

# Артериальная гипертензия в возрастном аспекте: на что обратить внимание?

21-23 сентября в г. Киеве состоялся XII Национальный конгресс кардиологов Украины. Подходы к лечению артериальной гипертензии (АГ) и ее возрастные аспекты оказались в центре внимания участников одного из заседаний, посвященного особенностям ведения пожилых пациентов.

У больных АГ пожилого и старческого возраста особое внимание следует обращать на возрастающую опасность возникновения побочных реакций, вызванных конкурентным взаимодействием лекарственных средств. С одной стороны, установлено, что падение активности микросомальных ферментов, связанное с возрастом, повышает риск проявления лекарственной гепатотоксичности (ЛГ), с другой — пациенты с АГ старших возрастных групп с сочетанной хронической патологией в большинстве случаев нуждаются в назначении комбинированного антигипертензивного лечения. **Заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадиевич Березняков** сделал акцент на важности правильного подбора компонентов антигипертензивной терапии как одного из путей решения данной проблемы.

— Накопленные данные в отношении фармакологических свойств различных лекарственных средств, их взаимодействия, а также наличия положительных и отрицательных эффектов позволяют разделить побочные эффекты медикаментозной терапии на предсказуемые и непредсказуемые. Предсказуемые, в свою очередь, делятся на хорошо изученные и возможные (предполагаемые на основании непроверенных или противоречивых данных). К непредсказуемым побочным явлениям относятся, например, гепатотоксические эффекты препаратов, разрешенных к применению, которые, к сожалению, периодически наблюдаются в клинической практике.

В одном из немногих исследований, посвященных ЛГ, удалось установить, что ее распространенность составляет 14 случаев на 100 тыс. человек. В 12% из них потребовалась госпитализация, в 6% констатировали летальный исход (С. Sgro et al., 2002).

Дифференцировать ЛГ от поврежденной печени другой этиологии довольно сложно, тем более если речь идет о лицах пожилого и старческого возраста, которые могут иметь несколько хронических заболеваний. Реализация плана действий, разработанного с целью решения этой клинической задачи, может стать весьма трудоемким и дорогостоящим процессом. Так, для того чтобы отличить ЛГ от патологии желчных путей, не всегда достаточно проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости: иногда требуется проведение более дорогостоящих методов обследования — компьютерной томографии или холангиопанкреатографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Дифференцированная диагностика ЛГ и основных аутоиммунных заболеваний, протекающих с повреждением печени, требует выполнения ряда лабораторных тестов, позволяющих установить наличие антиядерных антител, антител к гладкой мускулатуре. Кроме того, в ряде случаев сложно отличить ЛГ от вирусного гепатита, алкогольного токсического поражения печени, поражений, связанных с гемодинамическими нарушениями

(гипотензией, шоком, хронической сердечной недостаточностью, окклюзией сосудов). Особые трудности связаны с выявлением генетических метаболических нарушений.

В связи с этим особую значимость приобретает тщательный сбор анамнеза пациента, анализ симптомов и их связи с проводимым лечением. В случае, если такая связь установлена, следует немедленно отменить препарат, вызвавший ЛГ, и провести дезинтоксикационные мероприятия. Прибегнуть к введению специфического антидота можно только в исключительных ситуациях, когда о существовании такого вещества известно и оно доступно к применению. В частности, антидотом при передозировке парацетамола является N-ацетилцистеин.

Алгоритм диагностики ЛГ представлен на рисунке 1.

