин АД значительно не повышается при использовании эстрогенов или их комбинации с прогестинами (PEPI). Тем не менее у некоторых женщин наблюдается повышение АД после начала приема эстрогенов, поэтому рекомендуют более тщательный контроль АД после начала лечения эстрогенами и далее через каждые 6 мес.

В случае повышения АД при лечении эстрогенами можно попробовать трансдермальные формы, которые не имеют феномена первого прохождения через печень, сопровождающегося увеличением синтеза ангиотензиногена. Влияние прогестинов на уровень АД изучено недостаточно.

Согласно рекомендациям International Menopause Society, у женщин до 60 лет с недавней менопаузой и без признаков ССЗ гормонально-заместительная терапия не вызывает вреда. У женщин после 60 лет с менопаузой более 10 лет возможно повышение риска коронарных событий в первые 2 года лечения.

Для лечения приливов у женщин с АГ не показаны препараты, содержащие алкалоиды спорыньи.

ОЖИРЕНИЕ

Избыточная масса тела определяется при индексе массы тела 25–29,9 кг/м², а ожирение — при 30 кг/м² и более. Ожирение является существенным фактором риска развития АГ. Кроме того, сочетание ожирения и повышенного АД увеличивает риск ССЗ.

В то же время следует учитывать наличие «парадокса ожирения», который отражает лучший прогноз у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, перенесших инсульт или ИМ, страдающих СН.

Согласно метаанализу 22 исследований, эффективность разных классов антигипертензивных препаратов мало отличается у пациентов с ожирением и без такового (BPLT).

При ожирении повышается объем циркулирующей крови, поэтому оправданно применение диуретиков, которые, по данным исследования ACCOMPLISH, эффективнее амлодипина и беназеприла снижали АД.

По данным исследования GEMINI, карведилол, в отличие от метопролола тартрата, не увеличивал массу тела у пациентов с АГ. У пациентов с повышенной массой тела дигидропиридины чаще вызывают периферические отеки.

Лечение ожирения

Основными методами лечения ожирения являются диета, физическая активность и поведенческая терапия. Доказано, что снижение

массы тела с помощью изменения образа жизни или медикаментозных средств снижает АД (TONE). На каждые 10 кг снижения массы тела АДс уменьшается на 5–20 мм рт.ст.

Вместе с тем 30-летнее наблюдение за однородной группой мужчин с повышенной массой тела показало, что достижение ее нормализации при высоком сердечно-сосудистом риске может увеличить в 2 раза отдаленную смертность (Strandberg T. et al., 2009).

Препараты, снижающие вес тела, могут применяться у пациентов с ИМТ >30 кг/м² без заболеваний, ассоциированных с ожирением, и при ИМТ >27 кг/м² при наличии этих заболеваний.

Прием орлистата ассоциируется со снижением АД, гликемии, частоты диабета, уровня общего холестерина и холестерина ЛНП.

При длительном лечении сибутрамином у пациентов с ССЗ или факторами риска повысился риск нефатального ИМ (на 28%) и инсульта (на 36%), но не общей или сердечной смертности (SCOUT). В этой связи Комитет по лекарственным продуктам для человека Европейского медицинского агентства (СНМР) сделал заключение, что польза препарата не превосходит риски и рекомендовал приостановить лицензию на препарат (ЕМА).

Бариатрическая хирургия, направленная на уменьшение переваривания и всасывания пищи, в течение 2–6 лет приводит к снижению АД и числа антигипертензивных препаратов, гликемии, холестерина ЛНП, уменьшению гипертрофии ЛЖ (Adams T. et al., 2012; GATEWAY).

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Опухоль мозгового слоя надпочечников продуцирует избыточное количество катехоламинов и вызывает вторичную АГ. В этих случаях предпочтение следует отдавать антиадренергическим средствам и избегать возможной стимуляции катехоламиновой продукции.

Возможный эффект: α_1 -блокаторы.

Предпочтительнее при феохромоцитоме α_1 -блокаторы, после назначения которых можно подключить и β -блокаторы.

Нейтральный эффект: антагонисты кальция, БРА, иАПФ, клонидин.

Нежелательный эффект: β -блокаторы, β - α -блокаторы, диуретики.

Применение β -блокаторов в виде монотерапии нежелательно, так как в результате гиперактивности α -адренорецепторов может развиваться тяжелый гипертонический криз.

