

В. И. Маколкин

ФЕНОМЕН "УСКОЛЬЗАНИЯ" ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ММА им. И. М. Сеченова

◆ При лечении гипертонической болезни (ГБ) нередко возникает ситуация, когда антигипертензивный препарат, достаточно хорошо действующий, со временем снижает свою эффективность. Этот феномен "ускользания" обусловлен активизацией прессорных механизмов, не подавленных назначенным препаратом. Для исключения феномена "ускользания" необходимо с самого начала антигипертензивной терапии назначать 2 препарата, действующих на различные прессорные механизмы. С другой стороны, необходимо иметь резервные препараты (или комбинации препаратов), которые следует назначать, не дожидаясь появления феномена "ускользания". Чередование препаратов (или комбинаций) препаратов позволяет надежно контролировать уровень артериального давления. Длительность приема того или иного препарата (комбинации препаратов) всегда индивидуальна и может составлять от нескольких месяцев до года и более.

◆ A situation when an effective antihypertensive drug loses the efficiency with time is rather often observed in the treatment of essential hypertension (EH). This "slipping" phenomenon is due to activation of the pressor mechanisms not suppressed by the drug. In order to rule out the slipping phenomenon, it is necessary to prescribe two drugs affecting different pressor mechanisms from the very beginning of antihypertensive therapy. On the other hand, it is necessary to have reserve drugs or drug combinations, which should be prescribed before manifestation of the slipping phenomenon. Alteration of drugs or drug combinations helps regulate arterial pressure. Duration of treatment with this or that drug (drug combination) is always individual and can range from several months to a year and more.

Как известно, задачи лечения больных гипертонической болезнью (ГБ) следующие:

— максимальное снижение риска развития ряда патологических изменений — мозгового инсульта, острого инфаркта миокарда, хронической сердечной и почечной недостаточности;

— коррекция модифицируемых факторов риска (курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела);

— снижение заболеваемости и смертности;
— повышение качества жизни;
— удлинение продолжительности жизни.

Несомненно, основным путем достижения этих целей является снижение артериального давления (АД) до определенных цифр и длительное поддержание достигнутого результата. Естественно, что лечение ГБ предусматривает также и воздействия на предотвращение поражения ор-

ганов-мишеней (или хотя бы замедление прогрессирования этого поражения) и снижение темпов развития атеросклероза. Из всего сказанного следует, что такое лечение не может быть лишь эпизодом в жизни больного. Более того, оно является по своей сути длительной жизненной программой.

При медикаментозном лечении больных ГБ возникает ряд вопросов, без четкого решения которых результат терапии может быть неудовлетворительным. Дело в том, что практические врачи, лечащие больных ГБ, достаточно часто встречаются с ситуацией, когда первоначально назначенный антигипертензивный препарат, имеющий вполне адекватный ответ, со временем ослабляет свое действие. В литературе имеются достаточно убедительные свидетельства этому. Так, в работе [5] показано, что при проведении монотерапии больным артериальной гипертензией (АГ) препаратами различных классов (дилтиаземом, клонидином, атенололом, гидрохлортиазидом, празозином, каптоприлом) к концу фазы титрования хороший антигипертензивный эффект отмечался в 62—85% случаев (пациенты давали снижение АД в 42% случаев), что вполне согласуется с общеизвестной частотой положительного эффекта. Однако далее выяснилось, что суммарное количество больных, имевших к концу фазы титрования диастолическое давление менее 90 мм рт. ст., а также больных, имевших в конце 1-го года лечения диастолическое давление менее 95 мм рт. ст., составляло уже 41—49%. Иначе говоря, к концу 1-го года антигипертензивный эффект монотерапии снизился в 1,5—2 раза у различных категорий больных. В другой работе [1] указывается, уже на 10—14-й неделе лечения рамиприлом происходит привыкание к препарату и диастолическое АД может повыситься до 102 мм рт. ст.