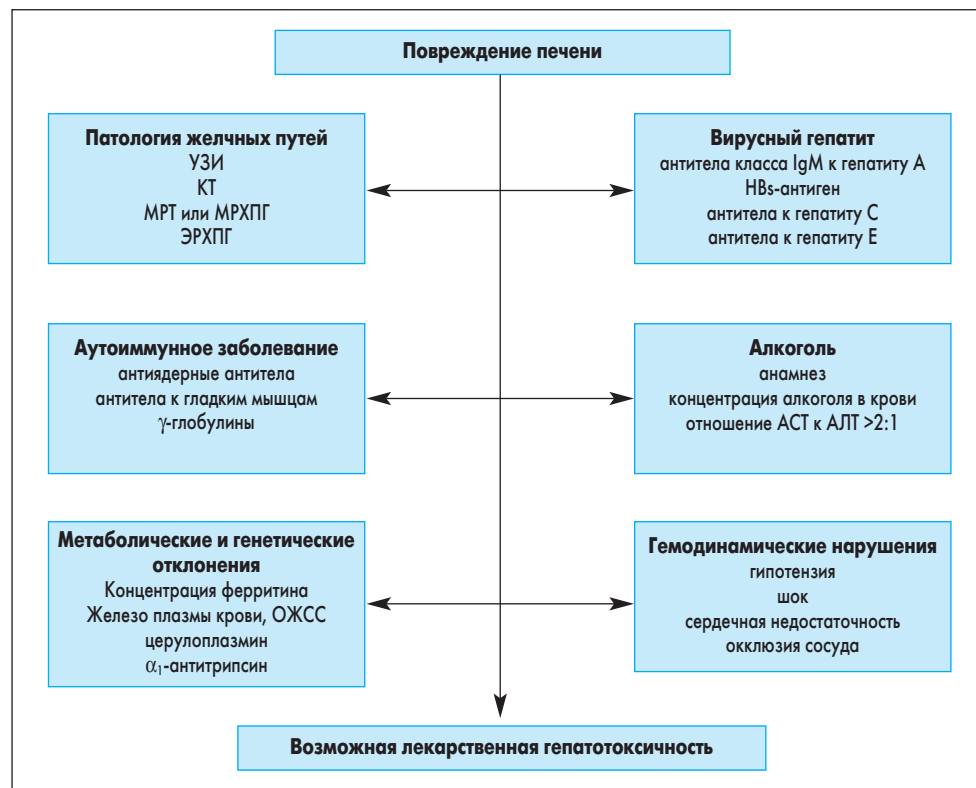


Рис. 1. Диагностика ЛГ

Однако предотвратить проявление побочных эффектов лекарственных средств всегда проще, чем бороться с их последствиями, и определенные возможности для этого имеются. Так, крайне важным является выявление предвестников лекарственного поражения печени в ходе длительного приема препарата. Таким предвестником является, например, появление ранее не наблюдавшегося нарушения вкусового восприятия.

Среди антигипертензивных препаратов, прием которых может сопровождаться данным побочным эффектом, следует назвать каптоприл, который чаще других ингибиторов АПФ (ИАПФ) вызывает дисгевзию, при этом солоноватый или сладковатый привкус сменяется металлическим вкусом и горечью на языке. Еще более эффективным способом предотвращения лекарственных поражений печени является продуманное назначение препаратов с учетом особенностей их фармакокинетики и возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Так, многие антигипертензивные препараты метаболизируются в печени при

участии изоферментов цитохрома Р450 (СYP), в связи с чем возникает вопрос о лекарственных взаимодействиях, в которых они будут участвовать на этапе биотрансформации. В связи с этим пациенты с нарушениями функции печени нуждаются в тщательном подборе дозы препаратов, являющихся пролекарствами или которые заменяют их на препараты, в минимальной степени подвергающиеся метаболизму в печени.

Следует отметить, что многие ИАПФ, широко применяемые сегодня в клинической практике, являются пролекарствами, трансформирующимися в печени в активную форму, в связи с чем они противопоказаны пациентам с печеночной недостаточностью. У пациентов старших возрастных групп начинать прием таких ИАПФ следует с минимальных терапевтических доз, что ставит



И.Г. Березняков

реализации взаимодополняющих эффектов лекарственных средств разных классов. Назначение препаратов в фиксированных комбинациях позволяет не только улучшить их переносимость, но и повысить эффективность и, следовательно, добиться формирования стойкой приверженности пациентов к проводимому лечению. Убедительным аргументом в пользу комбинированного применения антигипертензивных препаратов являются результаты метаанализа девяти рандомизированных контролируемых исследований, продемонстрировавших, что приверженность к лечению повышается на 26% при назначении этих средств в фиксированной комбинации (S. Bangalore et al., 2007).

Наиболее предпочтительными комбинациями антигипертензивных препаратов международные эксперты назвали комбинации диуретика с ИАПФ или сартаном, антагониста кальция (АК) с ИАПФ или сартаном. Приемлемым в определенных ситуациях считается одновременный прием диуретика и β-блокатора, малоэффективным — сочетание ИАПФ и сартана. При этом в американских руководствах указывается на целесообразность начала антигипертензивной терапии с тиазидного диуретика как в моно-, так и в комбинированной терапии.

Тиазидные диуретики являются важным и во многих случаях незаменимым компонентом комбинированной антигипертензивной терапии. Отказ от назначения этих препаратов необходимо четко обосновывать, руководствуясь исключительно данными доказательной медицины, а не отрывочными сведениями, нуждающимися в тщательной проверке.

Большинство нежелательных эффектов, характерных для тиазидных диуретиков, поддаются коррекции с помощью подбора доз, назначения сопроводительной терапии и правильного подбора второго компонента для комбинированного лечения. Например, такой побочный эффект диуретиков, как гипокалиемия, устраняется путем их сочетанного применения с ИАПФ (А.Н. Gradman et al., 2010).

Неподтвержденные сведения, в частности сообщения о влиянии тиазидных диуретиков на появление новых случаев рака молочной железы, не могут служить веским аргументом в ходе оценки соотношения польза-риск при их назначении. Необходимо отметить, что существование тесной связи между использованием тиазидных диуретиков и увеличением риска рака молочной железы на сегодняшний день окончательно не подтверждено. Более того, P.F. Coogan et al. (2009) на основании результатов 3 из 5 проведенных крупных эпидемиологических исследований

делают вывод об отсутствии такой связи (рис. 2).

