

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Назарчук И.И.

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье проведен обзор основных классов лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения артериальной гипертензии (АГ) у детей. Представлена классификация ЛП по механизму действия, химической структуре, фармакологическим свойствам и продолжительности действия. Определены медицинские показания и противопоказания, а также нежелательные реакции при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторов (β -АБ) и мочегонных препаратов. Рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности гипотензивных препаратов применяемых для лечения АГ у детей.

Ключевые слова: гипотензивные препараты, дети, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, мочегонные препараты, рандомизированные контролируемые исследования.

Введение. Во всем мире распространенность АГ у детей и подростков продолжает расти и по зарубежным данным составляет – 3,5 %. Высокое АД выше у мальчиков (15–19 %), чем у девочек (7–12 %). Подростки с повышенным АД прогрессируют до АГ со скоростью 7 % в год. Основными причинами роста АГ у детей является увеличение числа подростков с избыточной массой тела, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Течение АГ у детей стало более злокачественным, что приводит к более раннему поражению органов-мишеней и необходимости назначения медикаментозной терапии, в свою очередь дети демонстрируют уникальные различия в метаболизме и реакции на ЛП по сравнению со взрослым населением, поэтому использование у детей неизученных или недостаточно изученных ЛП увеличивает риск нежелательных реакций и может привести к недостаточной эффективности терапии. За последнее время было проведено большое количество РКИ по оценке эффективности применения гипотензивных препаратов (уже давно используемых в лечении АГ у взрослых) в лечении АГ у детей. Это позволило включить в соответствующие клинические рекомендации (Соединенных Штатов Америки, Европы, России) новые ЛП для лечения АГ в педиатрической практике [1, 2, 3].

Цель работы: оценить современные подходы к медикаментозному лечению АГ у детей, провести сравнительную характеристику и определить медицинские показания и противопоказания к назначению основных групп ЛП используемых для лечения АГ детей.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью проанализированы рекомендации по лечению АГ, опубликованные ведущими международными

профессиональными сообществами специалистов в сфере диагностики, лечения, медицинской профилактики АГ в педиатрической практике. Проведен поиск информации в сети PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, по ключевым словам.

В настоящее время для лечения АГ у детей применяется 5 основных групп антигипертензивных препаратов [3, 4]:

1. Ингибиторы АПФ;
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II;
3. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов;
4. Тиазидные диуретики;
5. β -адреноблокаторы.

ИАПФ подавляют ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), что снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы. Блокирование активности кинаиназы II сопровождается уменьшением образования ангиотензина II (АТII), что вызывает снижение его вазоконстрикторных и других биологических влияний, а также замедление расщепления брадикинина и увеличение его концентрации, что сопровождается усилением вазодилаторных эффектов за счет повышения продукции оксида азота и вазодилаторных простагландинов [5, 6].

Системные эффекты ИАПФ. Сердечно-сосудистые эффекты:

1. Системная артериальная вазодилатация за счет снижения общего сосудистого периферического сопротивления;
2. Обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ);
3. Предотвращение гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий (процессов ремоделирования).

Нейрогуморальные эффекты:

1. ИАПФ, тормозя активность кинаиназы II, уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов, повышают образование простагландин-синтетазы, что в конечном итоге приводит к увеличению синтеза простагландинов E2 и I2 (простациклина), оказывающих сосудорасширяющее и натрийуретическое действие;
2. Уменьшают синтез и секрецию альдостерона, что приводит к увеличению выделения из организма натрия и воды и задержке калия;
3. Снижают активность симпатической нервной системы;
4. Повышают тонус блуждающего нерва;
5. Уменьшают высвобождение аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона), что снижает концентрацию натрия и хлора в проксимальном канальце нефрона и повышает выведение жидкости из организма;
6. Увеличивают высвобождение монооксида азота (эндотелиального фактора расслабления) в сосудистой стенке, почках и головном мозге;
7. Уменьшают секрецию эндотелина-I (вазоконстриктор);
8. Уменьшают содержание предсердного натрийуретического пептида в крови и миокарде вследствие уменьшения пред- и постнагрузки.

Почечные эффекты:

1. Снижают гидравлическое давление в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол, в результате чего уменьшается проницаемость базальной мембраны для белков и подавляется пролиферация мезангиума, что замедляет развитие гломерулосклероза.

Метаболические эффекты:

1. Повышают чувствительность рецепторов к инсулину и усиливают потребления глюкозы;
2. Усиливают распад липопротеидов низкой плотности;
3. Увеличивают синтез липопротеидов высокой плотности;

4. Уменьшают синтез триглицеридов.