В таких случаях пациент (а достаточно часто и сам врач) делают весьма категорическое заключение: препарат не действует, что, с одной стороны, дискредитирует саму идею антигипертензивной лекарственной терапии, а с другой — вносит сумятицу в умы как больного, так и врача, колебля представления о необходимости пожизненного приема антигипертензивных препаратов. Каковы же причины разрыва такого явления?

Во-первых, к сожалению, назначая тот или иной антигипертензивный препарат, мы не знаем истинные механизмы повышения АД у конкретного пациента (во всяком случае ведущий механизм). По существу проводится так называемый клинический эксперимент. Здесь уместно вспомнить "мозаичную теорию" I. Page, в которой патогенез болезни сравнивался со сложной мозаикой, с изменяющейся, как в калейдоскопе, многоцветной картиной. I. Page показал тесную взаимосвязь и взаимодействие различных механизмов, составляющих интегральную систему регуляции АД. Можно согласиться с М. С. Кушаковским [2], что эссенциальная гипертензия представляется... "болезнью регуляции" и "болезнью (формой) компенсации" (приспособления). Все сказанное имеет самое тесное отношение и к назначаемой терапии. Учитывая изложенное, необходимо одновременное лекарст-

венное воздействие на различные механизмы повышения АД. В этом плане чрезвычайно привлекательной представляется концепция блокады "нейрогуморальных" механизмов, ответственных за повышение АД. Иное дело, что эта блокада может быть и не столь уж и совершенной. Выражением этого предположения явилось формирование концепции неполной блокады нейрогормональных систем, при этом первоначально это относилось к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), но затем оказалось, что эта концепция касается и симпатико-адреналовой системы (САС) (так через 10—14 нед приема р-адреноблокаторов у 1/3 больных наблюдается известное привыкание). Фундаментальные исследования, касающиеся функционирования РААС, показали, что в организме имеются альтернативные (не АПФ-зависимые) пути образования мощного прессорного фактора — ангиотензина II (АН). В норме около 75% АН образуется не АПФ-зависимым путем при помощи химаз и некоторых других ферментов. В обстоятельной работе [3] этот аспект анализируется применительно к хронической сердечной недостаточности, где указывается, что при кратковременном применении ингибиторов АПФ блокируется АПФ-зависимый путь образования АП (а также блокируется и синтез альдостерона), тогда как при длительном использовании ингибитора АПФ активизируется не АПФ-зависимый путь синтеза АП с восстановлением его действия на сосуды, миокард и пр. Мы полагаем, что эти соображения в полной мере относятся и к лечению больных ГБ с помощью ингибиторов АПФ. С другой стороны,

Необходимо одновременное лекарственное воздействие на различные механизмы повышения АД. В этом плане чрезвычайно привлекательной представляется концепция блокады "нейрогуморальных" механизмов, ответственных за повышение АД.

ингибиторы АПФ (по механизму обратной связи) ведут к гиперренинемии, способствующей увеличению АП, который не АПФ-зависимым путем превращается в АП.

Хотя феномен "ускользания" отмечается и при использовании других антигипертензивных препаратов, весьма эффективных в первые месяцы их применения, нет исследований, позволяющих понять глубинные причины этого явления. Тем не менее некоторые сведения по этому вопросу имеются. Так, диуретики могут вследствие истощения запасов натрия стимулировать ренин-ангиотензивную систему (РАС) с последующим повышением образования АН и увеличением секреции альдостерона. Альдостерон в свою очередь приводит к целой гамме патологических эффектов (задержка жидкости, развитие миокардиального фиброза, появление аритмий, увеличение смертности). Антигипертензивный эффект диуретиков снижается наряду с ухудшением диастолической функции левого желудочка, что ведет к прогрессированию болезни.

Большая проблема существует в отношении монотерапии дигидропиридиновыми антагони-

стами кальция, которые, вызывая периферическую вазодилатацию (и снижая таким образом АД), ведут к активации симпатической нервной системы, одного из нейрогуморальных механизмов повышения АД. Так, в наиболее известном многоцентровом исследовании HOT [4] целевое АД было достигнуто с помощью монотерапии лишь у 24% больных АГ (у остальных 76% — при добавлении 2-го и даже 3-го препарата).