В ответ на увеличение диуреза после приема тиазидов увеличивается симпатическая активность и возможно значительное повышение АД.

Негативный эффект: метилдопа, резерпин.

Метилдопа, относящийся к предшественникам катехоламинов, противопоказан. Кроме того, этот препарат и его метаболиты могут дать ложноположительную реакцию теста на катехоламины.

Резерпин также может стимулировать дополнительное выделение катехоламинов.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

При беременности АД $>140/90$ мм рт.ст. выявляется в 8–10% случаев. Выделяют хроническую, гестационную АГ, преэклампсию/эклампсию.

Гестационная (транзиторная) гипертензия (АД $>140/90$ мм рт.ст.) беременных возникает после 20 нед беременности и исчезает в течение 12 нед после родов. Такое осложнение встречается у 5–10% беременных. В случае сочетания гестационной АГ и протеинурии > 300 мг/л и/или органной дисфункции (почек, печени, крови, нервной системы, фетоплацентарной, кардиореспираторной) состояние обозначается как преэклампсия (ISSHP). Отеки развиваются у 60% беременных и не используются для диагностики преэклампсии.

В последующем у женщин с гестационной АГ значительно возрастает риск хронической гипертензии и сердечно-сосудистых событий (Mannisto T. et al., 2013; CONOR).

Хроническая АГ осложняет состояние 1–5% беременных. В этом случае повышение АД предшествует беременности, регистрируется до 20 нед беременности и сохраняется более 6–12 нед после родов. При хронической АГ во II триместре АД снижается до нормы в 40% случаев, а в III триместре АД повышается вновь.

Медикаментозное лечение рекомендуют начинать при уровне АД $\geq 160/110$ мм рт.ст., а при АД $\geq 170/110$ мм рт.ст. требуется неотложная госпитализация (ESH/ESC; ACOG). В случаях сочетания гестационной и хронической АГ с повреждением органов или симптомами медикаментозное лечение начинают при АД $>140/90$ мм рт.ст.

В рандомизированном исследовании показано, что менее жесткий контроль материнского АД у беременных с хронической и гестационной АГ (целевое АДд 100 мм рт.ст. по сравнению с 85 мм рт.ст.) не приводит к повышению риска потери беременности и необходимости активного неонатального лечения (CHIPS).

Сдержанность в отношении антигипертензивной терапии при невысоком АД поддерживается результатами метаанализа 63 исследований, показавшего отсутствие существенного влияния на риски преэкламп-

сии, смерти плода или новорожденного, недоношенности, преждевременных родов (Cochrane Reviews).

Возможный эффект: нифедипин, пропранолол.

Нифедипин используется при угрозе преждевременных родов и превосходит β -миметики по увеличению сроков беременности, неблагоприятному влиянию на плод и риска для матери (APOSTEL III; Cochrane Reviews). Следует учитывать, что препараты магния значительно усиливают эффект антагонистов кальция.

Для стимуляции родовой деятельности можно использовать пропранолол дополнительно к окситоцину (Pergialiotis V. et al., 2016).

Нейтральный эффект: верапамил, β -блокаторы (метопролол, лабеталол[®]), диуретики, метилдопа.

Среди антигипертензивных средств, применяемых во время беременности, метилдопа остается наиболее изученным в отношении безопасности. Препарат обычно назначается в более высокой дозе (0,5–4 г/сут в 3–4 приема) в связи с увеличенной активностью печени. В то же время β -блокаторы лучше предупреждают выраженную АГ, чем метилдопа (Cochrane Reviews). Возможно использование и другого препарата этой группы — клонидина.

Метопролол и лабеталол давно и широко используются при беременности. Предпочтительнее назначать селективные β -блокаторы с минимальным влиянием на сократимость матки.

Метаанализ 11 рандомизированных исследований, включивших более 7000 беременных женщин, продемонстрировал эффективность тиазидовых диуретиков для уменьшения отеков и АД без повышения рисков для плода (Collins R. et al., 1985). Диуретики могут быть нежелательны в ситуациях сниженного уретроплацентарного кровообращения, например в случаях преэклампсии или задержки внутриматочного развития.

