

АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫҢ ЗАМАНАУИ ЕМІНДЕ КОМБИНАЦИЯЛАНҒАН АНТИГИПЕРТЕНЗИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ОРНЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Артериялық гипертензия бүкіл әлем бойынша медико-әлеуметтік маңыздылыққа ие өзекті мәселелердің бірі болып қала береді. Науқастардың басым көпшілігінде комбинацияланған терапия фондында артериялық қысымның нысаналы деңгейіне қол жеткізуге болады, ал науқастардың 15-20% бұл деңгейге жету өте қиынға соғады. Сондықтан, бұл мақалада комбинацияланған антигипертензиялық терапияның кейбір жетістіктерімен, мүмкіндіктері жайлы сөз қозғалады.

Түйінді сөздер: артериялық гипертензия, комбинацияланған антигипертензиялық терапия.

Өзектілігі. Артериялық гипертензия (АГ) кезінде артериялық қысымның (АҚ) қалыпқа келуіне өте сирек жағдайда қол жеткізуге болатыны белгілі. АҚШ мен Францияда мұндай көрсеткіштерге қол жеткізу 27-33% құрайды, ал басқа аймақтарда 5-10% деңгейінде. 1989ж Glasgow Blood Pressure Clinic зерттеулері емдеу барысында қол жеткізілген АҚ деңгейінің артериялық гипертензияның болжамына доминантты ролін және АҚ деңгейінің жеткіліксіз деңгейге түсуі жүрек-қан тамырлар жүйесінің ауруларынан қайтыс болу деңгейін арттыратындығын дәлелдеді. Кейінірек бұл тұжырым NOT зерттеулерінің нәтижесінде дәлелденді [4,5]. АГ еміндегі антигипертензиялық дәрімектердің комбинацияланған кестесі фармацевтикалық арсенал қатарында жоғары АҚ қалыптастыруда маңызды орын алып келгені белгілі. Дегенмен АГ еміндегі комбинацияланған терапияға деген көзқарас бірнеше рет қайта қаралды. Антигипертензиялық дәрімектердің алғашқы фиксацияланған комбинациялары (резерпин+гидралазин; альфа-метилдофа+гидрохлортиазид; гидрохлортиазид+калий сақтаушы диуретиктер) XX ғасырдың 60-шы жылдары пайда болды. 70-80-ші жылдары диуретиктермен бета-адреноблокаторлардың үлкен дозаларының комбинациясы жетекші орын алды. Бірақ, препараттардың жаңа кластарының пайда болуына байланысты комбинацияланған терапияның маңыздылығы ығыстырылып, оның орнына монотерапия режимінде максималды дозаларды саралап пайдалану ережесі қолданылды [2,3].

Антигипертензиялық дәрімектердің жоғары дозаларымен жүргізілетін монотерапия АҚ жоғарылататын контрреттеуші механизмдердің белсенуіне немесе жағымсыз әсерлердің артуына алып келді. Осыған байланысты, кейінгі онжылдықта ангиотензинайналдырушы ферменттің ингибиторларымен (ААФИ) кальций антогонистерінің жоғары антигипертензиялық белсенділігіне деген үміт ақталмады және комбинацияланған терапияның маңыздылығы ескеріле келе олардың АГ емінде қолдану қажеттілігі арта түсті. 90-шы жылдардың аяғында антигипертензиялық дәрімектердің төмен дозалы фиксацияланған комбинациясы пайда болуымен бұл жағдайға деген оң көзқарас арта түсті. Бұл құрамында диуретиктері жоқ (кальций антогонистері+ААФ ингибиторлары; дигидропиридинді кальций антогонисті+бета-адреноблокатор) немесе диуретиктің төмен дозасы бар комбинациялар еді. 1997ж АҚШ Біріккен ұлттық комитетінде баяндалған антигипертензиялық дәрімектер тізімінде антигипертензиялық дәрімектердің 29 фиксацияланған комбинациясы ұсынылған болатын. Жүрек қан-тамыр жүйесінің асқынуларының даму қаупі жоғары науқастарда төмен дозалы комбинацияланған рационалды антигипертензиялық терапияны қолдану қажеттігі ДДСҰ артериялық гипертония бойынша Халықаралық қоғамының (1999ж) және ДАГ-1 (2000) соңғы ұсыныстарында дәлел тапты [1,2].

Сонымен, комбинацияланған антигипертензиялық терапияның даму тарихында бірнеше кезеңдерді бөліп қарауға болады:

- раувольфия туындылары бар немесе олардың жоғары дозалы компоненттері бар комбинацияларды қолдану;
- диуретиктердің жоғары дозасын бета-адреноблокаторлармен, калий сақтаушы диуретиктермен ААФ ингибиторларының комбинациясын қолдану;

- құрамында диуретиктері жоқ фиксацияланған комбинациялар (бета-адреноблокатор+дигидропиридинді кальций антогонистері; кальций антогонистері+ААФ ингибиторлары) немесе диуретиктерді төмен дозада қолдану (гидрохлортиазид 6,25-12,5мг; индапамид 0,625мг).

