Безопасность антигипертензивных средств в терапии артериальной гипертензии

31 марта в г. Киеве при поддержке компании «Рихтер Гедеон» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы кардиологии в клинике внутренней медицины». Помимо ведущих украинских специалистов, с докладами выступили член Рабочей группы по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов профессор Csaba Farsang (г. Будапешт, Венгрия) и академик А.И. Мартынов (г. Москва, Россия). Особое внимание докладчики уделили анализу причин низкой эффективности терапии артериальной гипертензии (АГ) и обоснованию необходимости применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

И.Г. Березняков

Не остались в стороне и вопросы безопасности антигипертензивной терапии. Своим выступлением **заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков (Украина)** убедил участников конференции в необходимости осознанного выбора антигипертензивных препаратов и их комбинаций с учетом возможных побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий.

– Нежелательное лекарственное явление (НЛЯ) – это неблагоприятная непредсказуемая реакция на лекарство, развивающаяся при использовании его в дозах, которые обычно применяются у людей для профилактики, диагностики и лечения заболевания либо для модификации физиологических функций. По данным J. Lazarou и соавт. (1998), в США клинически значимые НЛЯ возникают примерно у 20% госпитализированных больных и являются четвертой по частоте причиной внутрибольничной смертности. Финансовое бремя НЛЯ в конце 1990-х гг. оценивалось в США более чем в 30 млрд долларов в год.

Проблема НЛЯ достаточно актуальна у больных с АГ. Изменение перфузии почек и печени при повышении артериального давления (АД) приводит к изменению метаболизма и экскреции медикаментов, повышая риск побочных эффектов. Следует учитывать, что скорость метаболизма лекарственных средств зависит также от возрастных изменений функции почек (печени) и сопутствующих заболеваний. Нередко пациенты старшей возрастной группы при наличии сопутствующих заболеваний вынуждены принимать несколько лекарственных препаратов, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий. Например, больному с АГ в соответствии с действующими рекомендациями назначают несколько антигипертензивных препаратов, статины, аспирин.

Значимость побочных эффектов была продемонстрирована в крупном исследовании по достижению целевых уровней АД у больных с АГ, которое было проведено на 4 континентах в 16 странах за исключением стран Западной Европы. В исследование включили пациентов с неэффективно леченной АГ (n=22 887) и больных АГ, ранее не получавших антигипертензивной терапии (n=12 250). Оценку эффективности лечения проводили трижды с интервалом 1 мес. В группе больных, ранее не лечившихся, достичь целевых значений АД не удалось только у 8% пациентов; в группе больных, у которых ранее проведенная терапия оказалась неэффективной, – у 20%. При анализе причин недостаточной эффективности терапии АГ у пациентов, у которых не были достигнуты целевые величины АД, оказалось, что развитию побочных эффектов врачи придавали минимальное значение. Основными причинами врачебной инертности были ожидание максимального действия препарата и достижение отчетливого клинического улучшения (притом что уровень АД приближался к целевому). При этом врачи недостаточно интересовались, как данная терапия воспринимается пациентом (P. Ferrari 2009).

В рамках программы ПИФАГОР в России было проведено фармакоэпидемиологическое исследование по изучению НЛЯ у пациентов с АГ вследствие применения антигипертензивных препаратов в реальной клинической практике. Около 75% больных наряду с антигипертензивной терапией получали сопутствующее лечение. Среднее количество НЛЯ у одного пациента было сопоставимым в группах монотерапии и комбинированного лечения несколькими препаратами (3,3±0,25 и 3,1±0,15 соответственно). В структуре НЛЯ 48% составили побочные реакции, связанные с приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 25% – антагонистов кальция, 17% – β-блокаторов. Столь высокую частоту НЛЯ для ингибиторов АПФ можно объяснить тем, что более 40% больных получали препараты именно этой группы. При этом среднее число НЛЯ у одного пациента, включая класс-специфические (предсказуемые) эффекты, было наименьшим среди пациентов, принимавших ингибиторы АПФ и диуретики. Среди класс-специфических побочных эффектов ингибиторов АПФ, на которые приходилось около 40% в общей структуре НЛЯ, доминировал кашель. Другие класс-специфические эффекты препаратов этой группы (гипотензия, головная боль, кожные аллергические реакции, отек Квинке) встречались в несколько раз реже. В структуре сообщений о побочных эффектах ингибиторов АПФ доминировал эналаприл, несмотря на то что этот препарат не был наиболее часто назначаемым в своем классе.