Нежелательный эффект: антагонисты кальция (амлодипин, дилтиазем, исрадипин, фелодипин), доксазозин, β -блокаторы (атенолол, бисопролол, карведилол, небиволол), клонидин.

Меньше изучены при беременности доксазозин, некоторые антагонисты кальция (амлодипин, дилтиазем, исрадипин, фелодипин), клонидин и β -блокаторы (бисопролол, карведилол, небиволол). Опасение задержки развития плода при длительном применении атенолола в поздние сроки беременности недостаточно обосновано (метаанализ: Webster L. et al., 2017; Bateman V. et al., 2018).

Дигиропиридиновые антагонисты кальция могут вызвать отеки голеней.

Негативный эффект: алискирен, БРА, иАПФ, резерпин.

При использовании иАПФ, БРА, алискирена во II–III триместре беременности возможны серьезные осложнения: олигогидроамнион, задержка развития плода, дефекты развития черепа, гипоплазия лег-

ких, неонатальная дисфункция почек, фетальный антигипертензивный синдром. Но в I триместре, по данным метаанализа и ряда крупных исследований, прием иАПФ и БРА не повышал риска врожденных дефектов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (Walfisch A. et al., 2011; Li D. et al., 2011; Caton A. et al., 2009).

Резерпин, проникая через плаценту, вызывает угнетение центральной нервной системы (нейролептический эффект) и усиливает секрецию слизистых желез дыхательного тракта плода, что повышает опасность асфиксии плода.

Ведение беременности и родов

По данным метаанализа исследований, АСК в малых дозах (60–75 мг/сут) снижает на 24% (абсолютно 2–5%) риск развития преэклампсии, на 14% (абсолютно 2–4%) — риск преждевременных родов, на 20% (абсолютно 1–5%) — задержку внутриутробного развития плода, не увеличивая риска геморрагических осложнений (Henderson J. et al., 2014).

При АГ нежелательно использовать для стимуляции родовой деятельности окситоцин, так как он повышает АД.

Обычно при хронической АГ необходимости в срочном родоразрешении нет. При высоком АД показано выключение потужного периода. Беременность противопоказана при неконтролируемой выраженной АГ высокого риска.

Лактация

Все антигипертензивные средства проникают в молоко в той или иной степени, что требует весьма осторожного их использования. В настоящее время нет серьезных клинических исследований влияния медикаментозных средств на сердечно-сосудистую систему плода. При легкой АГ можно воздержаться от медикаментов во время грудного вскармливания, используют немедикаментозные методы. Применение даже минимальных доз одного антигипертензивного препарата требует тщательного наблюдения за новорожденным. Если для снижения АД требуется более одного препарата, лучше отказаться от грудного кормления.

Нейтральный эффект: α_2 -агонисты (клонидин, метилдопа), антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, нифедипин), β -блокаторы (пропранолол, лабеталол, метопролол), иАПФ.

Метилдопа минимально проникает в молоко и способна увеличить секрецию молока. Существуют противоречивые оценки концентрации пропранолола и нифедипина в грудном молоке.

Изученные иАПФ (каптоприл, эналаприл) могут использоваться при лактации (BNF). В то же время новорожденные чувствительны

к действию иАПФ, что делает применение этих препаратов в первый месяц жизни ребенка нежелательным.

Нежелательный эффект: алискирен, амлодипин, БРА, β -блокаторы (атенолол, бисопролол, надолол), диуретики.

Атенолол и надолол являются пролонгированными препаратами, умеренно экскретируются в молоко и поэтому могут вызвать гипотензию, брадикардию и тахипноэ у ребенка.

БРА, бисопролол, амлодипин и алискирен недостаточно исследованы. Диуретики могут уменьшить объем молока и подавить лактацию.

Негативный эффект: резерпин.

Резерпин усиливает секрецию слизистых желез дыхательного тракта, и это может нарушить процесс кормления ребенка.