Говоря о неблагоприятных метаболических эффектах диуретиков, следует помнить, что данная группа препаратов крайне разнородна в этом отношении, кроме того, наиболее нежелательной является их комбинация с  $\beta$ -блокаторами у пациентов с высоким риском сахарного диабета (СД) 2 типа, тогда как сочетание с антигипертензивными препаратами других групп является вполне приемлемым. В этом аспекте интересны результаты субанализа исследования ALLHAT, по данным которого частота новых случаев СД в подгруппе пациентов, принимавших диуретик хлорталидон, была несколько выше, чем в группах, где пациенты принимали ингибитор ИАПФ лизиноприл или АК. Однако, как отметили сами исследователи, не стоит отождествлять понятия «диуретик-индуцированных» и «диуретикассоциированных» эффектов, ведь негативного влияния на уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, частоту возникновения сосудистых событий, с которыми тесно коррелирует как СД, так и уровень гипергликемии  $>10$  мг/дл, среди участников, принимавших хлорталидон, обнаружено не было. В связи с этим вопрос о способности тиазидов индуцировать развитие СД является, на мой взгляд, дискуссионным. Кроме того, согласно результатам исследования ALLHAT, при лечении АГ  $\beta$ -блокатором доксазозином в сравнении с хлорталидоном риск развития сердечно-сосудистых осложнений оказался выше на 25%, а риск развития ХСН – на 100%.

Безусловно, подбор оптимальных сочетаний антигипертензивных препаратов у определенных категорий пациентов, в частности относящихся к старшей возрастной категории, сопряжен с определенными трудностями. Однако на современном этапе мы располагаем возможностями для назначения эффективных и безопасных комбинаций, позволяющих максимально снизить риск развития у таких больных гепатотоксических и других неблагоприятных эффектов. Фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлортиазида Ко-Диротон («Гедеон-Рихтер») можно считать правильным выбором для комбинированного лечения АГ. Помимо усиления антигипертензивного эффекта и возможности снижения доз обоих компонентов, сочетание этих препаратов обеспечивает поддержание уровня калия в крови в пределах референтных значений и сводит к минимуму риск развития гепатотоксических реакций благодаря особенностям фармакокинетики (отсутствие этапа биотрансформации в печени у лизиноприла и гидрохлортиазида – на 95% выводится из организма почками).

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- у пациентов старшей возрастной категории следует тщательно дифференцировать гепатотоксические реакции, связанные с применением препаратов, от таковых, обусловленных другими причинами;
- подбор препаратов для проведения антигипертензивной терапии необходимо осуществлять с учетом сопутствующих заболеваний;
- оптимальным способом снижения риска возможных побочных эффектов антигипертензивной терапии при сохранении ее эффективности является назначение фиксированных комбинаций препаратов;
- важными аргументами в пользу назначения фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида являются:
  - воздействие компонентов комбинации на разные механизмы снижения артериального давления;

5989 женщин с раком молочной железы, 5504 женщины – контрольная группа, возраст 22-79 лет

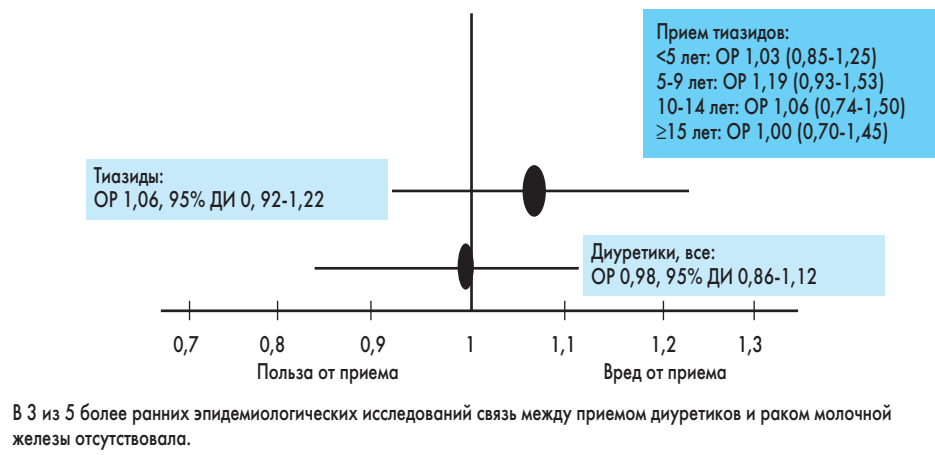


Рис. 2. Использование диуретиков и риск развития рака молочной железы

- возможность усиления антигипертензивного эффекта;
- отсутствие нежелательного взаимодействия компонентов препарата;
- взаимное нивелирование возможных побочных эффектов и повышение безопасности;
- возможность обеспечения надежного длительного контроля артериального давления;
- эффективность и безопасность лечения больных разных возрастных групп.

Таким образом, использование препаратов Диротон и Ко-Диротон в лечении АГ позволяет ощутить все преимущества комбинированной антигипертензивной терапии.

Подготовила Алена Бугаева



# КО-ДИРОТОН®

10 или 20 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида  
по 10 или 30 таблеток в упаковке

ЕДИНСТВЕННАЯ  
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ  
БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕЧЕНЬ

NB! Усиление гипотензивного действия

NB! Снижение частоты побочных эффектов

NB! Удобство приема — 1 раз в день

Р.С. № UA/8634/01/01(02)

## ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА

Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

www.richter.com.ua