Общепринятой классификации ИАПФ в настоящее время не существует. Широкое распространение получила классификация по химической структуре, в соответствии с которой выделяют препараты, содержащие сульфгидрильную, карбоксильную, фосфинильную и гидроксикамовую группу [5, 6]. Считается, что наличие в химической структуре сульфгидрильной группы (каптоприл, зофеноприл) обуславливает появление таких нежелательных реакций как нейтропения, потеря вкусовой чувствительности, неприятный вкус во рту и протеинурия [5, 6]. Классификация ИАПФ по химическому строению представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация ИАПФ по химическому строению

Поколение	Химическая структура	Препарат
I поколение	Содержащие сульфгидрильную группу	Каптоприл Зофеноприл
II поколение	Содержащие карбоксильную группу	Эналаприл Лизиноприл Периндоприл Рамиприл
III поколение	Содержащие фосфинильную группу	Фозиноприл
IV поколение	Содержащие гидроксикамовую группу	Идраприл

Согласно фармакокинетической классификации, ИАПФ разделяют на липофильные лекарства, липофильные пролекарства и гидрофильные лекарства. Среди ИАПФ только каптоприл и лизиноприл обладают самостоятельной биологической активностью. Остальные препараты являются пролекарствами и приобретают фармакологическую активность только после превращения в активные метаболиты. Превращение в активные метаболиты происходит в основном в печени и в слизистой оболочке органов желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Классификация ИАПФ (Орие, 1999 г.) представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Классификация ИАПФ (Орие, 1999 г.)

Класс	Лекарство/пролекарство	Препарат
Класс I	Липофильные лекарства (метаболизируются печенью)	Каптоприл
Класс II	Липофильные пролекарства	
Класс IIА	Препараты активные, метаболиты которых выводятся ч/з почки	Эналаприл Периндоприл
Класс IIВ	Препараты активные, метаболиты которых выводятся ч/з почки и печень	Рамиприл Фозиноприл Спиреприл
Класс IIС	Препараты активные, метаболиты которых выводятся ч/з печень	Трандораприл
Класс III	Гидрофильные лекарства (выводятся почками в неизменном виде)	Лизиноприл

Кроме того, ИАПФ классифицируются в зависимости от продолжительности фармакологического действия. Согласно этой классификации, можно выделить препараты короткого действия, которые следует назначать 2–3 раза в сутки, препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо назначать 1–2 раза в сутки, препараты длительного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме один раз в сутки [5, 6]. При лечении АГ у детей предпочтительным является однократный прием препарата. В то же время возможность

назначения препарата дважды в сутки существенно облегчает индивидуальный подбор дозы и ее коррекцию для исключения гипотонии [1]. Классификация ИАПФ по продолжительности действия представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Классификация ИАПФ по продолжительности действия

Продолжительность действия	Кратность приема	Препарат
Короткого действия	3 раза в день	Каптоприл
Средней продолжительности действия	2 раза в день	Эналаприл Зофеноприл
Длительного действия	1 раз в день	Лизиноприл Периндоприл Рамиприл Фозиноприл

Сравнительная фармакокинетика ИАПФ представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Фармакокинетика ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность (%)	Связь с белками (%)	Элиминация	T max. (часы)	T1/2 (часы)
Каптоприл	75	25–30	Почки	1,0	2,0
Лизиноприл	25–60	< 10	Почки	6,0–7,0	10,0–13,0
Рамиприл	50–60	56	Почки (60 %) Печень (40 %)	2,0–3,0	10–16
Фозиноприл	25–30	97–98	Почки (50 %) Печень (50 %)	3,0	12,0
Эналаприл	60	50–60	Почки	3,0–4,0	11,0

РКИ были проведены в отношении пяти ИАПФ: каптоприла, эналаприла, лизиноприла, фозиноприла и рамиприла. Все пять препаратов были рекомендованы для лечения АГ у детей [4, 7]. Рекомендации по режимам дозирования ИАПФ при медикаментозном лечении АГ у детей представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Режим дозирования ИАПФ при лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная суточная доза
Каптоприл	РКИ	0,3–0,5 мг/кг/сут, в 2–3 приема	40 мг/сут
Эналаприл	РКИ	0,08 мг/кг/сут, в 1–2 приема	40 мг/сут
Лизиноприл	РКИ	0,07 мг/кг/сут, в 1 прием	40 мг/сут
Фозиноприл	РКИ	0,1 мг/кг/сут, в 1 прием	40 мг/сут
Рамиприл	РКИ	2,5 мг/сут, в 1–2 приема	20 мг/сут

Эналаприл был одобрен FDA США для лечения АГ у детей в 2002 году. У пациентов, получавших эналаприл, наблюдалось дозозависимое снижение как САД, так и ДАД. Эналаприл хорошо переносился и был безопасен. Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение (3,6 %) и головная боль (1,8 %), только один раз препарат был отменен (<1 %) из-за нежелательных реакций [7].