Выбор препаратов при лактации

При выборе медикаментозных препаратов для матери, кормящей ребенка, важно учитывать проникновение препарата в молоко и риск для ребенка (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Проникновение препаратов в молоко матери (UKDILAS; LACTMED)

Группа	Препарат	Процент дозы матери	Применение
β-Блокаторы	Атенолол	5,7–19,2	Нежелательно
	Бетаксоллол	Низкий уровень	Безопасно
	Лабеталол	Низкий уровень	Безопасно
	Метопролол	1,7–3,3	Возможно
	Надолол	5,1	Возможно
	Пропранолол	0,2–0,9	Безопасно
иАПФ	Каптоприл	0,014	Безопасно
	Эналаприл	<0,1	Безопасно
Антагонисты кальция	Верапамил	0,14–0,84	Безопасно
	Дилтиазем	0,9	Безопасно
	Нифедипин	Низкий уровень	Безопасно
	Амлодипин	3,1–7,3	Возможно
Другие препараты	Метилдопа	Низкий уровень	Безопасно

Примечание. <1% — безопасно; <10% — возможно; ≥10% — нежелательно.

Особую осторожность следует соблюдать в случае преждевременно рожденного ребенка или имеющего какие-либо нарушения здоровья, а также в первые недели жизни новорожденного.

Для снижения потенциального негативного эффекта препаратов на ребенка рекомендуют выбирать препараты с наименьшим периодом полужизни, наиболее высокой связываемостью с белками, наименьшей жирорастворимостью. Медикаменты для однократного применения назначают перед наибольшим интервалом для сна ребенка, а при нескольких приемах препарата рекомендуется кормить перед очередным приемом лекарственного средства.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Сочетание повышенного АД и хронической бронхиальной обструкции встречается в 17–20% случаев АГ, что связано с высокой распространенностью астмы и ХОБЛ.

Ограничение приема натрия у пациентов с астмой не повлияло на реактивность бронхов в ответ на метахолин, функцию дыхания, суточную вариативность пиковой скорости на выдохе, симптомы астмы, ежедневный прием бронходилататоров.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, антагонисты кальция, БРА, диуретики, моксонидин.

Антагонисты кальция обладают слабым бронходилатирующим действием, немного снижают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, уменьшают давление в легочной артерии. Отмечают эффект этих препаратов при астме физического усилия.

Метилдопа может вызвать заложенность носа, неприятную при сопоставляющем рините.

Диуретики (исключая индапамид) могут усилить гипокалиемию, появляющуюся при употреблении глюкокортикоидов и β_2 -агонистов, увеличить гематокрит и метаболический алкалоз, снизить секрецию в бронхах.

Нежелательный эффект: α_2 -агонисты, β_1 -блокаторы, β - α -блокаторы, резерпин, иАПФ.

иАПФ в первые месяцы лечения в 5–10% случаев вызывают сухой кашель, развивающийся чаще ночью и иногда облегчающийся сидя. Отметим, что частота лекарственного кашля у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ не повышается. Этот кашель не связан с бронхоспазмом, но способен спровоцировать приступ бронхиальной астмы. Замена иАПФ другим препаратом этой же группы устраняет кашель в единичных случаях. В ряде случаев у пациентов может быть аллергия на сульфгидрильную группу некоторых иАПФ (каптоприл, зофеноприл).

У пациентов с аллергическими заболеваниями повышен риск ангионевротического отека, вызванного иАПФ.

Лабеталол и карведилол обладают преимущественно β -блокирующими свойствами (соотношение β - и α -блокирующей активности 3:1), но обычно не ухудшают функцию легких. Эти медикаменты не должны быть препаратами первого выбора.

β -Блокаторы могут усилить аллергические реакции в ответ на специфическую иммунотерапию или даже кожные тесты с аллергенами.

Агонисты центральных α_2 -рецепторов снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличивают парасимпатический тонус, а также способны потенцировать гистамин-индуцированный бронхоспазм.

Резерпин обладает парасимпатомиметической активностью и может вызвать бронхоспазм, а также заложенность носа.

Негативный эффект: β -блокаторы неселективные.

Неселективные β -блокаторы усиливают бронхиальную обструкцию, а также препятствуют бронходилатирующему действию β_2 -агонистов. В случае лекарственного бронхоспазма предпочтительнее теofilлин или холинолитики.

ГЛАУКОМА

Повышение внутриглазного давления относится к наиболее распространенному заболеванию глаз, которое может привести к снижению зрения, вплоть до слепоты.

Выделяют открытоугольную глаукому, связанную с нарушением дренажной системы глаза, и закрытоугольную, при которой происходит блокада угла передней камеры глаза корнем радужной оболочки.