Антигипертензиялық дәрімектердің рационалды комбинациясы бірқатар жағдайларға жауап беруі тиіс: компоненттерінің қауіпсіздігі және тиімділігі; әсер ету механизмі әртүрлі, бірақ бірін-бірі толықтыруы қажет; монотерапиямен салыстырғанда жоғары тиімділігінің болуы; биожетімділігі мен әсер ету ұзақтығының арысында тепе теңдіктің болуы; АҚ жоғарылауының универсалды механизмдеріне әсер ете алуы; жағымсыз әсерлерінің аз болуы.

Фармакодинамикалық қасиеті ұқсас екі дәрімектің комбинациясы әртүрлі сандық және сапалық жағымсыз әсер тудыруы мүмкін: сенситизация (0+1=1,5); аддитивті әсер (1+1=1,75); суммацияланған және потенциалдық әсер (1+1=3). Осыған байланысты антигипертензиялық дәрімектердің рационалды және рационалды емес комбинацияларын бөліп қарауға болады.

Бекітілген рационалды комбинациялар:

- диуретик+бета-адреноблокатор;
- диуретик+ААФ ингибиторы;
- бета-адреноблокатор+кальций антогонистері (дигидропиридинді);
- кальций антогонисті+АТ₂рецепторларының блокаторы;
- кальций антогонисті+имидозолин рецепторларының агонисті;
- ААФ ингибиторы+ имидозолин рецепторларының агонисті;
- диуретик+ имидозолин рецепторларының агонисті;

Болуы мүмкін, бірақ рациональділігі төмен комбинациялар:

- кальций антогонисті+диуретик;
- бета-адреноблокатор+ААФ ингибиторы.

Рациональді емес комбинациялар:

- бета-адреноблокатор+верапамил немесе дилтиазем;
- ААФ ингибиторы+калий сақтаушы диуретик;
- кальций антогонисті (дигидропиридинді)+альфа 1-адреноблокатор.

Рациональділігі нақтылауды қажет ететін комбинациялар:

- ААФ ингибиторы+АТ 2 рецепторларының блокаторы;
- кальций антогонисті (дигидропиридинді)+кальций антогонисті (дигидропиридинді емес);
- ААФ ингибиторы+альфа 1-адреноблокатор.

Дегенмен комбинацияланған антигипертензиялық терапияның жағымсыз әсерлері де көп болуы мүмкін (кесте 1).

Кесте 1 - Комбинацияланған гипотензиялық дәрімектерді қолданудың жағымсыз әсерлері

Дәрімек А	Дәрімек Б	Б дәрімегінің қатысымен күшеетін жағымсыз әсерлер
Диуретик	Вазодилататорлар	Гипокалиемия
Дигидропиридинді емес КА	Бета блокатор	Атриоветрикулярлы блокада, брадикардия
Альфа-блокатор	Диуретик	Алғашық дозадан кейінгі гипотония, постуральді гипотония
ААФ ингибиторы	Диуретик	Шумақтық фильтрация жылдамдығының азаюы
ААФ ингибиторы	Калий сақтаушы диуретик	Гиперкалиемия
Диуретик	Бета блокатор	Гиперкалиемия, дислипидемия
Гидралазин	Дигидропиридинді КА	Жүрек соғуының жылдамдауы, миокард ишемиясы
Дигидропиридинді КА	Альфа блокатор	Гипотония
ААФ ингибиторы	Альфа блокатор	Гипотония

АГ медикаментті емін таңдауда дәрімектің науқастың одан кейінгі жағдайына тигізетін әсерін есепке алу қажет. Дұрыс таңдау жасалған дәрімекті қолдану емге деген жоғары бейімділіктің кепілі, тиімділігі жоқ дәрімекті таңдау - АҚ бақылаудың жоқтығын немесе дәрігердің ұсынысының орындалмағанын білдіреді. АГ медикаментті коррекциясының бастапқы кестесі эмпириялық болып қалады. Емдеудің дәстүрлі алгоритміне сәйкес емді бір дәрімекпен минимальді дозада бастау дұрыс болып табылады [4,5]. Бірақ, мұндай жағдай әрқашан негізделген болып табылмайды. АГ базалық терапиясына ұсынылған заманауи дәрімектер өз әсерін 4-6 аптадан кейін көрсетеді, сондықтан антигипертензиялық терапияны дұрыс таңдау ұзаққа созылуы мүмкін. Дәрімектерді тағайындауға қатысты белгілі бір көрсетпелер науқастарға осы дәрімектердің дұрыс жүрмеуінің айнымалылығы бұл кезеңді қысқарта алмайды (кесте 2).

