

УЧЕБНИК

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Под редакцией  
академика РАН В.Г. Кукеса,  
профессора А.К. Стародубцева,  
профессора Е.В. Ших

4-е издание, переработанное и дополненное

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалитета по специальности 33.05.01 «Фармация» по дисциплине «Клиническая фармакология (фармакотерапия)»

Регистрационный номер рецензии 880 от 19 сентября 2019 года



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания . . . . .	10
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	12
Введение . . . . .	16
<b>ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. . . . .</b>	<b>19</b>
<b>Глава 1. Предмет и задачи клинической фармакологии.</b>	
Общие принципы фармакотерапии . . . . .	21
1.1. Клиническая фармакология . . . . .	21
1.2. Этапы развития клинической фармакологии в России . . . . .	22
1.3. Понятия болезни, синдрома и диагноза . . . . .	23
1.4. Фармакотерапия. . . . .	26
<b>Глава 2. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка</b> <b>лекарственных средств . . . . .</b>	<b>27</b>
2.1. Современный рынок лекарственных средств . . . . .	27
2.2. Формулярная система . . . . .	28
2.3. Доказательная медицина . . . . .	30
2.4. Фармакоэкономика . . . . .	31
2.5. Фармакоэпидемиология . . . . .	34
<b>Глава 3. Клинические исследования лекарственных средств . . . . .</b>	<b>38</b>
3.1. Стандарты в области клинических исследований . . . . .	39
3.2. Планирование и проведение клинических исследований . . . . .	42
3.3. Фазы клинического исследования лекарственных средств . . . . .	44
3.4. Этические аспекты клинических исследований. . . . .	47
<b>Глава 4. Клиническая фармакокинетика . . . . .</b>	<b>49</b>
4.1. Основные фармакокинетические параметры . . . . .	49
4.2. Контроль концентрации лекарственных средств в клинической практике . . . . .	56
4.3. Факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение лекарственных средств. . . . .	57
4.4. Пути введения лекарственных средств. . . . .	60
4.5. Распределение лекарственных средств в организме . . . . .	63
4.6. Метаболизм лекарственных средств. . . . .	64
4.7. Выведение лекарственных средств из организма . . . . .	83
<b>Глава 5. Клиническая фармакодинамика . . . . .</b>	<b>86</b>
5.1. Основные понятия клинической фармакодинамики . . . . .	86
5.2. Взаимосвязь клинической фармакокинетики и фармакодинамики . . . . .	92
<b>Глава 6. Побочное действие. . . . .</b>	<b>97</b>
<b>Глава 7. Взаимодействие лекарственных средств . . . . .</b>	<b>100</b>
7.1. Виды взаимодействия лекарственных средств . . . . .	100
7.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств. . . . .	101

7.3. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств . . . .	107
7.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей, алкоголем и фитопрепаратами . . . . .	108
7.5. Факторы, влияющие на взаимодействие лекарственных средств. . . .	113
<b>Глава 8. Принципы фармакотерапии у беременных, детей и пожилых. . . .</b>	<b>115</b>
8.1. Особенности фармакотерапии у беременных . . . . .	115
8.2. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных . . . . .	117
8.3. Особенности фармакотерапии в период грудного вскармливания . . . . .	119
8.4. Особенности фармакотерапии у новорожденных и детей . . . . .	122
8.5. Особенности фармакотерапии у людей пожилого возраста . . . . .	125
<b>Глава 9. Клиническая фармакогенетика . . . . .</b>	<b>129</b>
9.1. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств . . . . .	130
9.2. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств . . . . .	132
9.3. Значение фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии . . . . .	132
<b>ЧАСТЬ II. ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. . . . .</b>	<b>135</b>
<b>Глава 10. Артериальная гипертензия . . . . .</b>	<b>137</b>
10.1. Синдром артериальной гипертензии . . . . .	137
10.2. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензин- превращающего фермента . . . . .	149
10.3. Клиническая фармакология блокаторов рецепторов ангиотензина II . . . . .	157
10.4. Клиническая фармакология $\beta$ -адреноблокаторов. . . . .	161
10.5. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов . . . . .	173
10.6. Клиническая фармакология $\alpha$ -адреноблокаторов . . . . .	180
10.7. Применение диуретиков для лечения артериальной гипертензии . . .	181
10.8. Клиническая фармакология гипотензивных средств центрального действия . . . . .	183
10.9. Клиническая фармакология вазодилататоров . . . . .	184
10.10. Клиническая фармакология ингибитора ренина. . . . .	185
10.11. Клиническая фармакология симпатолитиков . . . . .	186
10.12. Принципы фармакотерапии гипертонического криза . . . . .	187
10.13. Рефрактерная и злокачественная артериальная гипертензия . . . .	189
10.14. Артериальная гипертензия у людей пожилого возраста . . . . .	190
10.15. Артериальная гипертензия у беременных . . . . .	191
10.16. Артериальная гипертензия у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом . . . . .	192