Длительные и частые ночные эпизоды гипотензии, обусловленные избыточной антигипертензивной терапией, связаны с прогрессированием глаукомы с нормальным внутриглазным давлением и ухудшением зрения (De Moraes С., 2013).

Возможный эффект: β -блокаторы, клонидин.

Клонидин и β -блокаторы снижают продукцию внутриглазной жидкости, улучшают увеосклеральный отток и используются для уменьшения внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме, обычно в виде глазных капель. Однако и при пероральном приеме эти препараты способны проникать в ткани глаза и оказывать лечебное действие.

Нейтральный эффект: α_1 -блокаторы, антагонисты кальция, β - α -блокаторы, БРА, диуретики, иАПФ.

Диуретики мало влияют на внутриглазное давление. Ацетазоламид уменьшает секрецию внутриглазной жидкости и может использоваться при открытоугольной глаукоме, хотя препарат не обладает антигипертензивным эффектом.

Комбинированная терапия

Следует учитывать, что β -блокаторы (тимолол, бетаксолол) в глазных каплях, применяемые при лечении глаукомы, хорошо всасываются через слизистую носа и желудочно-кишечного тракта, немного снижают АДс (5–6 мм рт.ст.) и могут усилить побочные эффекты пероральных β -блокаторов, антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем).

Для лечения глаукомы используется α_2 -агонист бримонидин, который немного снижает АДс (5–7 мм рт.ст.), иногда вызывает ортостатическую гипотензию (Nordlund J. et al., 1995).

ПОЖИЛОЙ И СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Среди людей старше 60 лет АГ встречается в 60–90% случаев. Доминирует первичная АГ, но если заболевание появилось после 60 лет, то возрастает доля атеросклеротической реноваскулярной гипертензии и первичного альдостеронизма. Следует отметить феномен «псевдогипертензии» у пожилых, обусловленный повышением жесткости сосудов.

У пожилых АДс является лучшим предиктором осложнений (ИБС, инсульт, ТПН, общая смертность), чем АДд (MRFIT).

Существуют доказательства, что у лиц преклонного возраста снижение АДс <140–150/90 мм рт. ст. уменьшает смертность, частоту ССЗ и инсультов (Weiss J. et al., 2017; INVEST, SPRINT, HYVET). Поэтому рекомендуют пациентам старше 60 лет снижать АДс до уровня 130–139/<80, если такой уровень АД не ухудшает самочувствия.

Интенсивное снижение среднесуточного АДс до 130 мм рт. ст. привело к уменьшению повреждения мозга (на 40% гиперинтенсивных изменений белого вещества по данным магнитно-резонансной томографии), однако не улучшило мобильность и познавательные функции пациентов 75 лет и старше в рандомизированном исследовании INFINITY.

В настоящее время отсутствуют надежные данные, что оптимальная антигипертензивная терапия предупреждает развитие деменции у пациентов без предшествующих цереброваскулярных заболеваний (Cochrane Reviews; SPRINT MIND).

Лечение пожилых нужно проводить с осторожностью, очень медленно титруя препараты, поскольку повышается риск ортостатической гипотензии, нарушений мышления и эмоциональной сферы, а также

часто имеются другие заболевания. У пациентов при АДс ≤ 128 мм рт.ст. в течение дня когнитивные нарушения могут прогрессировать существенно быстрее, чем при более высоком уровне АДс (PARTAGE). При избыточном снижении АД у пожилых могут развиваться латентные и симптомные ССЗ, вплоть до инсульта и ИМ.

Начальные дозы препаратов составляют половину дозы, рекомендованной для более молодых пациентов.

Существуют доказательства, что у лиц преклонного возраста снижение АДс $< 140-150/90$ мм рт. ст. уменьшает смертность, частоту ССЗ и инсультов (Weiss J. et al., 2017; INVEST; SPRINT). Поэтому эксперты ESC рекомендуют пациентам старше 60 лет снижать АДс до уровня $130-139/<80$, если такой уровень АД не ухудшает самочувствия.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Умеренная АГ не является независимым фактором риска периперационных сердечно-сосудистых событий. В то же время АГ предрасполагает к развитию ИБС, которая должна быть выявлена до операции.

Перед операцией необходимо добиться стойкого снижения АД, избегая развития ортостатической гипотензии. Операцию можно выполнять, если АДд < 110 мм рт.ст. Рекомендуется подобрать антигипертензивный препарат для внутривенного контроля АД в периперационном периоде. Последний прием пероральных препаратов обычно осуществляют утром в день операции.