Селективные β_1 -адреноблокаторы, наиболее часто используемые для лечения ГБ, могут вызывать периферическую вазоконстрикцию вследствие повышения симпатического тонуса сосудов (вероятно, это не относится к р-адреноблокаторам с вазодилатирующими свойствами — небивололу и карведилолу, хотя в литературе нет данных о длительности их эффективности).

Естественно, в условиях снижения антигипертензивного действия препарата (ранее достаточно эффективного) врачи поступают самым различным образом:

- увеличивают дозу принимаемого препарата (что может вызвать побочные явления, ранее отсутствовавшие, в результате чего больной да и сам врач могут отказаться от приема данного лекарства);

- заменяют этот препарат на препарат того же класса (или совершенно иного класса);

- добавляют второй препарат из другой группы.

Каковы практические пути преодоления эффекта "ускользания"? Теоретические соображения и практический опыт позволяют сделать следующие рекомендации. Прежде всего, следует поставить под большое сомнение монотерапию и сразу же начинать лечение с назначения двух препаратов. Аргументы в пользу назначения второго антигипертензивного препарата могут быть следующими:

- второй препарат воздействует на прессорные механизмы, не подавленные первым;

- второй препарат позволяет уменьшить дозу первого препарата и предотвратить его побочные действия;

- снижает выраженность неблагоприятных эффектов первого препарата;

- позволяет получить достаточный антигипертензивный эффект с помощью невысоких доз обоих препаратов;

- корректирует неблагоприятные (гипертензивные) эффекты, потенциально могущие развиваться при длительном применении одного препарата.

Нам представляется такой подход вполне целесообразным. Сочетания антигипертензивных препаратов могут быть самыми разнообразными (о чем

см. публикацию в "Российском медицинском журнале", 1998, № 5, с. 47—49). Требования же к сочетанию антигипертензивных препаратов неизменны:

- действие на различные прессорные механизмы;

- аддитивность (синергизм) действия;

- отсутствие усугубления факторов риска (в частности, отсутствие усиления метаболических расстройств);

- благоприятное влияние на органы-мишени;

- отсутствие побочных эффектов доз препаратов, используемых в комбинации;

- возможность сочетания различных доз препаратов;

- удобство приема (1—2 раза в сутки).

Последние положения, вероятно, хорошо понимают и фирмы-производители,

начинающие выпуск комбинированных препаратов с различными фиксированными дозами составляющих веществ. Можно полагать, что конец XX века характеризуется постепенным отказом от монотерапии, постулируемой в 80-х — начале 90-х годов, что было, вероятно, обусловлено появлением весьма эффективных антигипертензивных препаратов, с одной стороны, и отсутствием опыта длительного их применения, с другой.

Другой путь преодоления эффекта "ускользания" — смена препарата (при проведении монотерапии) через 4—6—8 мес после начала приема (даже при сохраняющемся антигипертензивном эффекте) на препарат другого класса. В последующем можно опять вернуться к первоначальному препарату. Иначе говоря, у каждого больного должно быть 2—3 препарата резерва (то же относится и к комбинации препаратов).

Лечение ГБ — не эпизод в жизни больного, и "владение" врачом многообразным арсеналом антигипертензивных препаратов является залогом успеха терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. Опыт использования рамиприла (материалы "круглого стола") // Кардиология. — 1996. - № 4.
2. Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь. — СПб., 1995. - С. 309.
3. Марева В. Ю. // Кардиология. — 1999. — № 12. — С. 4-9.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al. // Lancet. — 1998. - Vol. 351. - P. 1755—1762.
5. Materson B. J., Reda D. J., Cushman W. C. et al. // New Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 914—921.

Следует поставить под большое сомнение монотерапию и сразу же начинать лечение с назначения двух препаратов.