<b>Глава 11. Ишемическая болезнь сердца</b> . . . . .	195
11.1. Ишемическая болезнь . . . . .	195
11.2. Клиническая фармакология нитратов . . . . .	217
11.3. Клиническая фармакология ингибиторов If-каналов . . . . .	223
11.4. Применение $\beta$ -адреноблокаторов при лечении ишемической болезни сердца . . . . .	224
11.5. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов при лечении ишемической болезни сердца . . . . .	224
11.6. Применение антитромботических и антикоагулянтных препаратов при лечении ишемической болезни сердца . . . . .	225
11.7. Другие препараты, применяемые при ишемической болезни сердца . . . . .	225
11.8. Внезапная сердечная смерть . . . . .	227
<b>Глава 12. Гиперлиппротеидемии</b> . . . . .	229
12.1. Этиология и патогенез гиперлиппротеидемий . . . . .	229
12.2. Клиническая фармакология статинов . . . . .	233
12.3. Клиническая фармакология фибратов . . . . .	236
12.4. Клиническая фармакология производных никотиновой кислоты . . . . .	238
12.5. Клиническая фармакология ингибиторов всасывания холестерина в кишечнике . . . . .	239
12.6. Клиническая фармакология $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот . . . . .	239
12.7. Клиническая фармакология секвестрантов желчных кислот . . . . .	240
12.8. Комбинированная гиполипидемическая терапия . . . . .	240
<b>Глава 13. Нарушения сердечного ритма</b> . . . . .	242
13.1. Электрические свойства клеток сердца . . . . .	242
13.2. Механизмы развития аритмий . . . . .	244
13.3. Классификация и механизмы действия антиаритмических препаратов . . . . .	250
13.4. Механизмы действия антиаритмических препаратов при различных типах аритмий . . . . .	252
13.5. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов . . . . .	260
13.6. Клиническая фармакология препаратов разных групп, обладающих антиаритмической активностью . . . . .	269
13.7. Фармакотерапия нарушений проводимости и брадиаритмий . . . . .	276
<b>Глава 14. Хроническая сердечная недостаточность</b> . . . . .	278
14.1. Общие представления о хронической сердечной недостаточности и ее лечении . . . . .	278
14.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности . . . . .	284
14.3. Сердечные гликозиды в лечении хронической сердечной недостаточности . . . . .	286
14.4. $\beta$ -Адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности . . . . .	287

14.5. Диуретики в лечении сердечной недостаточности . . . . .	289
14.6. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности. . . . .	293
14.7. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы . . . . .	293
<b>Глава 15. Болезни почек и клиническая фармакология диуретиков . . . . .</b>	<b>295</b>
15.1. Симптомы поражения почек . . . . .	295
15.2. Острая почечная недостаточность . . . . .	298
15.3. Хроническая почечная недостаточность. . . . .	300
15.4. Острый гломерулонефрит . . . . .	301
15.5. Мочекаменная болезнь . . . . .	302
15.6. Пиелонефрит . . . . .	304
15.7. Назначение препаратов у пациентов с нарушением функции почек . . . . .	305
15.8. Клиническая фармакология диуретиков . . . . .	312
<b>Глава 16. Метаболический синдром. . . . .</b>	<b>322</b>
16.1. Определение метаболического синдрома. . . . .	322
16.2. Диагноз и методы обследования. . . . .	323
16.3. Клинико-фармакологический подход к лечению метаболического синдрома . . . . .	324
16.4. Препараты, применяемые для коррекции гипергликемии при метаболическом синдроме. . . . .	326
16.5. Препараты, применяемые для коррекции нарушения толерантности к глюкозе при метаболическом синдроме . . . . .	328
16.6. Гиполипидемическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом . . . . .	329
<b>Глава 17. Сахароснижающие (гипогликемические) лекарственные средства . . . . .</b>	<b>332</b>
17.1. Клинико-фармакологические подходы к фармакотерапии гипогликемическими средствами . . . . .	332
17.2. Биопрепараты . . . . .	358
<b>Глава 18. Гормоны щитовидной железы, их аналоги и антагонисты (включая анти тиреоидные средства) . . . . .</b>	<b>374</b>
18.1. Лекарственные средства, применяемые для профилактики заболеваний щитовидной железы в состоянии эутиреоза . . . . .	375
18.2. Лекарственные средства, применяемые для лечения синдрома гипотиреоза . . . . .	381
18.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения синдрома гипертиреоза (тиреотоксикоза) . . . . .	391
<b>Глава 19. Аллергические заболевания . . . . .</b>	<b>401</b>
19.1. Реакция гиперчувствительности . . . . .	401
19.2. Клиническая фармакология блокаторов $H_1$ -рецепторов. . . . .	407
19.3. Применение топических глюкокортикоидов в фармакотерапии аллергического ринита. . . . .	413
19.4. Клиническая фармакология деконгестантов . . . . .	414

19.5. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов . . . . .	415
19.6. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток . . . . .	415
<b>Глава 20.</b> Заболевания легких и бронхов . . . . .	417
20.1. Бронхиальная астма . . . . .	417
20.2. Хроническая обструктивная болезнь легких . . . . .	423
20.3. Клиническая фармакология $\beta_2$ -агонистов . . . . .	427
20.4. Клиническая фармакология м-холиноблокаторов . . . . .	432
20.5. Клиническая фармакология метилксантинов . . . . .	436
20.6. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов . . . . .	438
20.7. Клиническая фармакология антилейкотриеновых препаратов . . . . .	442
20.8. Иммунобиологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы . . . . .	443
20.9. Особенности ингаляционной терапии бронхообструктивного синдрома . . . . .	443
<b>Глава 21.</b> Болезни пищевода и желудка . . . . .	445
21.1. Факторы агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки . . . . .	445
21.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь . . . . .	448
21.3. Функциональная диспепсия . . . . .	450
21.4. Гастрит . . . . .	451
21.5. Язвенная болезнь . . . . .	452
21.6. Клиническая фармакология антацидов . . . . .	457
21.7. Клиническая фармакология $m_1$ -холиноблокаторов . . . . .	458
21.8. Клиническая фармакология блокаторов $H_2$ -рецепторов . . . . .	459
21.9. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы . . . . .	461
21.10. Клиническая фармакология гастропротективных лекарственных средств . . . . .	463
21.11. Клиническая фармакология альгинатов . . . . .	465
21.12. Клиническая фармакология противорвотных и прокинетических лекарственных средств . . . . .	466
<b>Глава 22.</b> Болезни печени и желчевыводящих путей поджелудочной железы . . . . .	472
22.1. Хронический гепатит . . . . .	472
22.2. Цирроз печени . . . . .	476
22.3. Алкогольная болезнь печени . . . . .	479
22.4. Хронический холецистит . . . . .	481
22.5. Клиническая фармакология гепатопротекторов . . . . .	482
22.6. Препараты для симптоматической терапии при циррозе печени . . . . .	485
22.7. Клиническая фармакология желчегонных средств . . . . .	485
22.8. Хронический панкреатит . . . . .	486
22.9. Основные принципы назначения пищеварительных ферментов . . . . .	489