Нейтральный эффект: β -блокаторы, карведилол.

Повышение АД во время операции вызывается операционным стрессом, сопровождающимся выраженной гиперкатехоламинемией, что способствует выбору β -блокаторов. β -Блокаторы и карведилол снижают риск наджелудочковых (включая ФП) и желудочковых аритмий при операциях на сердце (Cochrane Reviews; Thein P. et al., 2018; Wang H. et al., 2014).

При несердечных операциях снижение риска ИМ, ишемии миокарда и наджелудочковых аритмий при лечении β -блокаторами перекрывается возможным повышением риска инсульта и общей смертности (Cochrane Reviews; Jørgensen M. et al., 2015).

Нежелательный эффект: антагонисты кальция, БРА, диуретики, иАПФ.

У пациентов с АГ чаще встречается интраоперационная гипотензия, которая ассоциируется с повышенным риском периперационных сердечных и почечных осложнений. Во время приема иАПФ или БРА

возрастает частота периоперационных гипотензивных реакций. Отказ от иАПФ и БРА за 24 ч до несердечной операции снижает частоту инсульта, повреждения миокарда и смертность (VISION).

Диуретики могут вызвать гиповолемию, поэтому лучше эти препараты заменить заранее и перед операцией провести ортостатическую пробу. В двух исследованиях отмечено повышение риска хирургических кровотечений при использовании антагонистов кальция.

Послеоперационный период

После операции у 25% пациентов с АГ и у 5% пациентов с нормальным АД наблюдается повышение АДс >210 мм рт.ст. или на 50 мм рт.ст. и более. Повышенное АД может привести к кровотечению, усилению ишемии миокарда и СН. Основную роль в повышении АД играет симпатoadреналовая реакция. Среди других причин отмечают боль, гипоксию, избыточное введение жидкости, недостаточный уровень анестезии, растяжение желудка, прием НПВП.

В связи с активизацией симпатoadреналовой системы препаратом выбора считают β -блокаторы.

Для профилактики и лечения подъема АД требуются эффективная анестезия (эпидуральная) и хорошая оксигенация. Нужно также учитывать возможность выраженной артериальной гипотензии после устранения боли при назначении интенсивной антигипертензивной терапии.

Диуретики не показаны в первые 24–48 ч после операции ввиду риска гиповолемии в период перераспределения крови. Выраженное снижение АД может наблюдаться при введении венозных вазодилаторов (нитроглицерин, натрия нитропруссид).

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Частота АГ и ХОБЛ прогрессивной возрастают с увеличением возраста. У пациентов с ХОБЛ в 38% случаев выявляют АГ (Crisafulli E. et al., 2008).

В настоящее время нет убедительных доказательств для выделения пульмоногенной АГ. Вместе с тем нередко усиление бронхиальной обструкции приводит к повышению АД, вплоть до развития гипертонических кризов.

В исследовании SUMMIT у пациентов с гипертонией и ХОБЛ выявлено повышение смертности за рамками диапазона АД 120–139/80–89 мм рт.ст.

У пациентов со стойким снижением проходимости дыхательных путей опасность лекарственной обструкции бронхов менее значима, чем при лабильных формах обструкции. Опасения бронхообструк-

тивных эффектов β -блокаторов у пациентов с ХОБЛ оказались преувеличенными. С целью уменьшения бронхообструктивных реакций стремятся к назначению селективных β_1 -блокаторов, которые при длительном лечении ХОБЛ мало влияют на ОФВ₁ (Salpeter S. et al., 2011). Более того, прием β -блокаторов может снизить частоту респираторных обострений и даже смертность у пациентов с ХОБЛ (Farland M. et al., 2013; Short P. et al., 2011).

При ХОБЛ неравномерность вентиляции и перфузии может частично компенсироваться гипоксической вазоконстрикцией легочных сосудов. В этом случае антагонисты кальция, уменьшая тонус сосудов, могут ухудшить газообмен.

У пациентов с АГ и ХОБЛ без СН в анамнезе комбинированная антигипертензивная терапия, включающая диуретики, снижает почти в 2 раза риск госпитализаций по поводу СН (Herrin M. et al., 2013).