Лизиноприл и фозиноприл были одобрены FDA США для лечения АГ у детей в 2003 году. В ходе исследования лизиноприл продемонстрировал снижение САД и ДАД. Он был безопасен и хорошо переносился с небольшим количеством случаев прекращения лечения (<1 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были

головная боль (3,5 %), головокружение вследствие гипотонии (1,7 %) и боль в животе (1,7 %) [7].

В ходе клинических исследований фозиноприла все три уровня дозы (0,1, 0,3 и 0,6 мг/кг) были одинаково эффективны в снижении САД и ДАД. Прекращение приема фозиноприла вследствие нежелательных реакций наблюдалось редко (1,6 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (20,1 %), назофарингит (9,6 %), кашель (9,1 %), фарингит (8,6 %) и боль в животе (6,2 %) [7].

Рамиприл так же доказал свою эффективность при лечении АГ у детей. В результате РКИ была доказана способность рамиприла не только снижать САД и ДАД, но и массу миокарда левого желудочка и тем самым вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Кроме того, рамиприл является эффективным и безопасным препаратом для лечения АГ у детей с хроническими заболеваниями почек, ассоциированными с протеинурией [2, 7].

Показания к назначению ИАПФ [4]:

1. АГ+сахарный диабет;
2. АГ+метаболический синдром;
3. АГ+гипертрофия левого желудочка;
4. АГ+хроническая болезнь почек;
5. АГ+протеинурия.

Противопоказания к назначению ИАПФ [4]:

1. Гиперкалиемия;
2. Двухсторонний стеноз почечных артерий;
3. Стеноз почечной артерии единственной почки;
4. Беременность (девочки-подростки должны быть предупреждены о тератогенном действии на плод).

Нежелательные реакции ИАПФ [4]:

1. Гипотония первой дозы;
2. Гиперкалиемия;
3. Сухой кашель;
4. Азотемия;
5. Отек Квинке.

БРА являются специфическими антагонистами рецепторов ангиотензина II и оказывают избирательное антагонистическое действие на АТ1-рецепторы, которые ответственны за реализацию эффектов АП. Селективная блокада АТ1-рецепторы при сохранении способности циркулирующего АП взаимодействовать с АТ2-рецепторами, способствует дополнительным органопротективным эффектам.

Важным является отсутствие у этой группы ЛП влияния на уровень брадикинина. БРА не ингибируют кининазу II, тем самым не влияют на уровень брадикинина, играющего ключевую роль в кининовой системе. В результате чего эффекты брадикинина (сосудорасширяющее и натрийуретическое действие) не потенцируются и, как следствие, наблюдается уменьшение таких нежелательных реакций, характерных при назначении ИАПФ, как кашель, ангионевротический отек, снижение АД, чрезмерная вазодилатация.

Препараты этой группы взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам и уменьшению концентрации мочевой кислоты [8].

Системные эффекты БРА [8]

Сердечно-сосудистые эффекты:

1. Системная артериальная вазодилатация;
2. Обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка;
3. Предотвращение гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий (процессов ремоделирования).

Сартаны, кроме гипотензивного действия, оказывают положительное влияние на сердце, почки, мозг и другие внутренние органы, обладая определенными протективными свойствами:

1. Уменьшают гипертрофию левого желудочка сердца;
2. Улучшают диастолическую функцию сердца;
3. Уменьшают возникновение и выраженность желудочковой аритмии;
4. Снижают выделение белка с мочой;
5. Увеличивают ток крови в почках, при этом не уменьшая скорость клубочковой фильтрации;
6. Не влияют или улучшают показатели сахара, холестерина и пуринов в крови;
7. Повышают чувствительность ткани к инсулину, за счет чего уменьшается инсулинорезистентность;
8. Оказывают онкопротективное действие;
9. Обладают церебропротективными свойствами.

Классификация БРА. Существуют несколько классификаций БРА: по химической структуре, в зависимости от наличия активного метаболита и от типа антагонизма с ангиотензином II [8]. Классификация БРА по химической структуре и в зависимости от наличия активного метаболита представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Классификация БРА по химической структуре и в зависимости от наличия активного метаболита

Химическая структура	Препарат	Лекарство/пролекарство
Бифениловые производные тетразолина	Лозартан Кандесартан Ирбесартан	Пролекарство Пролекарство Активное лекарство
Небифениловые нететразолиновые соединения	Эпросартан	Активное лекарство
Небифениловые тетразолины	Телмисартан	Активное лекарство
Негетероциклические соединения	Валсартан	Активное лекарство

В зависимости от типа антагонизма БРА делятся на конкурентные и неконкурентные. Конкурентные (лозартан, эпросортан) блокируют те же участки рецепторов, что и эндогенные регуляторы (агонисты) и устраняют эффекты агонистов в определённых концентрациях. Неконкурентные БРА подавляют стимулирующее действие АТII на рецепторы вне зависимости от концентрации агониста, а также характеризуются более медленной скоростью диссоциации из связи с рецептором, что связано с продолжительностью действия препарата [8]. Фармакокинетика и фармакодинамика БРА представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Фармакокинетика и фармакодинамика БРА

Препараты	Связь с рецепторами	Селективность к АТ 1 рецепторам	Биодоступность (%)	T1/2 (ч)
Лозартан	Конкурентная	1 000	33	2–6 для EXP3174
Валсартан	Неконкурентная	20 000	35	6–10
Ирбесартан	Неконкурентная	8 500	60–80	11–15
Кандесартан	Неконкурентная	10 000	15	9
Телмисартан	Неконкурентная	3 000	42–58	24
Эпросартан	Конкурентная	1 000	13	5–9
Олмесартан	Неконкурентная	12 500	26	13

РКИ были проведены в отношении пяти БРА: лозартана, валсартана, кандесартана, олмесартана, ирбесартана. По результатам исследований для лечения АГ у детей были рекомендованы четыре препарата: лозартан, валсартан, кандесартан, олмесартан [4, 7]. Рекомендации по режимам дозирования БРА при медикаментозном лечении АГ у детей представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Режим дозирования БРА при медикаментозном лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная доза
Лозартан	РКИ	0,7 мг/кг/сут до 50 мг в 1-2 приема	1,4 мг/кг/сут до 100 мг/сут
Валсартан	РКИ	0,4 мг/кг/сут до 40 мг в 1 прием	40–80 мг/сут
Кандесартан	РКИ	0,16 мг/кг/сут в 1 прием	0,5 мг/кг/сут
Олмесартан	РКИ	10 мг вес <35 кг 20 мг вес ≥ 35 кг	20 мг вес <35 кг 40 мг вес ≥ 35 кг
Ирбесартан	РКИ	75–150 мг/сут в 1 прием	300 мг/сут

Лозартан был первым из БРА одобренным для лечения АГ у детей. Он продемонстрировал дозозависимое снижение как САД, так и ДАД для групп с умеренными и высокими дозами (25 мг для детей <50 кг и 50 мг для детей ≥50 кг). Он хорошо переносился с небольшим количеством случаев прекращения лечения из-за нежелательных реакций (<1 %) [7].

Валсартан также продемонстрировал дозозависимое снижение САД и ДАД, но не выявил статистически значимой разницы в уровне АД между группами низких и средних доз (10, 20 мг для детей <35 кг и 20, 40 мг для детей ≥35 кг). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (11,6 %) и головокружение (2,7 %), гастроэнтерит (<1 %), гиперкалиемия (<1 %). Прекращение лечения из-за нежелательных реакций наблюдалось редко (1,6 %) [7].

В клинических исследованиях кандесартан продемонстрировал значительное снижение САД и ДАД по сравнению с плацебо при всех уровнях дозы. Прекращение приема препарата из-за нежелательных реакций наблюдалось редко (1 %) [7].

Олмесартан также продемонстрировал дозозависимое снижение САД и ДАД. Препарат хорошо переносился, отмена из-за нежелательных реакций наблюдалась редко (<1 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (1,7 %) и головокружение (1,3 %).

Ирбесартан не был одобрен для лечения гипертонии у детей из-за недостаточной эффективности. Педиатрические исследования ирбесартана не смогли

продемонстрировать ответ на дозу, и хотя у пациентов наблюдалось статистически значимое повышение артериального давления после отмены препарата, величина эффекта (увеличение САД на +2,3 мм рт. ст.) была небольшой и не считалась клинически значимой. Нежелательные реакции наблюдались чаще (2,5 %), чем при исследовании других БРА. Также был зарегистрирован один случай мультиформной эритемы, связанный, возможно, с применением ирбесартана [7].

Показания к назначению БРА [4, 9]:

1. АГ+сахарный диабет;
2. АГ+метаболический синдром;
3. АГ+гипертрофия левого желудочка;
4. АГ+хроническая болезнь почек;
5. АГ+протеинурия.

Противопоказания к назначению БРА [4, 9]:

1. Гиперкалиемия;
2. Двухсторонний стеноз почечных артерий;
3. Беременность (девочки-подростки должны быть предупреждены о тератогенном действии на плод).

Нежелательные реакции БРА [4, 9]:

1. Головокружение;
2. Головная боль;
3. Гиперкалиемия;
4. Гипотония.

При лечении АГ у детей ИАПФ назначаются первыми главным образом из-за большего клинического опыта. БРА и ИАПФ одинаково эффективны в качестве антигипертензивных препаратов. Дополнительное гипотензивное действие при назначении БРА осуществляется за счет тканевой блокады АПФ рецепторов. БРА назначают 1 раз в день. При появлении головокружения и гипотонии суточную дозу БРА можно разделить на 2 приема. Сравнительная характеристика нежелательных реакций ИАПФ и БРА при лечении АГ у детей представлена в таблице 9 [4].

Таблица 9 – Нежелательные реакции при назначении ИАПФ и БРА

ИАПФ	БРА
<p>Гипотония и головокружения у 1,7 % пациентов. Головная боль у 3 % пациентов. Гиперкалиемия. Повышение креатинина в крови. Острое почечное повреждение. Ангионевротический отек.</p>	<p>Гипотония и головокружения у 1,3 % пациентов. Головная боль у 1,7 % пациентов. Гиперкалиемия менее чем у 1 % пациентов. Ангионевротический отек возникает намного реже, чем при применении ИАПФ.</p>
<p>Примечание: кашель у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых.</p>	<p>Примечание: не вызывают кашель.</p>

Применение β -АБ приводит к блокированию β_1 и/или β_2 -адренорецепторов. При блокаде β_1 -адренорецепторов наблюдаются уменьшение силы сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие), снижается ЧСС (отрицательное хронотропное действие), угнетается сердечная проводимость (отрицательное дромотропное действие). При блокаде β_2 -адренорецепторов происходит повышение тонуса бронхов, тонуса матки беременной, тонуса артериол и рост общего периферического сопротивления сосудов [5].

Антигипертензивные эффекты β -АБ [5]:

1. Уменьшение ЧСС и силы сердечных сокращений;
2. Снижение сердечного выброса;
3. Снижение секреции и уменьшение концентрации ренина в плазме;
4. Перестройка барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса;
5. Центральное угнетение симпатического тонуса;
6. Блокада постсинаптических периферических β -АБ;
7. Конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание;
8. Повышение уровня простагландинов в крови.

Особенностью кардиоселективных β -АБ (бисопролол, атенолол, метопролол), по сравнению с неселективными (пропранолол), является большее сродство к β_1 -адренорецепторам, чем к β_2 -адренорецепторам сердца. При назначении препаратов этой группы в небольших и средних дозах наблюдается менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий и, как следствие, уменьшение риска развития бронхоспазма или вазоконстрикции. С назначением больших доз кардиоселективность резко снижается. Классификация β -АБ по кардиоселективности представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Классификация β -АБ по кардиоселективности

Поколение	Свойства	Препарат
I поколение	Неселективные β -АБ	Пропранолол Тимолол Пиндалол Надолол
II поколение	Кардиоселективные β -АБ	Атенолол Метопролол Бисопролол
III поколение	β -АБ с вазодилатирующим эффектом	Карведилол Небиволол

β -АБ 3-го поколения (карведилол, небиволол) кроме гипотензивного действия обладают сосудорасширяющим действием. Благодаря этому препараты этой группы более быстро оказывают гипотензивное действие и меньше вызывают бронхоконстрикцию [5].

Фармакокинетика различных β -АБ в значительной мере определяется степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы β -АБ: липофильные (жирорастворимые), гидрофильные (водорастворимые), липо- и гидрофильные. Классификация β -АБ по липофильности представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Классификация β -АБ по липофильности

Липофильность	Свойства	Препарат
Липофильные	Выводятся печенью	Метопролол Пропранолол Карведилол
Гидрофильные	Выводятся почками	Атенолол Соталол Надолол
Липофильные/ гидрофильные	Выводятся ч/з почки и печень	Бисопролол Небиволол

Водорастворимые β -АБ (атенолол, надолол) имеют большую длительность действия и выводятся через почки, а жирорастворимые (метопролол, пропранолол) метаболизируются и выводятся через печень, но имеют меньшую продолжительность действия. Такие препараты как бисопролол обладают способностью растворяться как в воде, так и в липидах, поэтому при недостаточности какой-либо выделительной системы возможно перераспределение в более здоровую сторону. Липофильные β -АБ могут проникать через гематоэнцефалический барьер, что может приводить к развитию таких нежелательных реакции как депрессия, расстройство сна, головные боли [5].

У детей рандомизированные клинический исследования были проведены в отношении двух β -АБ: метопролола XL и бисопролола [7].

В клинических исследованиях метопролол значительно снижал САД, был безопасен и хорошо переносился пациентами с максимальным снижением частоты сердечных сокращений на 6,5 ударов в минуту. Прекращение приема препарата было редким явлением на всех этапах исследования (0,7 % в фазе ответа на дозу и 5,9 % в открытом исследовании). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (30 %), инфекция верхних дыхательных путей (20 %), кашель (19 %), назофарингит (13 %), глоточно-гортанная боль (12 %), утомляемость (9 %), диарея (7 %) и головокружение (6 %) [7].

Несмотря на то, что бисопролол в сравнении с метопрололом обладает более выраженной кардиоселективностью и большей продолжительностью действия, по результатам РКИ он не был рекомендован для лечения АГ у детей из-за низкой эффективности. Кроме того, комбинация β -адреноблокаторов с мочегонными препаратами (бисопролол+гидрохлортиазид) может приводить к развитию сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Поэтому основным показанием к использованию β -адреноблокаторов у детей и подростков в настоящее время является выраженная тахикардия и симпатикотония [1, 5].

Рекомендации по режимам дозирования β -АБ при лечении АГ у детей представлены в таблице 12 [5, 6].

Таблица 12 – Режим дозирования β -АБ при лечении АГ у детей

Препарат		Стартовая доза	Суточная доза
Метопролол XL	РКИ	0,5–1,0 мг/кг/сут в 1–2 приема	2 мг/кг/сут
Бисопролол	РКИ	2,5 мг/сут в 1 прием	10 мг/сут

Основной механизм действия БКК заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Эти каналы локализованы на поверхности цитоплазматической мембраны кардиомиоцитов, клеток синусового и атриовентрикулярного узлов, клеток гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры. Снижая концентрацию ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие [1, 5, 6].

Существует несколько классификаций БКК (по химической структуре, по продолжительности действия и по поколениям) [5]. Наиболее распространённой классификацией является классификация по химической структуре, согласно которой выделяют четыре группы БКК: фенилалкиламины, бензодиазепины, дифенилпиперазины дигидропиридиновые БКК. Классификация БКК по химической структуре представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Классификация БКК по химической структуре.

Группа БКК	Поколение препарата		
	1 поколение	2 поколение	3 поколение
Фенилалкинамины	Верапамил	Анипамил Галлопамил Тиапамил Фалипамил	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Клентиазем	–
Дифенилперазины	Цинаризин	Флунаризин	–
Дигидропиридиновые	Нифедипин	Амлодипин Фелодипин Исрадипин	Лерканидипин

Показания к назначению [4]:

1. Изолированная систолическая АГ;
2. АГ в сочетании с метаболическим синдромом;
3. АГ в сочетании с гипертрофией левого желудочка.

Нежелательные реакции [1, 4]:

1. Приливы;
2. Головокружение;
3. Головная боль;
4. Периферические отеки;
5. Ангионевротический отек.

Все БКК противопоказаны при артериальной гипотонии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), кардиогенном шоке и выраженной дисфункции левого желудочка.

Противопоказания для назначения дигидропиридиновых БКК: тяжёлый аортальный стеноз, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии.

Противопоказания для назначения недигидропиридиновых БКК: синдром слабости синусового узла, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады 2–3 степени, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям [5].

РКИ были проведены в отношении амлодипина и фелодипина. По результатам исследований для лечения АГ у детей был рекомендован амлодипин [4, 7].

Амлодипин – длительно действующий БМКК. Биодоступность – 60–80 %. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 6–12 часов, стабильная концентрация в плазме достигается через 7–8 суток постоянного приема препарата, подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, период полувыведения (T_{1/2}) – до 50 часов. [5]. Одобрён FDA США для лечения гипертонии у детей в 2004 году. Является наиболее часто назначаемый БКК при гипертонии у детей и может использоваться как при монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами [4, 7]. При назначении рекомендуются регулярная оценка эмоционального состояния и оценка мышечного тонуса.

В педиатрических исследованиях амлодипин продемонстрировал снижение дозозависимой реакции САД и ДАД. Препарат хорошо переносился пациентами (у 2,2 % пациентов прием препарата был прекращен из-за нежелательных реакций). Причинами прекращения лечения были ухудшение АГ (1,1 %), отек лица (<1 %), отек пальцев с сыпью (<1 %) и желудочковая экстрасистолия (<1 %). Периферические отеки наблюдались у 3,8 % детей на этапе изменения дозы и у 2,3 % детей на этапе отмены плацебо [7].

Несмотря на то, что фелодипин хорошо переносился (серьезных нежелательных реакций отмечено не было, и только у 0,8 % пациентов прием препарата был прекращен), фелодипин не был одобрен для лечения АГ у детей из-за недостаточной эффективности [7]. Рекомендации РКИ по режимам дозирования БКК при лечении АГ у детей представлены в таблице 14 [4, 7].

Таблица 14 – Режим дозирования БКК при лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная суточная доза
Амлодипин	РКИ	0,06–0,3 мг/кг/сут	5–10 мг/сут
Фелодипин	РКИ	2,5 мг	10 мг
Нифедипин SR	Серия исследований	0,25–0,5 мг/кг/сут 3 мг/кг/сут	120 мг/сут

Механизм действия диуретиков изучен не полностью. Диуретики блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев, в результате чего происходит увеличение экскреции натрия, хлора и воды из организма, что приводит к уменьшению объема плазмы и снижению сердечного выброса. Кроме того, гипотензивное действие диуретиков объясняется снижением периферического сосудистого сопротивления, это связано с уменьшением концентрации ионов натрия в клетках гладких мышц сосудов, что снижает чувствительность сосудистой стенки к сосудосуживающим влияниям. Таким образом диуретики снижают как систолическое, так и диастолическое АД, незначительно влияя на сердечный выброс [5].

Наиболее распространенной является классификация по локализации и характеру действия препарата в нефроне, так как помогает предсказать величину и характер диуреза, характер потери электролитов и побочные эффекты препаратов [10].

Таблица 15 – Классификация диуретиков по локализации и характеру действия в нефроне

Тип диуретика	Действующее вещество	Механизм действия (точка приложения)
Тиазидные и тиазидоподобные	Гидрохлортиазид Хлорталидон Индопамид	Начальная часть дистальных почечных канальцев (выведение K, Na)
Петлевые	Фуросемид Буметанид Этакриновая кислота Торасемид	Восходящий отдел петли Генле (угнетение реабсорбции Cl, Na)
Ингибиторы карбоангидразы	Диакарб	Проксимальный отдел канальцев (снижение реабсорбции NaHCO ₃ , H ⁺)
Калийсберегающие	Спироналактон Эплеренон	Дистальный отдел почечных канальцев и собирательные трубочки (увеличение выделения H ⁺ и уменьшение выделения K)
Акваретики	Демеклоциклин	Собирательные трубочки
Осмотические диуретики	Маннитол Мочевина Сорбитол	Проксимальный отдел канальцев, нисходящую часть петли Генле и собирательные трубочки

По силе, скорости наступления и продолжительности эффекта мочегонные препараты делятся:

1. Сильные (петлевые, осмотические диуретики);
2. Средней силы (тиазидные и тиазидоподобные диуретики);

3. Слабые (ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики).

Сравнительная характеристика диуретиков по силе действия представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика диуретиков по силе действия.

Показатель	Сильные	Средней силы	Слабые
Экскреция Na %	20–25	5–10	1–2
Наступление эффекта	Через 10–30 мин	Через 1–2 часа	Через 3–4 часа
Максимальный эффект	Через 1–2 часа	Через 4–6 часов	Через 8–12 часа
Продолжительность эффекта	3–6 часов	8–12 часов	24 часа

Для лечения АГ у детей разрешены мочегонные препараты из группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [1, 4, 7]. Действуют эти ЛП на начальную часть дистальных почечных канальцев, блокируя Na/Cl – котранспортер в апикальной мембране эпителиоцитов. За счет этого происходит увеличение экскреции K, Na, Mg, H, уменьшение экскреции Ca, задержка выведения мочевой кислоты [5, 10]. Потеря натрия снижает чувствительность сосудов к катехоламинам, а блокада кальциевых каналов приводит к прямому сосудорасширяющему действию.

Нежелательные реакции:

1. Гипокалиемия;
2. Гиперурикемия;
3. Гиперлипидемия;
4. Гипергликемия;
5. Нарушение потенции у юношей;
6. Ортостатическая гипотония.

Противопоказания:

1. Гипокалиемия;
2. Сахарный диабет;
3. Почечная недостаточность;
4. Дыхательная недостаточность.

РКИ по применению тиазидных диуретиков для лечения АГ у детей не проводилось [4]. По мнению экспертов, тиазидные диуретики в качестве антигипертензивных средств применяют в низких дозах, высокие дозы не используют из-за возможности развития осложнений и побочных метаболических реакций. Назначают диуретики в комбинации с лекарственными препаратами из других групп (ИАПФ, БРА, БКК) [1, 4].

РКИ проводилось только в отношении эплеренона. Он не был одобрен FDA США для лечения гипертонии у детей из-за недостаточной эффективности. У детей в возрасте от 4 до 17 лет эплеренон не продемонстрировал эффекта «доза-эффект», а снижение САД наблюдалось только при высоких дозах (50 мг два раза в день для детей >20 кг). Не было существенной разницы в ДАД по сравнению с группой плацебо. Эплеренон хорошо переносился, менее чем у 1 % пациентов прием препарата был прекращен. Частота нежелательных реакций составила (2,6 %) [7].

Рекомендации по режимам дозирования мочегонных препаратов при лечении АГ у детей представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Дозы мочегонных препаратов при лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная суточная доза
Гидрохлоротиазид	Мнение экспертов	0,5–1,0 мг/кг/сут в 1 прием	3 мг/кг/сут до 25 мг/сут
Хлорталидон	Мнение экспертов	0,3 мг/кг/сут в 1 прием	2 мг/кг/сут до 50 мг/сут
Индапамид SR	Мнение экспертов	1,5 мг/сут в 1 прием	1,5 мг/сут
Эплеренон	РКИ	1–2 мг/кг/сут в 2 приема	3–4 мг/кг/сут

Другие антигипертензивные лекарственные препараты (α -блокаторы, комбинированные α - и β -блокаторы, препараты центрального действия, калийсберегающие диуретики и вазодилататоры прямого действия) в качестве стартовых препаратов для лечения АГ у детей не используются. Эти препараты могут использоваться при лечении гипертонического криза и вторичной АГ [1, 4].

Заключение. Согласно современным рекомендациям [1, 2, 4], при выявлении у ребенка высокого нормального АД медикаментозная терапия не проводится, рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение. При АГ 1 степени с низким риском медикаментозное лечение начинается только при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6–12 месяцев. При выявлении АГ 1 степени с высоким риском, симптоматической АГ, АГ 2 степени или АГ любой степени в сочетании с ХБП, СД или метаболическим синдромом – медикаментозное лечение следует начинать вместе с немедикаментозным.

В настоящее время для медикаментозного лечения АГ у детей применяется пять основных групп антигипертензивных лекарственных препаратов: ИАПФ, БРА, дигидропиридиновые БКК, тиазидные диуретики и β -адреноблокаторы. В качестве лекарственных препаратов стартовой терапии у детей используют два класса гипотензивных препаратов: ИАПФ или БРА. Если АД не контролируется одним лекарственным препаратом, к схеме лечения можно добавить второй лекарственный препарат. Вторым лекарственным препаратом выбора наиболее часто является тиазидный диуретик.

Рутинное использование комбинированных лекарственных препаратов для начала лечения АГ у детей не рекомендуется. Комбинированный лекарственный препарат можно использовать после достижения контроля АД, если доза и лекарственная форма являются подходящими.

Оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8–12 недель от начала лечения.

Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения составляет 3 месяца, предпочтительнее – 6–12 месяцев.

При адекватно подобранной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с обязательным продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном уровне АД.

Литература

1. Flynn, J.T., Kaelber, D.C., Baker-Smith, C.M. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J.T. Flynn [et al.] // Pediatrics. – 2017. – 140 (3): e20171904.
2. Hypertension in children and adolescents: a consensus document of the ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing and Related Professions, ESC Council for Cardiology Practice and Association for

European Pediatric and Genital Cardiology / G. de Simone [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, №35. – P. 3290–3301.

3. Артериальные гипертензии у детей: современные подходы к диагностике, лечению, медицинской профилактике: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2023. – 68 с. – ISBN 978-985-584-888-3

4. Александров, А.А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева // Системные гипертензии. – 2020. – Том 17. – №2. – С. 6–31.

5. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-4196-1.

6. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепихина, В.И. Петрова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

7. Чу, Пи, Кэмпбелл, М.Дж., Миллер, С.Г., Хилл, К.Д. Антигипертензивные препараты у детей и подростков / Пи Чу [и др.] // Всемирная кардиология. – 2014. – 6(5): 234–244.

8. Свистунов, А.А., Осадчук, М.А., Балашов, Д.В., Осадчук, М.М. Дифференцированный подход к назначению сартанов при артериальной гипертензии у детей ассоциированных с ней заболеваний : учебное пособие / А.А. Свистунов [и др.]. – Москва: Издательство РАМН, 2017. – С. 15–18.

9. Balykova, L.A., Leontyeva, I.V. Current Approaches to Arterial Hypertension Management in Children and Adolescents: Clinical Guidelines Review. Larisa Balykova, Irina Leontyeva // Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics. – 2021. – 20(4):271–281.

10. Мочегонные средства: учеб.-метод. пособие / Н.А. Бизунок, А.В. Гайдук. – Минск: БГМУ, 2016. – 36 с. – ISBN 978-985-567-557-1.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Nazarchuk I.I.

*Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article provides a review of the main 5 classes of drugs used to treat arterial hypertension in children. A classification of drugs according to the mechanism of action, chemical structure, pharmacological properties and duration of action is presented. Medical indications and contraindications for use, as well as adverse reactions when prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, β -blockers and diuretics were determined. The results of randomized controlled trials assessing the effectiveness of antihypertensive drugs in the treatment of hypertension in children are reviewed.

Keywords: antihypertensive drugs, children, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, β -blockers, diuretics, randomized controlled trials.

Поступила 28.08.2024