<b>Глава 23. Болезни кишечника</b> . . . . .	492
23.1. Функциональные заболевания кишечника . . . . .	492
23.2. Клиническая фармакология миотропных спазмолитиков . . . . .	494
23.3. Клиническая фармакология слабительных средств . . . . .	497
23.4. Клиническая фармакология препаратов для лечения диареи . . . . .	501
<b>Глава 24. Заболевания соединительной ткани</b> . . . . .	503
24.1. Ревматоидный артрит . . . . .	503
24.2. Ювенильный ревматоидный артрит . . . . .	505
24.3. Системная красная волчанка . . . . .	506
24.4. Клинико-фармакологические подходы к лечению диффузных заболеваний соединительной ткани . . . . .	508
24.5. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств . . . . .	513
24.6. Клиническая фармакология глюкокортикоидов . . . . .	523
24.7. Клиническая фармакология препаратов для базисной терапии ревматоидного артрита . . . . .	535
24.8. Клиническая фармакология цитостатиков и препаратов иммуносупрессивного действия . . . . .	537
24.9. Клиническая фармакология препаратов моноклональных антител . . . . .	540
<b>Глава 25. Анемии</b> . . . . .	543
25.1. Анемии . . . . .	544
25.2. Клиническая фармакология препаратов железа . . . . .	548
25.3. Клиническая фармакология препаратов витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты . . . . .	550
<b>Глава 26. Нарушения в системе гемостаза</b> . . . . .	552
26.1. Система гемостаза . . . . .	552
26.2. Тромбофилии . . . . .	553
26.3. Клиническая фармакология дезагрегантов (антиагреганты) . . . . .	559
26.4. Клиническая фармакология антикоагулянтов прямого действия . . . . .	562
26.5. Клиническая фармакология антикоагулянтов непрямого действия . . . . .	565
26.6. Клиническая фармакология тромболитических средств . . . . .	567
26.7. Геморрагический синдром . . . . .	568
<b>Глава 27. Фармакотерапия болевого синдрома и наркоз</b> . . . . .	572
27.1. Принципы фармакотерапии болевого синдрома . . . . .	572
27.2. Клиническая фармакология наркотических анальгетиков . . . . .	573
27.3. Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков . . . . .	587
27.4. Клиническая фармакология средств для наркоза . . . . .	591
27.5. Клиническая фармакология миорелаксантов . . . . .	600
27.6. Клиническая фармакология средств для местной анестезии . . . . .	603
<b>Глава 28. Клиническая фармакология психотропных средств</b> . . . . .	607
28.1. Основы фармакотерапии психотропными средствами . . . . .	607
28.2. Особенности клинической фармакологии психотропных средств . . . . .	611

28.3. Психолептические средства .....	617
28.4. Психоналептики .....	670
<b>Глава 29. Клиническая фармакология частых коморбидных психоневрологических синдромов .....</b>	<b>705</b>
29.1. Головная боль, цефалгический синдром .....	705
29.2. Когнитивные расстройства, синдром энцефалопатии .....	714
29.3. Злокачественный нейролептический синдром .....	719
29.4. Судорожный синдром .....	722
29.5. Синдром паркинсонизма .....	727
<b>Глава 30. Фармакотерапия бактериальных инфекций .....</b>	<b>733</b>
30.1. Виды инфекций и симптомы инфекционного процесса .....	733
30.2. Клиническая фармакология пенициллинов .....	737
30.3. Клиническая фармакология цефалоспоринов .....	745
30.4. Клиническая фармакология азтреонама .....	750
30.5. Клиническая фармакология карбапенемов .....	751
30.6. Клиническая фармакология аминогликозидов .....	753
30.7. Клиническая фармакология гликопептидов .....	758
30.8. Клиническая фармакология макролидов .....	760
30.9. Клиническая фармакология линкозамидов .....	763
30.10. Клиническая фармакология тетрациклинов .....	765
30.11. Клиническая фармакология хлорамфеникола .....	767
30.12. Клиническая фармакология хинолонов и фторхинолонов .....	769
30.13. Клиническая фармакология нитроимидазолов .....	772
30.14. Клиническая фармакология ко-тримоксазола .....	774
30.15. Клиническая фармакология противотуберкулезных препаратов .....	776
<b>Глава 31. Фармакотерапия вирусных инфекций .....</b>	<b>782</b>
31.1. Острая респираторная вирусная инфекция и грипп .....	783
31.2. Герпетическая инфекция .....	788
31.3. Цитомегаловирусная инфекция .....	795
31.4. Вирусный гепатит .....	798
31.5. Вирус иммунодефицита человека .....	815
<b>Глава 32. Фармакотерапия грибковых инфекций .....</b>	<b>822</b>
32.1. Кандидоз .....	822
32.2. Дерматофитии .....	823
32.3. Разноцветный (отрубевидный) лишай .....	824
32.4. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов .....	824
<b>Глава 33. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при остеопорозе .....</b>	<b>831</b>
<b>Глава 34. Заместительная гормональная терапия .....</b>	<b>850</b>
Приложения .....	865
Список литературы .....	871
Предметный указатель .....	873

## Глава 10

# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

### 10.1. СИНДРОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АГ — синдром, который заключается в повышении уровня АД (систолическое АД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт.ст.).