Кесте 2 - Белгілі бір антигипертензиялық дәрімектерді қолданудың белгіленген көрсетпелері

Жағдай	Дәрімектер класы
Іркілісті жүрек шамасыздығы	Диуретиктер, ААФ ингибиторлары
Стенокардия	Бета-блокаторлар, АҚ
Миокард инфаркті	Бета-блокаторлар, ААФ ингибиторлары
Диабеттік нефропатия	ААФ ингибиторлары
Дислипидемия	ААФ ингибиторлары, КА, альфа блокаторлар
Инсулинге резистенттілік/қант диабеті	ААФ ингибиторлары, КА, альфа блокаторлар

Ертеректе жеңіл барысты АГ емінде монотерапия қолданылатын. Қазіргі таңда АГ– ны қауіп факторларына сәйкес емдеудің заманауи көзқарастарын ескере отырып, жоғары және өте жоғары қауіп тобындағы науқастарда алғашқы күннен бастап нақты комбинацияланған терапия қолданылып келеді. Сонымен бірге АГ бар науқастарды емдеуде емге деген бейімділік деңгейін ескерген дұрыс. Емге деген бейімділік төмен болған жағдайда нақты белгіленген комбинацияларға жүгінуге болады.

Емге деген бейімділікке әсер ететін факторлар:

А) дәрімектермен байланысты:

- қабылданатын дәрімектер саны және оның жиілігі;
- дәрімекті қабылдау мерзімі;

Б) науқастардың жеке сипаттамалары:

- білім деңгейі, мәдени және жанұялық жағдайы;
- жынысы;
- темекі тарту, алкогольді ішімдіктерді қолдануы;

В) жалпы және экономикалық аспектілері:

- дәрмектің бағасы;
- дәрігерге келіп қаралу және зерттелу саны;
- дәрігер қабылдауына кезекке және зерттеулерге кететін уақыты;
- дәрігердің білімділік деңгейі және қолданылып жүрген стандарттар;
- дәрігер мен науқас арасындағы қарым-қатынас.

Комбинацияланған антигипертензиялық дәрмектерді қолданудың тиімділігі:

- тағайындаудың және дозасын тиртлеудің ыңғайлылығы;
- құрамындағы дәрмектердің комбинациялық әсерінің арқасында максималді антигипертензиялық әсерге қол жеткізуге мүмкіндіктің болуы;
- емге жұмсалатын қаражаттың аздығы, яғни, комбинацияланған дәрмектер бағасы әрқашан жеке дәрмекке қарағанда арзанырақ болуы.

Қорытынды:

Сонымен, қазіргі таңда АГ емінде екі принциптік бағытты қолдануымызға болады: тиімді және жағымсыз әсері аз, қолайлылығы жоғары монотерапия немесе фиксацияланған антигипертензиялық дәрмектер комбинациясын қолдану. АГ патогенезі жайлы соңғы көзқарастарға сәйкес, төмен дозалы фиксацияланған комбинацияланған дәрмектермен емдеу нәтижесінде ем тиімділігі артады, жағымсыз әсерлердің дамуы аз байқалады, науқастардың емге деген бейімділігі жоғарылайтыны белгілі.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония. - М.: Форте Арт, 2001. - 208 с.
- 2 Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в РФ (ДАГ 1) // Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - №9(3). - С. 25-31.
- 3 Долженко М.Н. Принципы доказательной медицины в лечении артериальной гипертонии: анализ результатов исследований ASCOT-BPLA и ALLHAT // Практическая ангиология. - 2005. - №1. - С. 38-43.
- 4 Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертонии // Рус. мед. журнал. - 2007. - №15(28). - С. 2138-2143.
- 5 Карпов Ю.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: какая комбинация лучше? // Рус. мед. журнал. - 2008. - №21. - С. 1458-1461.
- 6 Sellin L. et al. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension // J. Hypertens. - 2005. - Vol. 11. - P. 2083-2092.
- 7 Sica D., Ripley E. Low-dose fixed-combination antihypertensive therapy in hypertension. A companion to the Brenner and Rector's the Kidney. W.B. Saunders. - 2000. - 504 p.
- 8 Tepstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. «Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial» // J. Hypertens. - 2001. - Vol.19. - P.303-309.

Э.Д. ИСКАНДИРОВА, Г.А. ШАГИЕВА, Б.О. САХОВА

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г.Шымкент

МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме: Артериальная гипертония остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем во всем мире. У большинства пациентов целевой уровень артериального давления достигается только при использовании комбинированной терапии, а у 15-20% больных не может быть достигнут и двухкомпонентной комбинацией. Результаты крупных исследований показывают эффективность, безопасность и перспективность использования в медицинской практике препаратов, сочетающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с диуретиком и с антагонистом кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия

E.D. ISKANDIROVA, G.A. SHAGIEVA, B.O. SAHOVA

Ahmet Yassawi International Kazakh Turkish University, Shymkent city

IN THE MODERN TREATMENT OF HYPERTENSION COMBINED PLACE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Resume: Arterial hypertension remains to be one of the most significant medicosocial problems of the World. For the majority of patients the control of arterial pressure, is achieved only by usage of combination drug therapy, and for 15-20% of patients hypertension cannot be controlled even by application of two drugs. Results of large studies show effectiveness, safety and possibility of using the combination of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and thiazide diuretics or dihydropyridine calcium-channel blocker in medical practice.

Keywords: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy