

И.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, к.м.н., А.О. КОНРАДИ, д.м.н., профессор,
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ ДОКСАЗОЗИНА

В настоящем кратком обзоре обсуждается роль α -адреноблокаторов, и в частности доксазозина как типичного их представителя, в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Подчеркивается значение доксазозина в качестве компонента комбинированной антигипертензивной терапии для преодоления резистентности к лечению. Отдельно обсуждены клинические ситуации, где особенно оправданно применение доксазозина.

Ключевые слова: α -адреноблокаторы, антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия, артериальное давление, доксазозин

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних нескольких лет все большее внимание исследователей и клиницистов привлекается к проблеме резистентной артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. Повышенный интерес специалистов обусловлен, с одной стороны, расширяющимся арсеналом антигипертензивных препаратов, с другой стороны, внедрением немедикаментозных инвазивных способов лечения резистентной АГ: ренальной симпатической денервации [3], хронической электрической стимуляции барорецепторов синокаротидной зоны [4].

Вместе с тем перед специалистом-кардиологом, оказывающимся лицом к лицу перед пациентом, часто встает не совсем простой вопрос об алгоритмах лечения резистентной АГ в конкретной клинической ситуации, особенно в свете персонализированной медицины. Принятые медицинским сообществом рекомендации по диагностике и лечению АГ [5, 6] декларируют необходимость в подобных ситуациях комбинированной антигипертензивной терапии, как правило включающей диуретик, блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокатор «медленных» кальциевых каналов (БКК). К сожалению, далеко не у всех пациентов подобные комбинации оказываются высокоэффективными. У части пациентов артериальное давление (АД) остается выше целевых значений, а причины и механизмы этого феномена не до конца расшифрованы. Может быть, дело обстоит в том, что такая трехкомпонентная комбинация напрямую не модулирует состояние симпатической нервной системы (СНС). Если роль β -адреноблокаторов (β -АБ) в качестве препаратов первой линии для лечения АГ не подлежит сомнению, то значение α -адреноблокаторов (α -АБ) часто пересматривалось. Таким образом, на сегодняшний день в литературе можно встретить различные точки зрения в отношении применения α -АБ при АГ и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель настоящего обзора состоит в анализе состояния проблемы применения α -АБ на примере типичного представителя доксазозина для лечения пациентов с резистентной АГ.

ПРИМЕНЕНИЕ α -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

На протяжении десятилетий с момента внедрения α -АБ в клиническую практику вплоть до конца XX в. эти препараты входили в состав средств первой линии для лечения АГ. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества АГ 1999 г. [7] α -АБ, обладая выраженным антигипертензивным эффектом за счет связывания с периферическими постсинаптическими α -адренорецепторами, наиболее показаны пациентам с АГ в сочетании с дизурическими расстройствами, обусловленными урообструктивным синдромом на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Среди вариантов комбинированной терапии было четко позиционировано сочетание α - и β -АБ.

Полученные в 2000 г. результаты многоцентрового международного исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – исследование влияния антигипертензивной и липид-снижающей терапии на предотвращение сердечных приступов) подвергли позиции α -АБ серьезным испытаниям [8]. Так, оказалось, что лечение доксазозином по сравнению с хлорталидоном сопровождалось удвоением относительного риска развития случаев сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых событий [8]. В результате пациенты, получавшие доксазозин, были досрочно исключены из исследования, а трайл в отношении доксазозина преждевременно прекращен. Таким образом, доксазозин был исключен из препаратов первой линии для монотерапии АГ.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2003 г. [9], а также Американские рекомендации JNC VII (2003) [10] констатировали необходимость применения α -АБ, в частности доксазозина, в качестве предпочтительно-го средства при сочетании АГ с ДГПЖ у мужчин. По-прежнему

сохранялась рациональная комбинация α - и β -АБ для сочетанной терапии АГ.