Синдром АГ может сопровождать целый ряд заболеваний, но чаще единую этиологическую причину повышения АД выявить не удастся — это так называемая *эссенциальная* (первичная или идиопатическая) АГ. Распространены также и другие названия этого заболевания — *гипертоническая болезнь*, *артериальная гипертензия*. Причины, вызывающие эссенциальную гипертензию, до сих пор недостаточно изучены, хотя среди всех больных с повышенным АД эссенциальная гипертензия встречается в 90–94% случаев.

Если причины повышения АД известны, принято говорить о *вторичной* или *симптоматической* АГ.

**Эпидемиология.** АГ — важнейший фактор риска основных сердечно-сосудистых заболеваний, относится к наиболее частым патологическим состояниям сердечно-сосудистой системы. Повышение АД отмечают примерно у 25% всего взрослого населения в индустриально развитых странах. Повышенное АД диагностировано у 40% взрослого населения РФ. Только в США АГ становится причиной 100 млн обращений за медицинской помощью ежегодно, а на лечение больных АГ расходуют в среднем 31,7 млрд долларов в год. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания в РФ составляет 77,9%. Антигипертензивные препараты принимают 59,4% больных АГ, лечение эффективно у 21,5%.

**Этиология и патогенез вторичной АГ.** Причиной вторичной АГ может быть только какое-либо заболевание (табл. 10.1). Наиболее часто АД повышается при заболеваниях почек, протекающих с задержкой жидкости и ионов натрия в организме. Некоторые опухоли могут продуцировать в большом количестве гормоны (альдостерон, тироксин, адренокортикотропный гормон) или биологически активные вещества (ренин), обладающие выраженным пресорным (повышающим АД) эффектом. К этой группе заболеваний относят феохромоцитому<sup>1</sup> — опухоль надпочечников, продуцирующую катехоламины. АД при этом заболевании эпизодически повышается до очень высоких цифр. У беременных причиной повышения давления считают увеличение объема

---

<sup>1</sup> Применение БАБ при феохромоцитоме вызывает парадоксальное увеличение АД из-за блокады периферических  $\beta$ -адренорецепторов, расширяющих сосуды.

циркулирующей жидкости и нарушение функций почек (нефропатия беременных, эклампсия). Вторичная АГ часто обусловлена приемом ЛС — в первую очередь глюкокортикоидов и пероральных контрацептивов.

**Таблица 10.1.** Типы и причины артериальной гипертензии

Характер повышения АД	Типы АГ	Первичное заболевание
Систолическая и диастолическая гипертензия	Первичная (эссенциальная или идиопатическая)	Нет
	Почечная	Заболевания почек (гломерулонефрит), диабетическая нефропатия (см. гл. 15)
		Заболевания почечных сосудов (стеноз почечной артерии)
		Опухоли, продуцирующие ренин
	Эндокринная	Опухоли, приводящие к повышенному синтезу гормонов коры надпочечников и катехоламинов (феохромоцитома)
		Заболевания щитовидной железы (см. гл. 18)
		Прием глюкокортикоидов или эстрогенов
	Коарктация (врожденное сужение) аорты	
Гипертензия у беременных		
Стресс		
Систолическая гипертензия	Увеличение сердечного выброса	Недостаточность аортального клапана (см. гл. 13), тиреотоксикоз (см. гл. 18)

**Этиология и патогенез эссенциальной АГ.** Причины этой формы АГ в настоящее время остаются малоизученными. Предполагают, что развитию заболевания способствует ряд факторов, среди которых наибольшее значение имеет избыточное потребление поваренной соли, стресс<sup>1</sup>, уменьшение количества функционально активных нефронов<sup>2</sup>, генетические дефекты и ожирение. Таким образом, эссенциальную АГ можно отнести к полиэтиологичным заболеваниям.

Уровень АД у человека зависит от сердечного выброса и сопротивления периферических сосудов. У больных АГ увеличение сердечного выброса может быть обусловлено двумя главными причинами:

- ▶ увеличением объема жидкости, вызванным избытком ионов натрия (повышенным потреблением натрия, нарушением его выведения почками, повышенным синтезом альдостерона);
- ▶ увеличением сократимости сердечной мышцы под воздействием катехоламинов и чрезмерной симпатической иннервации (стрессом).

<sup>1</sup> Стресс — патологическое состояние, характеризуется чрезмерной активацией симпатико-адреналовой системы и повышенной продукцией катехоламинов под воздействием внешних или внутренних раздражителей.

<sup>2</sup> Нефрон — структурная и функциональная единица почек.

С другой стороны, катехоламины, ангиотензин II и ионы натрия вызывают сужение периферических сосудов и необратимую гипертрофию мышечного слоя стенки сосудов, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и эндотелиальной дисфункции.

В патогенезе АГ в основном участвуют прессорные системы организма — симпатoadrenalовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) (рис. 10.1). Вместе с тем длительному повышению уровня АД противодействуют центральные (ЦНС) и периферические (каликреин-кининовая система)<sup>1</sup> депрессорные системы. Однако длительная существующая высокая активность прессорных факторов приводит к необратимым изменениям структуры почек и сосудистой стенки и к «закреплению» повышенного уровня АД.

РААС имеет особое значение в регуляции АД, она определяет ОЦК, АД и функции сердечно-сосудистой системы. РААС активируется в ответ на уменьшение ОЦК, снижение АД и при повышении активности симпатической нервной системы.

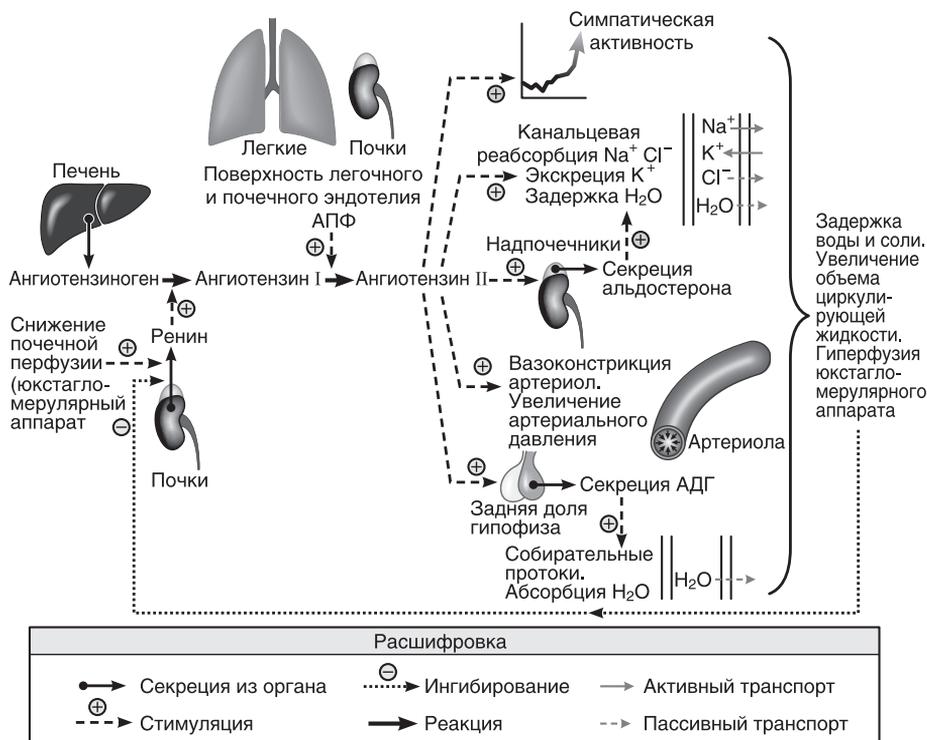


Рис. 10.1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

<sup>1</sup> Каликреин-кининовая система синтезирует кинины (брадикинин) — активные соединения, обладающие гипотензивным действием. Синтез этих соединений происходит в почках.

РААС участвует в регуляции АД и объема жидкости, так как ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который с помощью АПФ трансформируется в ангиотензин II. Ангиотензин II, действующий через рецепторы четырех типов —  $AT_1$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$ ,  $AT_4$ , выполняет функцию центрального действующего звена РААС. Наиболее хорошо изучены первые два — рецепторы к ангиотензину II 1-го ( $AT_1$ ) и 2-го ( $AT_2$ ) типов. В организме человека рецепторов типа  $AT_1$  значительно больше, чем  $AT_2$ , таким образом, эффекты от стимуляции ангиотензином II в основном обусловлены стимуляцией  $AT_1$ -рецепторов: артериальная вазоконстрикция и особенно повышение гидравлического давления в почечных клубочках (вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол), сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, эндотелина-1, высвобождение ренина, усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатико-адреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках), стимуляция процессов ремоделирования сосудов и миокарда (пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз миокарда).

Кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II, опосредованные  $AT_2$ -рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением  $AT_1$ -рецепторов, и менее выражены. Рецепторы типа  $AT_2$  в избытке представлены в тканях плода, в тканях взрослого человека они обнаружены в миокарде, мозговом веществе надпочечников, в почках, репродуктивных органах, мозге, через них регулируется клеточный апоптоз. Стимуляция рецепторов  $AT_2$  сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов), торможением гипертрофии кардиомиоцитов. Кроме того, увеличивается продукция оксида азота (NO). Также существует проренин — предшественник ренина, который ранее рассматривали как неактивную молекулу. Однако данные последних исследований свидетельствуют о том, что проренин может обладать ангиотензин I-образующей активностью. Ренин и проренин также обладают прямыми эффектами посредством взаимодействия с недавно открытыми рецепторами к (про)ренину.

Повышенный уровень АД у больных АГ опасен из-за целого ряда осложнений. У таких пациентов увеличен риск атеросклероза и развития ишемической болезни сердца (ИБС) (см. гл. 11) или цереброваскулярных заболеваний [острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)]. Повышенное АД вызывает повреждение, гибель нефронов и развитие почечной недостаточности; повреждение сосудов сетчатки и заболевания артерий нижних конечностей. Увеличение постнагрузки вызывает гипертрофию миокарда, прогрессирование которой приводит к развитию сердечной недостаточности (см. гл. 14). Ор-

ганы, в которых чаще всего развиваются патологические изменения, получили название «органы-мишени» (табл. 10.2).