Побочные эффекты встречаются и при лечении диуретиками. При приеме тиазидных диуретиков могут возникать такие НЛЯ, как гиперлипидемия, инсулинорезистентность, эректильная дисфункция, гиповолемия, гипокалиемия, гипомагниемия (включая случаи жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма), гипонатриемия, гиперурикемия. Однако риск побочных эффектов следует оценивать с учетом пользы от антигипертензивного действия препаратов данного класса.

Для оценки влияния антигипертензивных средств разных классов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных с АГ было проведено крупное исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), включившее более 42 тыс. пациентов с АГ старше 55 лет. В нем сравнивали эффективность лечения антагонистом кальция амлодипином, ингибитором АПФ лизиноприлом, α-адреноблокатором доксазозином и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном. Оказалось, что по влиянию на первичную конечную точку (смерть от ишемической болезни сердца и нефатальный инфаркт миокарда) антагонист кальция и ингибитор АПФ не превосходили диуретик, а исследование в группе α-блокатора было прекращено досрочно из-за негативного влияния на клинически значимые исходы. Более того, диуретик превзошел препараты сравнения по многим аспектам. Например, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в группе хлорталидона развивалась реже по сравнению с группами амлодипина и лизиноприла.

Один из субанализов данного исследования был посвящен изучению количества случаев госпитализации больных, связанных с декомпенсацией ХСН, в зависимости от применяемого препарата. При лечении амлодипином вероятность госпитализации по поводу декомпенсации ХСН возрастала у больных с сохраненной фракцией выброса на 31%, а у лиц со сниженной фракцией выброса – на 26%. Аналогичные показатели в группе доксазозина составили 47 и 39% соответственно, в группе лизиноприла – 26 и 0%.

В некоторых исследования была показана статистически значимая связь между приемом диуретиков и повышением риска рака молочной железы. Однако в последнем исследовании, самом крупном и по количеству больных раком молочной железы (5989 женщин), и по длительности приема диуретиков (до 30 лет), это предположение было опровергнуто (F.F. Coogan et al., 2009).

В настоящее время статины стали неотъемлемой частью лечения большинства больных АГ. Согласно данным одного из метаанализов, который включил более 90 тыс. пациентов, лечение статинами 255 больных в течение 4 лет приводит к возникновению одного дополнительного случая сахарного диабета. В то же время терапия статинами этих же пациентов на протяжении такого же периода времени позволяет предупредить 5-6 случаев нефатального инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца (N. Sattar et al., 2010). Как видно из приведенных данных, польза от вмешательства значительно превышает вред от него.

Нежелательные явления при приеме β-блокаторов включают нарушение липидного и углеводного обмена, эректильную дисфункцию, нарушения со стороны ЦНС (головокружение, слабость, нарушения сна), бронхоспазм, гипотензию, брадикардию.

С приемом дигидропиридинов связано развитие таких побочных эффектов, как отеки нижних конечностей, тахикардия, приливы крови к лицу, головная боль. Терапия верапамилом может сопровождаться запорами, брадикардией.

НЛЯ при приеме ингибиторов АПФ включают сухой кашель (5-35%), ангионевротический отек (при котором следует исключить повторное использование ингибиторов АПФ и сартанов), гиперкалиемию. В настоящее время наиболее безопасными, хотя и не лишенными побочных эффектов, остаются сартаны.

Помимо известных и предсказуемых побочных эффектов, возможно развитие и непредсказуемых, одним из которых является лекарственное поражение печени (лекарственная гепатотоксичность – ЛГ). Под этим термином подразумевают повреждение печени, которое ассоциируется с нарушением ее функции и вызвано воздействием лекарства. По данным C. Sgro и соавт. (2002), распространенность ЛГ во Франции составляет 14 на 100 тыс. жителей в год, причем в 12% случаев больные с ЛГ нуждаются в госпитализации, а в 6% случаев ЛГ завершается летальным исходом. Лечение ЛГ в настоящее время не разработано и ограничивается прекращением приема препарата, вызвавшего данное осложнение. Лишь в немногих ситуациях могут использоваться специфические антидоты, например N-ацетилцистеин при передозировке парацетамола.

! Гепатотоксичность проявляется повышением уровня печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), которые являются индикаторами повреждения печени, а также повышением содержания в плазме крови общего и конъюгированного билирубина (показатели функции печени).

Увеличение концентрации АЛТ в плазме крови в 3 и более раза выше верхней границы нормы, а уровня

общего билирубина – в ≥2 раза свидетельствует о клинически значимых отклонениях печеночных проб.

Выделяют печеночноклеточный, холестатический и смешанный варианты повреждения печени. Печеночноклеточный вариант (сопровождается повышением АЛТ) могут вызывать такие препараты, как парацетамол, лосартан, нестероидные противовоспалительные препараты, статины. К холестатическому повреждению печени, которое проявляется повышением уровня ЩФ и общего билирубина, могут приводить ирбесартан, клопидогрель, амоксициллин/клавуланат. Случаи смешанного варианта повреждения печени (увеличение уровня АЛТ и ЩФ) наблюдались в результате приема верапамила, каптоприла и эналаприла.

Диагностика ЛГ является достаточно сложной задачей и проводится путем исключения возможных причин поражения печени: патологии желчных ходов (УЗИ печени, КТ, МРТ, магнитно-резонансная и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография), вирусных гепатитов (антитела класса IgM к HAV, HCV, HEV, HBsAg), аутоиммунного заболевания (антиядерные антитела, антитела к гладким мышцам, γ-глобулины), алкогольного поражения печени (анамнез, концентрация алкоголя в крови, отношение АСТ:АЛТ > 2:1), метаболических и генетических отклонений (концентрация ферритина, железо плазмы крови, общая железосвязывающая способность сыворотки, церулоплазмин, α_1-антитрипсин), гемодинамических нарушений (гипотензия, шок, сердечная недостаточность, окклюзия сосуда).

Однако и после исключения возможных причин поражения печени диагностировать ЛГ непросто. Как правило, возникновению повреждения печени предшествует прием лекарственного препарата. В то же время длительность латентного периода от приема препарата до развития ЛГ очень вариабельна (от нескольких дней до нескольких месяцев), поэтому связать поражение печени с приемом лекарства не всегда удается. Обычно после прекращения приема препарата, предположительно вызвавшего поражение печени, наступает улучшение. Однако у некоторых пациентов повреждение печени может усугубляться в течение первых дней или недель. У таких больных снижение уровня печеночных ферментов может свидетельствовать не об улучшении, а об угрожающей печеночной недостаточности, особенно на фоне ухудшения функции печени. При повторном контакте с препаратом, ранее вызвавшим лекарственное поражение печени, гепатотоксичность развивается быстрее, а ее течение более тяжелое. В то же время при развитии адаптивной толерантности ухудшение при повторном контакте с препаратом не наступает.

Прием лекарственного препарата может приводить к нарушению вкусовых ощущений: агевзии (отсутствию одного и более основных вкусовых ощущений), парагевзии (ощущению отталкивающего или испорченного вкуса пищи вместо нормального), дисгевзии (искажению или ошибочному описанию вкуса во время еды). Кроме того, больные могут ощущать избыточную сладость, горечь, металлический привкус во рту. Врачи редко обращают внимание на изменение вкусовых ощущений, хотя это может иметь для пациента большое значение. Например, если больной с АГ не ощущает вкуса соли, он не будет придерживаться рекомендаций по ограничению ее потребления, что усугубит течение заболевания. Если пища неприятна на вкус и на запах, пациент будет отказываться от ее приема, что чревато развитием кахексии. Кроме того, отсутствие удовольствия от приема пищи негативно сказывается на качестве жизни пациента. Среди медикаментов, способных вызывать изменения вкусовых ощущений, представлены все классы антигипертензивных препаратов.

Из ингибиторов АПФ чаще всего вызывает дисгевзию каптоприл (от ощущения солоноватого/сладковатого до металлического привкуса и горечи на языке), химическая структура которого включает сульфгидрильную группу. Одни исследователи связывают эту особенность препарата с увеличением местной концентрации брадикинина, другие – с индукцией дефицита цинка или меди. Помимо нарушения вкусовых ощущений, каптоприл характеризуется и другими недостатками. Если пациент с железодефицитной анемией получает препараты железа, ему противопоказан каптоприл либо каптоприлсодержащий препарат (средства, содержащие сульфгидрильную группу, несовместимы с препаратами железа). Каптоприл не обеспечивает стойкого антигипертензивного действия в течение суток и по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам не соответствует современным требованиям для лечения пациентов с АГ. Вопреки перечисленным недостаткам, комбинация каптоприла с гидрохлортиазидом остается наиболее популярной в нашей стране. В то же время каптоприл является, наверное, единственным пероральным ингибитором АПФ, который эффективен при купировании гипертензивных кризов, но на этом показания к его применению следует ограничить.

! В настоящее время в терапии АГ все чаще используют комбинированные антигипертензивные препараты. Действительно, комбинированная терапия повышает эффективность, переносимость и приверженность к лечению.

Остановимся более подробно на вопросах переносимости. Применение дигидропиридиновых антагонистов кальция может привести к развитию отеков нижних конечностей. В таком случае добавление ингибиторов АПФ благодаря расширению артериол и венул приведет к снижению интракапиллярного давления, что уменьшит отечность тканей.

Тиазидные диуретики способны вызывать гипокалиемию, устранить которую позволяет добавление ингибиторов АПФ. Примером такой комбинации является препарат Ко-Диротон, содержащий лизиноприл и гидрохлортиазид.

В настоящее время существует достаточно большая доказательная база о преимуществах фиксированных комбинаций по сравнению с отдельным приемом препаратов, входящих в состав соответствующих комбинаций. Согласно данным одного из метаанализов, приверженность к лечению при использовании фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в одной таблетке увеличивается на 26% (S. Bangalore et al., 2007).

В 2010 г. Американское общество по изучению гипертензии из всех возможных комбинаций антигипертензивных препаратов рекомендовало 4 предпочтительные: ингибитор АПФ или сартан в сочетании с диуретиком либо антагонистом кальция. Однако не всем известно, насколько эффективны диуретики в качестве препаратов второй линии.

По данным Кокрановского сотрудничества, диуретики как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами являются высокоэффективными лекарственными средствами. Следует уточнить, что в 49 из проанализированных 53 двойных слепых РКИ изучался гидрохлортиазид. Оказалось, что добавление диуретика к антигипертензивному препарату приводит к снижению АД на 6/3 мм рт. ст. в случае его назначения 1 р/сут и на 8/4 мм рт. ст. – при назначении 2 р/сут. Антигипертензивный эффект диуретика не зависел от класса лекарственного средства, используемого в качестве препарата первой линии, и был сопоставим с таковым при применении диуретика в качестве монотерапии (J.N. Chen, B.S. Heran et al., 2009).

Не следует забывать, что, помимо побочных эффектов, существуют и лекарственные взаимодействия – фармакокинетические (изменение доставки лекарства к месту действия) и фармакодинамические (изменение эффекта лекарства в месте действия). При прогнозировании фармакокинетических взаимодействий учитываются 4 обстоятельства: всасывание препарата (на которое влияют прием пищи, антацидов, прокинетиков и др.), распределение (в том числе связывание с белками, поскольку активным является вещество, не связанное с белками), метаболизм и элиминация.

Метаболизм препаратов в печени представляет собой превращение крупных гидрофобных соединений в гидрофильные и протекает в несколько фаз. Первая фаза (биотрансформация) включает окисление, редукцию или гидролиз препарата с вовлечением изоферментов цитохрома P450; вторая фаза – конъюгация. Нередко тот или иной препарат метаболизируется с участием нескольких изоферментов.

Большинство ингибиторов АПФ являются пролекарствами. Для того чтобы превратиться в действующее вещество, препарат должен пройти этап биотрансформации в печени, что в случае приема нескольких антигипертензивных препаратов не исключает возможности лекарственного взаимодействия. В такой ситуации предпочтительно назначение фиксированной комбинации, которая не метаболизируется с участием цитохрома P450, например Ко-Диротона, содержащего 10 или 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. Составляющие Ко-Диротона воздействуют на разные прессорные системы, что позволяет достичь выраженного и длительного антигипертензивного действия. При использовании препарата повышается эффективность терапии у пациентов разных возрастных групп. Отсутствие у лизиноприла этапа биотрансформации (превращения пролекарства в лекарство) обеспечивает большую безопасность данной комбинации.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476