Определенный ренессанс в отношении доксазозина наступил после публикации результатов исследования ASCOT (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — англо-скандинавское исследование сердечных исходов) [11]. В соответствии с протоколом исследования часть пациентов, не достигших целевого уровня АД на фоне двойной комбинированной антигипертензивной терапии, в качестве третьего препарата получают доксазозин в дозе 4–8 мг/сут в гастроинтестинальной форме пролонгированного действия. В подобной трехкомпонентной терапии нуждались пациенты (11 768 из 19 257 участников), которые на фоне лечения БКК и ИАФ или β -АБ и диуретиком не достигали целевых значений АД (140/90 или 130/80 мм рт. ст. для больных с сахарным диабетом). При этом на фоне присоединения к исходному лечению доксазозина АД снизилось в среднем на 11,7/6,9 мм рт. ст. на протяжении 4–31 мес. наблюдения, а 29,7% пациентов достигли целевых показателей АД. Частота развития сердечной недостаточности на фоне приема доксазозина заметно не выросла. Доксазозин в целом хорошо переносился, и только 7,5% пациентов были вынуждены прервать лечение препаратом ввиду развития побочных эффектов, главными из которых были головокружение, слабость, головная боль, периферические отеки. В то же время остается неясным, были ли эти нежелательные явления следствием приема доксазозина, или они появились отсроченно в связи с применением исходных антигипертензивных препаратов. Кроме того, в результате исследования ASCOT было продемонстрировано благоприятное влияние доксазозина на липидный профиль пациентов и лишь небольшое, не достигающее уровня достоверности повышение уровня глюкозы натощак.

■ В результате исследования ASCOT было продемонстрировано благоприятное влияние доксазозина на липидный профиль пациентов и лишь небольшое, не достигающее уровня достоверности повышение уровня глюкозы натощак

Учитывая результаты ALLHAT, касающиеся доксазозина, заслуживает особого упоминания исследование Matsui Y.L. et al. [12], целью которого являлась оценка влияния доксазозина на структуру и функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ. В результате было установлено, что на фоне приема доксазозина однократно на ночь по сравнению с контролем АД существенно снизилось и уменьшилась толщина задней стенки ЛЖ. Однако несколько увеличился конечно-диастолический диаметр ЛЖ только в тех случаях, когда пациенты одновременно не получали диуретик. При этом было зарегистрировано три случая развития сердечной недостаточности в группе доксазозина и ни одной подобной ситуации в группе контроля. Авторы заключили, что применение доксазозина может способствовать дилатации ЛЖ у пациентов с АГ,

однако комбинированная терапия α 1-АБ и диуретика может предотвращать данный процесс. Spoladore R.L. et al. [13] в небольшом ретроспективном исследовании эффективности и безопасности доксазозина как элемента дополнительной терапии пациентов с мягкой и умеренной сердечной недостаточностью и АГ (n = 122) не обнаружили негативного влияния препарата на частоту ассоциированных с сердечной недостаточностью госпитализаций и смертность пациентов.

В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [6] на основании обобщенного исследовательского и клинического опыта определено значение α -блокаторов, и в частности доксазозина, в качестве дополнительного эффективного компонента антигипертензивной терапии у пациентов с АГ без явных признаков сердечной недостаточности. Итак, стоило бы обозначить позиции доксазозина в лечении резистентной к лечению АГ.

■ ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ И α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Только единичные исследования посвящены анализу эффективности α -АБ (доксазозин) у больных резистентной АГ. Так, в работе Rodilla E. et al. [14] было показано снижение АД на 16/7 мм рт. ст. при применении доксазозина в дозе 4 мг/сут в составе комбинированного лечения больных с резистентной АГ.

По мнению экспертов [15, 16], при наличии рефрактерности к терапии периферические α -АБ могут быть показаны в качестве дополнительных антигипертензивных средств для снижения активности симпатической нервной системы в сочетании с β -АБ или при наличии противопоказаний к последним в режиме монотерапии.

Следует, несомненно, учитывать наличие ряда побочных явлений при приеме α -АБ, среди которых наиболее важны рефлекторная тахикардия и ортостатическая гипотензия. В большинстве случаев в повседневной клинической практике данная симптоматика нивелируется совместным применением β -АБ или центральных симпатолитических средств.

Не подлежащим сомнению клиническим показанием к назначению периферических α -АБ являются симпато-адреналовые кризы как проявление феохромоцитомы и эссенциальной резистентной АГ. В данных случаях прием этих препаратов может служить как профилактической мерой, так и средством лечения кризовых повышений АД. В подобных ситуациях антиадренергические средства выступают на первый план и служат не только терапевтической прерогативой, но и инструментом дифференциальной диагностики. Терапевтические мероприятия и на этапах подготовки к хирургическому лечению феохромоцитомы, и при лечении гипертензии с симпато-адреналовыми кризами обязательно должны включать как β -, так и α -АБ в адекватных дозах.

■ ПЕРИОПЕРАТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Хотя частота симптоматической АГ, обусловленной феохромоцитомой или параганглиомой, невелика и составляет

0,1–0,2% гипертензивных пациентов, тяжесть и потенциальная опасность клинических проявлений очень высока. В ретроспективном многоцентровом исследовании Conzo G. et al. [17] был обобщен опыт применения доксазозина в периоперационном периоде у 48 пациентов, страдающих феохромоцитомой. Авторы выяснили, что лечение доксазозинем в подобных ситуациях должно начинаться по крайней мере за 2 нед. до планируемого хирургического вмешательства не только у гипертензивных, но и нормотензивных пациентов. Терапия доксазозинем в целом хорошо переносится и не сопровождается какими-либо нежелательными явлениями. Интраоперационные гипертонические кризы были зарегистрированы у 7 из 48 пациентов и не привели к каким-либо послеоперационным осложнениям. Хотя применение доксазозина не позволило предупредить развитие кризов в ходе операции, оно облегчило их интраоперационное лечение (эсмололом, нитропруссидом натрия, клонидином) и, возможно, позволило избежать осложнений.

В другом обзоре Mazza A. et al. [18] особенно подчеркивается необходимость более раннего опережающего применения α -АБ в составе антиадренергических средств для купирования симпат-адреналовых кризов для того, чтобы избежать гиперстимуляции α -адренорецепторов и прогрессирующего повышения АД при приеме β -АБ.

Среди специалистов дискутируется также вопрос о необходимости применения α -АБ при феохромоцитоме с нормальным уровнем АД (таких случаев насчитывается около 30%). В исследовании Shao Y. et al. [19] не обнаружено различий в динамике показателей АД в ходе операции и после нее у нормотензивных пациентов с феохромоцитомой, получавших и не получавших доксазозин. Таким образом, доксазозин не продемонстрировал каких-либо преимуществ в отношении контроля гемодинамики у пациентов с феохромоцитомой и нормальным АД. В другом исследовании [20] применение медленно высвобождающегося доксазозина по сравнению с феноксibenзаминем перед операцией сопровождалось более низкой вариабельностью систолического АД в процессе операции, стабильным «поведением» АД и укорочением послеоперационного периода. Таким образом, доксазозин может рассматриваться как обязательный компонент периоперационного сопровождения у больных феохромоцитомой и стабильной или кризовой АГ. В ситуациях сочетания феохромоцитомы с нормальным АД необходимо всегда принимать в расчет потенциальную опасность интраоперационного гипертонического криза и быть готовым к экстренному применению α -АБ.

■ АДДИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОКСАЗОЗИНА

Согласно результатам уже упоминавшегося многоцентрового проспективного исследования ASCOT доксазозин в составе комбинированной терапии продемонстрировал не только отчетливый антигипертензивный эффект, но и благоприятное воздействие на липидный профиль пациентов с АГ. Таким образом, можно считать показанным применение доксазозина в качестве дополнительного антигипертензив-

ного препарата у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. Разумеется, данный препарат никоим образом не является заменителем классических липид-снижающих препаратов, а может лишь потенцировать действие последних.

Одной из четко обозначенных сфер применения доксазозина является урообструктивный синдром, обусловленный ДППЖ в сочетании с АГ. Частота развития ДППЖ у мужчин с АГ в возрасте старше 60 лет составляет около 25% [21]. Периферическая α -адреноблокада в подобных клинических ситуациях сопровождается не только снижением АД, но и облегчением дизурической симптоматики за счет блокирования α_2 -адренорецепторов, локализованных преимущественно в шейке мочевого пузыря, и улучшения функции детрузора мочевого пузыря.

■ Доксазозин может рассматриваться как обязательный компонент периоперационного сопровождения у больных феохромоцитомой и стабильной или кризовой АГ

В исследовании Lee S.H. et al. [22] приняли участие 272 пациента, страдающих АГ, с нормальным АД на фоне предшествующей терапии, 293 человека с нормальным АД без лечения, 216 пациентов, не достигших нормального АД на фоне предшествующей терапии, и 172 больных АГ без исходной антигипертензивной терапии. Показатели гемодинамики оценивались исходно и через 2 мес. на фоне приема доксазозина (гастроинтестинальная терапевтическая система) в дозе 4 мг на ночь. В результате лечения в группе пациентов с АГ, не достигавших целевого уровня на фоне предшествующей терапии, АД снизилось на 16,6/18,0 мм рт. ст., а среди пациентов с АГ без исходного лечения – на 8,6/5,2 мм рт. ст. В свою очередь, на фоне применения доксазозина не было выявлено достоверных изменений параметров гемодинамики у нормотензивных больных без исходного антигипертензивного лечения. Кроме того, в динамике было выявлено как уменьшение дизурических расстройств, так и улучшение качества жизни пациентов, получавших доксазозин.

Ввиду потенциальной опасности побочных явлений у пациентов старших возрастных групп особого внимания требует анализ вероятности развития ортостатической гипотензии у пациентов с АГ и ДППЖ. По различным данным, частота постуральной гипотензии у подобных пациентов составляет около 5%, тогда как суммарная вероятность всех нежелательных реакций составляет примерно 10%.

Головокружение, снижение АД в вертикальном положении, постуральная тахикардия могут отражать прямое действие α -АБ и служить маркером исходной вегетативной дисфункции. Однако, по мнению Guzik P.L. et al. [23], однократный прием доксазозина в таблетированной форме медленного высвобождения на ночь не только не ухудшает, но и улучшает автономную функцию (вариабельность сердечного ритма и спонтанную барорефлекторную чувствительность) у

пациентов с неконтролируемой АГ. Таким образом, доксазозин может быть рекомендован пациентам, в т. ч. и пожилого возраста, для купирования дизурических расстройств при ДГПЖ. При этом необходимо соблюдать определенную осторожность в начале лечения, при эскалации доз, а эффективная дозировка в таких ситуациях обычно составляет 2–4 мг/сут однократно на ночь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доксазозин как типичный представитель α -АБ, не являясь препаратом выбора для инициального лечения неосложненной АГ, занимает прочное положение среди эффективных антигипертензивных препаратов для комбинированной

терапии пациентов с трудноконтролируемой или резистентной АГ.

В большинстве случаев доксазозин хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности.

Длительное применение α -АБ сопровождается благоприятными метаболическими эффектами на липидный профиль больных. У пациентов, страдающих АГ и ДГПЖ, на фоне лечения доксазозин не только снижается АД, но и уменьшаются дизурические расстройства.

Доксазозин и другие α -АБ являются эффективными препаратами выбора для консервативного лечения симпато-адреналовых кризов при АГ и предоперационной подготовки у больных гормонально-продуцирующими новообразованиями мозгового слоя надпочечников.



ЛИТЕРАТУРА

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008, 117: 510–526.
2. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012, 98: 254–261.
3. Esler M, Krum H, Schlaich M. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2012, 126: 2976–2982.
4. Lohmeier T, Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation. Mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension*. 2011, 57: 880–886.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010, 3: 23–27.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013, 31: 1281–1357.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens*. 1999, 17: 151–183.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000, 283: 1967–1975.
9. Zanchetti A et al. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2003, 21: 1011–1053
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA*. 2003, 289: 560–2572.
11. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third line antihypertensive therapy on BP and lipids in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 2008, 118: 42–48.
12. Matsui YL, Eguchi K, Shibasaki S et al. Effect of doxazosin on the left ventricular structure and function in morning hypertensive patients: the Japan Morning Surge 1 study. *J. Hypertens*. 2008, 26, 7: 1463–1471.
13. Spoladore RL, Roccaforte R, Fragasso G et al. Safety and efficacy of doxazosin as an «add-on» antihypertensive therapy in mild to moderate heart failure patients. *Acta Cardiol*. 2009, 64, 4, 485–91.
14. Rodilla E, Costa JA, Perez-Lahiguera F et al. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension. *Rev. Esp. Cardiol*. 2009, 62: 158–166.
15. Elliott WJ. Management of Resistant hypertension. *Curr. Cardiovasc. Rep*. 2011, 5: 373–382.
16. Chapman NI, Chen CY, Fujita T et al. Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension? *J. Hypertens*. 2010, 28, 9: 1796–1803.
17. Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M. Role of Preoperative Adrenergic Blockade with Doxazosin on Hemodynamic Control during the Surgical Treatment of Pheochromocytoma: A Retrospective Study of 48 Cases. *American Surgeon*. 2013, 79: 1196–1202.
18. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrin*. 2013. Epub 4 Jul 2013. doi 10.1007/s 12020-013-0007-y.
19. Shao Y, Chen R, Shen CJ et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J. Hypertens*, 29 (12): 2429–32.
20. Zhu Yu, He H, Su T et al. Selective α 1-adrenoreceptors antagonists (controlled released tablets) in preoperative management of pheochromocytoma. *Endocr*. 2010, 38: 254–259.
21. Boyle P, Napalkov P. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observation on concomitant hypertension. *Scand J Urol Nephrol*. Suppl. 1995. 168: 7–12.
22. Lee SH, Park KK, Mah S, Chung BH. Effects of a-blocker ‘add on’ treatment on blood pressure in symptomatic BPH with or without concomitant hypertension. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2010, 13: 333–337.
23. Guzik PL, Wykretowicz A, Krauze T, Piskorski J et al. Add-on therapy with a nighttime dose of doxazosin in patients with uncontrolled hypertension: effects on autonomic modulation of the cardiovascular system. *Hypertens Res*. 2008, 31, 3: 443–453.