**Факторы риска.** Уровень АД считают важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также от наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих клинических состояний.

**Таблица 10.2.** Факторы, наличие которых отрицательно влияет на прогноз у больных артериальной гипертензией

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Поражение органов-мишеней	Сопутствующие клинические состояния
Возраст: мужчины >55 лет; женщины >65 лет. Курение. Увеличение уровня ХС >6,5 ммоль/л, дислипидемия. Ожирение, МС. Сахарный диабет. Заболевания сердечно-сосудистой системы у родственников	Гипертрофия ЛЖ. Протеинурия* или повышение концентрации креатинина >200 мкмоль/л. Признаки атеросклероза аорты и крупных сосудов. Ретинопатия**	Инсульт или транзиторная ишемия головного мозга. Заболевания сердца: стенокардия или предшествовавший ИМ, сердечная недостаточность. Диабетическая нефропатия (см. гл. 15) или почечная недостаточность. Заболевания периферических артерий

\* Наличие белка в моче.

\*\* Ретинопатия — поражение сосудов сетчатки глаза у больных АГ.

**Классификация.** Тяжесть течения заболевания оценивают по величине АД. От этого показателя в первую очередь зависит риск осложнений и продолжительность жизни больных (табл. 10.3). Кроме того, наличие поражения органов-мишеней и ряда сопутствующих состояний, а также курение и пожилой возраст отрицательно влияют на прогноз АГ (см. табл. 10.2).

**Симптомокомплекс.** Обычно заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику. Больные АГ чаще всего жалуются на головную боль (ГБ), головокружение, нарушение зрения, общее плохое самочувствие, также возможны сенсорные и двигательные нарушения, сердцебиение, одышка, сухость во рту, ощущение «приливов», жара, похолодание конечностей. Вместе с тем часто выявляют симптомы других заболеваний (ИБС, ОНМК, почечную недостаточность), осложняющих течение АГ.

Заболевание может протекать с внезапными повышениями АД (ГК) различной продолжительности (от нескольких часов до нескольких суток). ГК (см. раздел 10.12), как правило, развивается у больных, не получающих адекватного лечения, или при резком прекращении приема гипотензивных препаратов, а также при стрессе, резких метеорологических изменениях или вследствие избыточного потребления соли и жидкости.

**Таблица 10.3.** Классификация степени повышения артериального давления у больных артериальной гипертензией, предложенная Всемирной организацией здравоохранения и Международным обществом по артериальной гипертензии в 1999 г.

Категория	Артериальное давление		
	систолическое, мм рт. ст.		диастолическое, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и	80–84
Повышенное нормальное	130–139	или	85–89
Гипертония	Основано на среднем из двух измерений и более при двух посещениях и более после первичного выявления		
I степень	140–159	или	90–99
II степень (умеренная)	160–179	или	100–109
III степень (тяжелая)	≥180	или	≥110
Изолированная систолическая	≥140	и	<90

**Примечание.** Если диастолическое и систолическое АД больного попадают в разные категории, следует учитывать более высокую категорию.

**Течение и тяжесть заболевания.** Вторичная АГ развивается обычно в молодом возрасте и характеризуется быстрым прогрессированием и частыми кризами. Эссенциальной АГ, напротив, свойственно медленное прогрессирование, заболевание многие годы может протекать бессимптомно (повышение АД у таких больных впервые отмечают после 30–40 лет). Постепенно с прогрессированием заболевания поражаются органы-мишени и развиваются другие заболевания сердечно-сосудистой системы. Появление осложнений свидетельствует о тяжелом течении заболевания и увеличении риска развития ИМ и ОНМК.

Наиболее прогностически неблагоприятная форма течения АГ, дающая большое количество осложнений, инвалидизации, утраты работоспособности и летальных исходов, — кризовое течение.

**Диагноз и методы обследования.** Диагноз АГ ставят на основании наличия у больного повышенного АД (повышение АД должно быть зарегистрировано не менее 2 раз на двух последовательных визитах в положении больного сидя). Исключается употребление кофе и крепкого чая за 1 ч перед исследованием; рекомендуют не курить в течение 30 мин до измерения АД; отменяют прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли; АД измеряют в покое после отдыха в течение 5 мин; если процедуре измерения АД предшествует значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.

Обследование больных преследует две основные цели.

- ▶ Исключение вторичного характера АГ:
  - биохимический анализ крови (повышение концентрации мочевины и креатинина характерно для ХПН);
  - ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, а также компьютерная томография и сцинтиграфия (позволяет выявить некоторые заболевания почек и надпочечников, вызывающих АГ);
  - ультразвуковая доплерография почечных артерий: позволяет выявить стеноз (сужение) почечной артерии (при стенозе снижается приток крови к почкам, что, в свою очередь, вызывает активацию РААС) и контрастные методы исследования (ангиография);
  - исследование концентрации гормонов ЩЖ, кортизола (гормон коры надпочечников), метаболитов катехоламинов в моче (увеличивается при феохромоцитоме);
  - рентгенография черепа (зона турецкого седла) для исключения опухоли гипофиза<sup>1</sup>;
  - измерение АД на нижних конечностях и УЗИ брюшной аорты для исключения коарктации (врожденного сужения) аорты.
- ▶ Определение состояния органов-мишеней:
  - эхокардиография (ЭхоКГ) (гипертрофия миокарда) и доплерография крупных сосудов (атеросклероз);
  - ЭКГ (гипертрофия миокарда, признаки ишемии и/или рубцовых изменений миокарда);
  - исследование мочи на наличие белка;
  - исследование глазного дна;
  - концентрация глюкозы в крови (исключение СД);
  - неврологический осмотр (выявление гипертонической энцефалопатии), в том числе магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография магистральных артерий.

Важную информацию о состоянии ССС дает суточное мониторирование АД. Посредством этого метода можно определить суточную вариабельность АД, ночную артериальную гипотензию и гипертензию, проследить связь с эмоциональным фоном обследуемого. Все эти факторы имеют значение при выборе антигипертензивных препаратов и при оценке их эффективности. Необходимо также отметить наличие у некоторых пациентов гипертонии «белого халата» с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которую также можно выявить с помощью данного метода.

**Клинико-фармакологические подходы к лечению.** Лечение вторичной АГ заключается прежде всего в коррекции основного заболевания, ЛС с гипотензивным действием выполняют функцию симптоматической терапии.

---

<sup>1</sup> Гипофиз — непосредственно связанная с головным мозгом железа внутренней секреции, гормоны, выделяемые этой железой, регулируют функции других желез внутренней секреции.

Согласно современным национальным рекомендациям, рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов, тактика лечения эссенциальной АГ зависит от уровня АД и степени риска сердечно-сосудистых осложнений. Основной целью лечения считают максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Основные задачи лечения — нормализация АД, предупреждение осложнений при отсутствии или минимальном уровне НЛР, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение и замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ИБС, СД).

При лечении пациентов с АГ необходимо поддерживать АД ниже 140/90 мм рт.ст., что называют *целевым уровнем*. При хорошей переносимости назначенного лечения целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее за 4 нед. Затем при условии хорошей переносимости рекомендуют снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и менее. У пациентов с ИБС уровень АД необходимо снижать до целевого значения 130/85 мм рт.ст. У больных СД и/или заболеваниями почек целевой уровень АД должен составлять менее 130/85 мм рт.ст.

При низком риске развития осложнений лечение начинают с мероприятий, направленных на изменение образа жизни больного. Изменение образа жизни и питания следует рекомендовать всем пациентам, независимо от тяжести АГ. Следует попытаться устранить все относительно обратимые факторы, а также повышенные концентрации ХС и/или глюкозы в крови. Среди рекомендаций по изменению образа жизни особенно актуальны следующие:

- ▶ снижение избыточной массы тела [индекс массы тела (ИМТ) <math>< 25 \text{ кг/м}^2</math>];
- ▶ ограничение потребления поваренной соли до 5 г и менее в сутки;
- ▶ отказ от курения;
- ▶ снижение потребления алкогольных напитков — <math>< 30 \text{ г}</math> алкоголя в сутки для мужчин и 20 г для женщин;
- ▶ регулярные физические упражнения умеренной интенсивности продолжительностью не менее 30–60 мин на открытом воздухе 3–4 раза в неделю;
- ▶ изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров.

Перечисленные меры позволяют, с одной стороны, снизить скорость прогрессирования заболевания, а с другой — уменьшить дозы гипотензивных препаратов.

Необходимо разъяснить больному цели лечения и обучить технике измерения АД (самостоятельно или с помощью близких), научить принимать пра-

вильные решения в конкретных клинических ситуациях (например, первая помощь при ГК). Больному следует разъяснить важность немедикаментозных лечебных мероприятий (ограничение поваренной соли, снижение массы тела и т.д.).

Если у больного с низким риском осложнений эти мероприятия не позволяют нормализовать уровень АД на протяжении 6–12 мес, следует переходить к назначению гипотензивных препаратов. У больных АГ II–III степени, высоким риском развития ССО, поражением органов-мишеней и наличием сопутствующих заболеваний медикаментозное лечение начинают незамедлительно и параллельно проводят немедикаментозное лечение.

**Классификация ЛС, применяемых для лечения.** В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов:

- ▶ ИАПФ — каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, фозиноприл, хинаприл, трандолаприл и др.
- ▶ Блокаторы рецепторов АТ<sub>1</sub> (БРА) — валсартан, лозартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан и др.
- ▶ БМКК — нифедипин, амлодипин.
- ▶ БАБ — карведилол, бисопролол, небиволол, метопролол, атенолол.
- ▶ Тиазидные и тиазидоподобные диуретики — гидрохлоротиазид, индапамид и др.

В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированного лечения можно использовать  $\alpha$ -адреноблокаторы (празозин, доксазозин), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), прямой ингибитор ренина (алискирен).

При выборе антигипертензивного препарата в первую очередь надо оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества ЛС в определенной клинической ситуации (табл. 10.4, 10.5).

**Таблица 10.4.** Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

ИАПФ	БРА	БАБ	БМКК (дигидропиридиновые)
ХСН, дисфункция ЛЖ, ИБС, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, гипертрофия ЛЖ, атеросклероз сонных артерий, протеинурия/МАУ*, мерцательная аритмия, СД, МС	ХСН, перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ*, гипертрофия ЛЖ, мерцательная аритмия, СД, МС, кашель при приеме ИАПФ, АГ у мужчин фертильного возраста, ХОБЛ, БА	ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома, беременность, тиазидные диуретики, ИСАГ** (пожилые), ХСН	ИСАГ** (пожилые), ИБС, гипертрофия ЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, беременность, тиазидоподобные диуретики, МС, СД, АГ у женщин, ИСАГ** (пожилые), ХСН

\* МАУ — микроальбуминурия; \*\* ИСАГ — изолированная систолическая АГ.

**Таблица 10.5.** Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	МС, НТГ*, СД, ДЛП, беременность
БАБ	Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, БА	Заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
Дигидропиридиновые БМКК	—	Тахикардии, ХСН
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	Кашель при приеме ИАПФ (возможна смена препарата, коррекция дозы)
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	—

\* НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важные из которых:

- ▶ наличие у больного факторов риска;
- ▶ поражение органов-мишеней;
- ▶ сопутствующие клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром (МС), СД;
- ▶ сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначения или ограничения применения антигипертензивных препаратов различных классов;
- ▶ предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- ▶ вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- ▶ социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Начинать лечение необходимо с назначения одного ЛС в минимальной суточной дозе (эта рекомендация не касается больных тяжелой АГ или лиц, у которых предшествующее лечение было неэффективно). Прием новых препаратов следует начинать с низких доз, целью каждого очередного этапа лечения должно быть снижение уровня АД на 10–15 мм рт.ст. У пациентов со II и III степенью АГ рекомендовано начинать лечение с комбинированного назначения двух (а иногда и трех) рационально подобранных ЛС. Если АД не снижается до желаемого уровня, дальнейшее лечение проводят путем постепенного увеличения доз или присоединения новых ЛС. Неэффективные ЛС (не вызывающие снижения АД на 10–15 мм рт.ст.) и препараты, вызывающие НЛР, следует заменить.

Единых рекомендаций относительно того, с каких именно ЛС следует начинать лечение больного, не существует. Выбор препарата зависит от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний. У пациентов с АГ тяжелого течения и при неэффективности лечения одним препаратом назначают сочетания ЛС.

*Комбинированная антигипертензивная терапия* имеет много преимуществ.

- ▶ Усиление антигипертензивного эффекта путем разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД.
- ▶ Уменьшение частоты возникновения побочных эффектов благодаря как меньшим дозам комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и взаимной нейтрализации этих эффектов.
- ▶ Обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и частоты ССО.

Назначение препаратов в виде комбинированного лечения должно отвечать следующим условиям:

- ▶ препараты должны иметь взаимодополняющее действие;
- ▶ при их совместном применении достигаются лучшие результаты;
- ▶ препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных сочетаний.

Сочетание двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированного лечения присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов.

К ним относят:

- ▶ ИАПФ + диуретик;
- ▶ БРА + диуретик;
- ▶ ИАПФ + дигидропиридиновый БМКК;
- ▶ БРА + дигидропиридиновый БМКК;
- ▶ дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- ▶ дигидропиридиновый БМКК + диуретик;
- ▶ БАБ + диуретик;
- ▶ БАБ +  $\alpha$ -адреноблокатор.

Для комбинированного лечения АГ можно использовать как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов (два препарата в одной таблетке).

К преимуществам фиксированных (официальных) сочетаний можно отнести:

- ▶ потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов;
- ▶ простоту назначения и процесса титрования дозы;
- ▶ уменьшение частоты возникновения побочных эффектов (низкая доза, взаимная нейтрализация НЛР);

- ▶ увеличение приверженности пациентов лечению;
- ▶ уменьшение стоимости лечения.

В настоящее время существует достаточно много официальных комбинированных препаратов: гидрохлоротиазид + каптоприл (Капозид<sup>▲</sup>), гидрохлоротиазид + эналаприл (Ко-ренитек<sup>▲</sup>), индапамид + периндоприл (Нолипрел<sup>▲</sup>), гидрохлоротиазид + хинаприл (Аккузид<sup>▲</sup>), валсартан + гидрохлоротиазид (Ко-Диован<sup>▲</sup>), лозартан + гидрохлоротиазид (Гизаар<sup>▲</sup>), амлодипин + валсартан (Эксфорж<sup>▲</sup>), амлодипин + лизиноприл (Экватор<sup>▲</sup>), метопролол + фелодипин (Логимакс<sup>▲</sup>), верапамил + трандолаприл (Тарка<sup>▲</sup>) и др.

**Контроль эффективности лечения.** При оценке эффективности лечения АД выделяют следующие моменты.

- ▶ Краткосрочные цели:
  - снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более;
  - отсутствие ГК;
  - сохранение или улучшение качества жизни.
- ▶ Среднесрочные цели:
  - достижение целевых значений АД;
  - отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений;
  - устранение модифицируемых факторов риска.
- ▶ Наконец долгосрочной целью лечения считают стабильное поддержание АД на целевом уровне и отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней.

Эффективность лечения контролируют на основании регулярного измерения АД и регулярных медицинских обследований больного (см. раздел «Диагноз и методы обследования»).

**Контроль безопасности лечения.** При назначении празозина, клонидина, гуанетидина существует опасность развития ортостатического коллапса, и АД измеряют в положении пациента лежа и стоя. Разница в 20 мм рт.ст. свидетельствует о высокой вероятности развития у больного ортостатической гипотензии.

Большинство препаратов, снижающих сосудистый тонус (нитраты, БМКК, неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы), вызывают рефлекторную тахикардию, в то же время некоторые препараты способны вызвать брадикардию, снижение силы сердечных сокращений и внутрисердечной проводимости (агонисты центральных  $\alpha$ -адренорецепторов, симпатолитики, пирроксан).

При назначении ИАПФ, БРА, индапамида следует контролировать концентрацию калия в плазме крови.

При приеме метилдопы, теразозина, ИАПФ возможно развитие анемии, лейкопении, а при назначении нифедипина — еще и тромбоцитопении.

Кроме того, при назначении БАБ необходимо помнить о возможности усиления тонуса бронхов и появления бронхоспазма, а при лечении симпатолитиками — о появлении боли в эпигастральной области.