ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Пырочкин В.М.

«Проблема артериальной гипертензии не так проста, как мы думали, но мы не знаем, сколь много мы не знаем»

B. Folkow, 1984

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – это стойкое хроническое повышение систолического > 140 мм рт.ст. и/или диастолического > 90 мм рт.ст. артериального давления, не связанное с какой-либо известной причиной

Повышение АД на 6 мм рт.ст. увеличивает риск возникновения:

-мозгового инсульта - на 60%

-инфаркта миокарда – на 20%

E.Braunwald, 1996

ПАРАДОКСЫ АГ

- Легкая для диагностики – часто не выявляется
- Простая для лечения – часто не лечится
- Много препаратов – АГ не контролируется у 73-96% пациентов.

Специфика здравоохранения СНГ:

1. Широкое распространение самолечения
2. Более 25% горожан лечатся самостоятельно 37% москвичей ни разу в течение года не посещали врача
3. Объем продаж безрецептурных препаратов составляет 45% от общего объема продаж фармацетивтических препаратов, в то время как в Японии – 12%, в Испании – 11%.

Специфика здравоохранения СНГ:

- Заболеваемость АГ от 25 до 47% населения
- Информированы о наличии АГ только 57% больных
- Из них лечением охвачены 17%
- Эффективная терапия проводится у 8% больных

Все артериальные гипертензии делятся на:

1. Артериальную гипертензию или эссенциальную гипертонию (80%).

2. Вторичную или симптоматическую гипертензию (20%). 80% из них – почечные.

Гипертония – немой убийца !!!

Факторы, предрасполагающие к АГ:

1. Психоэмоциональные нагрузки.
2. Наследственный фактор.
3. Алиментарный фактор.
4. Снижение выработки кининов и простагландинов.
5. Атеросклероз крупных артерий.
6. Травмы головного мозга.
7. Нарушение кровообращения почек.
8. Отсутствие адекватного расслабления сосудистой стенки (недостаток NO).

1. Возраст: - мужчины > 55 лет,
женщины > 65 лет.
2. Курение.
3. Общий холестерин > 6,5 ммоль/Л.
4. Повышение холестерина ЛПНП.
5. Снижение холестерина ЛПВП.
6. Сахарный диабет.
7. Микроальбуминурия при СД.
8. Семейный анамнез раннего развития (до 55 лет) сердечно-сосудистых заболеваний.
9. Нарушение толерантности к глюкозе.
10. Ожирение.
11. Сидячий образ жизни.
12. Повышение содержания фибриногена.
13. Социально-экономические.
14. Этнические, географические.

Гипертензия и СД

- Гипертензия у больных с СД встречается гораздо чаще, чем в общей популяции
- У больных СД и АГ абсолютный риск кардио – васкулярных осложнений в 2-3 раза выше по сравнению с пациентами без диабета
- Существуют 2 формы сочетания гипертензии и СД:

  1. Гипертензия является следствием диабета 1 типа на фоне высокой распространенности нефропатии

  2. При 2-ом типе СД 1/3 больных имеет первичную гипертензию, 7% - на фоне нефропатии (вторичная)

Патогенез АГ на фоне ИНСД

ИР и развитие АГ

- Активация САС
- Увеличение фильтрации глюкозы клубочками почек – усиление обратного всасывания глюкозы и NA в проксимальных канальцах
- Гиперволемия и увеличение СА и NA в стенках сосудов
- Спазм сосудов и увеличение ОПС
- Инсулин повышает активность СНС – увеличивает сердечный выброс, вызывает спазм сосудов и повышение ОПС

Ренин-ангиотензин-альдестероновая система

Альтернативные пути образования А II

Ангиотензиноген

РЕНИН

Ангитензин I

- АПФ
- Катепсин G
- химаза

Тканев.
Акт.
Плазминогена
Ккатепсин
Тонин

Ангитензин II

Рецепторы Ангиотензина II

Субстанции, продуцируемые эндотелием

Вазоактивные тканевые гормоны

Вазодилататоры

- Адреномедулин
- Брадикинин
- Гистамин
- Натрийуретический пептид
- Оксид азота
- Простациклины
- Эндотелийзависимый фактор гиперполяризации

Вазоконстрикотры

- Ангиотензин II
- Простагландин H_2
- Суперксиданнон
- Тромбоксан A_2
- Эндоперекиси
- Эндотелин

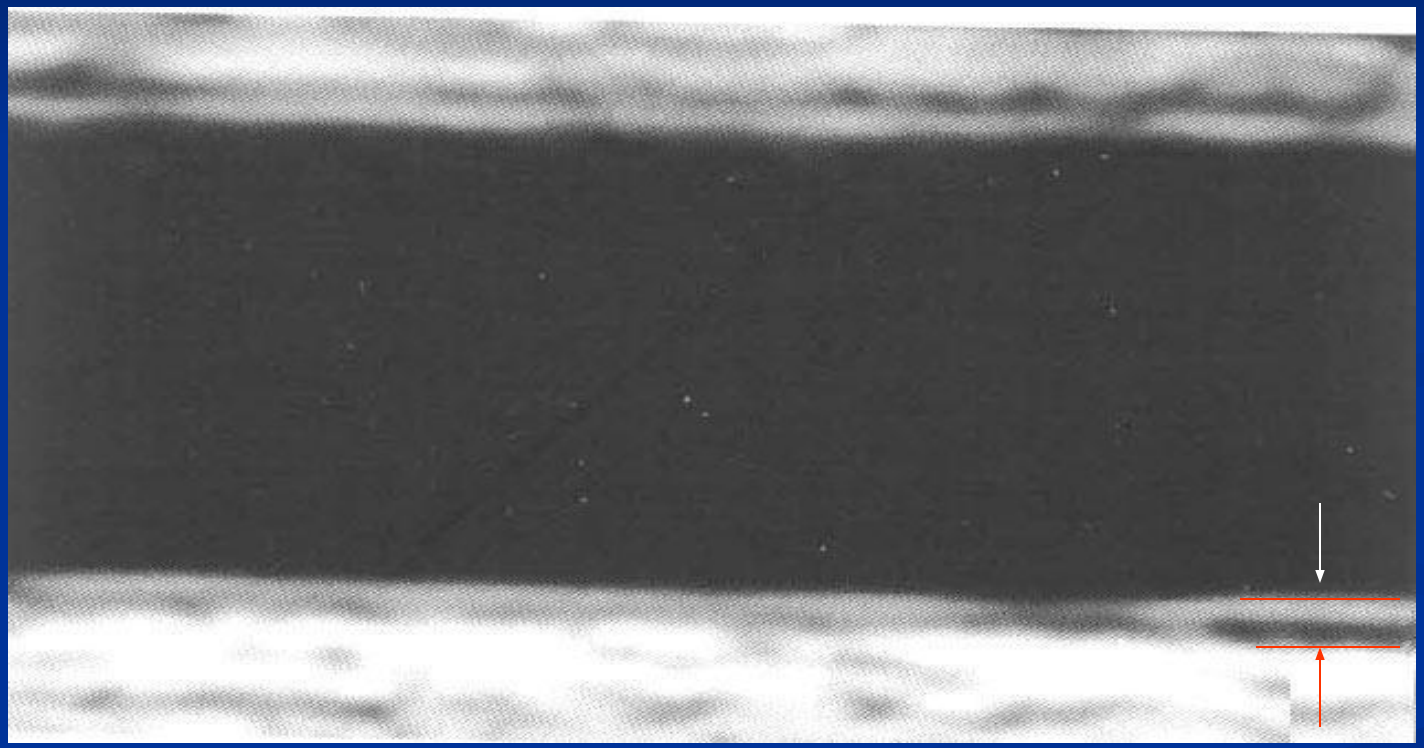
ДЕЙСТВИЕ ТКАНЕВОГО АНГИОТЕНЗИНА II

ОРГАН – МИШЕНЬ	СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ	ИСХОД
СЕРДЦЕ	Гипертрофия кардиомиоцитов Гипертрофия фибробластов Накопление коллагена	Ремоделирование сердца (ГЛЖ), фиброз миокарда, дилятация полостей) и ХСН
ПОЧКИ	Гипертрофия мезанглия Фиброз интерстиция Атрофия клубочков канальцев	Нефроангиосклероз и ХПН
СОСУДЫ	Гипертрофия ГМК Гиперплазия ГМК	Ремоделирование сосудов, предрасположенность к развитияю атеросклероза, ИМ, и НМК, расслаивающая аневризма аорты и др.

МОДЕЛЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Продольный срез ОСА у здорового пациента

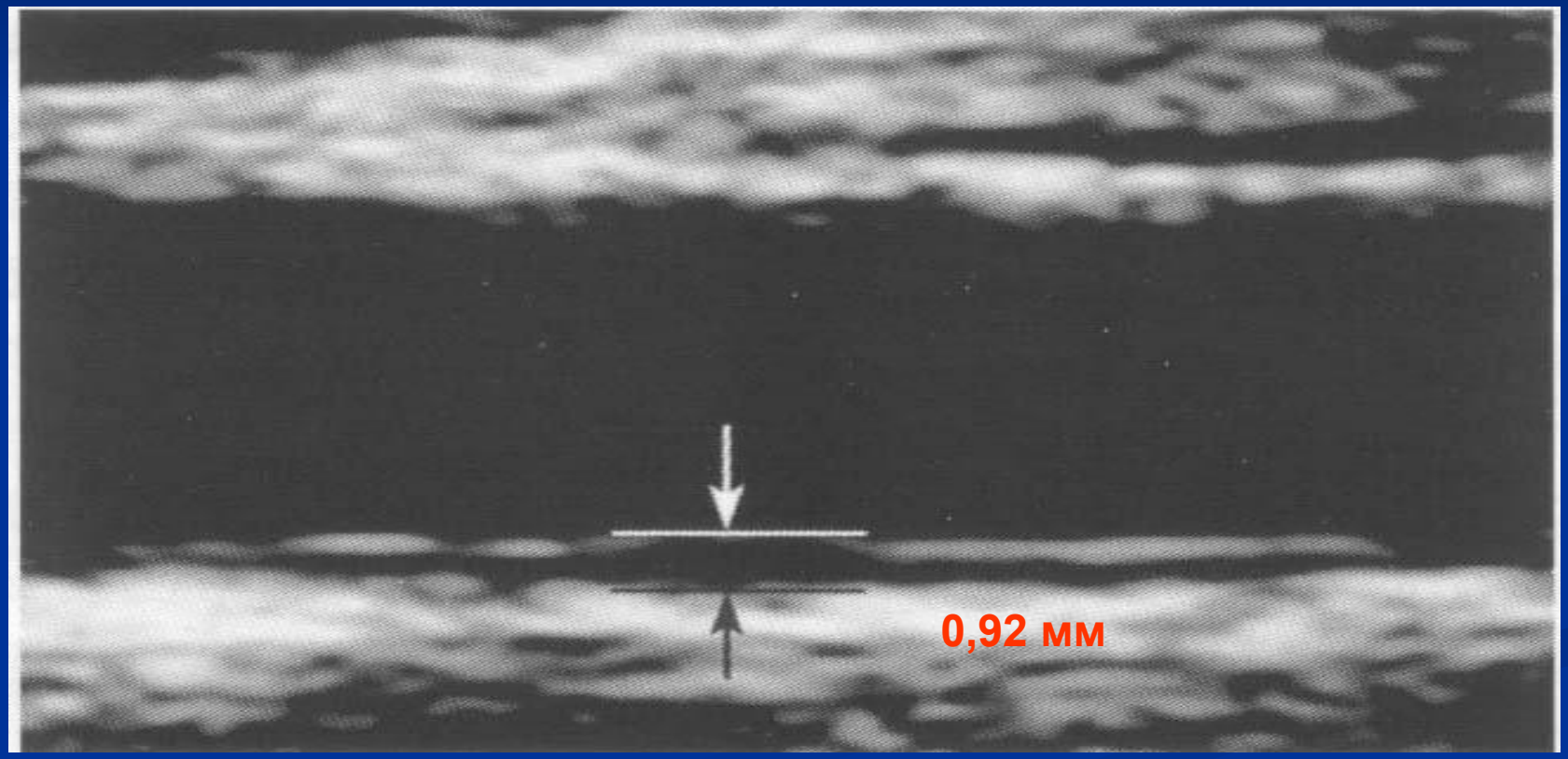
Просвет сосуда без патологических изменений



ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ КИМ

Увеличение толщины КИМ ОСА у больных с АГ II ст.

- ОСА



Особенности АГ у больных СД

- Более частое увеличение пульсового АД – более высокий риск развития СС осложнений
- Для больных СД 2 типа более характерна гипертония в ночное время (это ассоциируется с более частым поражением сердца и почек)
- Больные с СД более склонны к ортостатической гипотонии, что усложняет контроль АД
- У них чаще повышается АД при физической нагрузке
- У больны с СД более значительно нарушены механизмы ауторегуляции АД

Классификация уровня АД

Категории	Систолическое	Диастолическое
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное Предгипертония	130-139	85-89
Степень I	140-159	90-99
Степень II	160-179	100-109
Степень III ?	> 180	> 110

Рекомендации по ведению по ведению лиц старше 15 лет с впервые выявленным повышением АД

Систолическое АД	Диастолическое АД	Рекомендации
130-139	85-89	Контроль через 1 год
140-159	90-99	Подтвердить в течение 2 месяцев
160-179	100-109	Обследовать и начать лечение в течение 1 месяца
>180	>110	Обследовать и начать лечить немедленно или в течение первой недели

Обязательные исследования, которые следует провести до начала лечения с целью выявления поражения органов-мишеней и факторов риска:

1. Анализ мочи.
2. Развернутый общий анализ крови.
3. Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, глюкоза, общий холестерин).
4. ЭКГ в 12 отведениях.
5. РЭГ.

Дополнительные методы исследования:

- Эхо-КГ.
- Профиль АД.
- УЗИ сосудов.
- Изотопная ренография.
- Сцинтиграфия почек.
- Компьютерная и ЯМР-томография.
- Суточное мониторирование АД.

Суточное мониторирование АД

- «Non-dipper» - пациенты с недостаточным ночным падением АД, у которых СИ менее 10% (16-26% больных)
- «Over-dipper» - пациенты с чрезмерным падением давления ночью, у которых СИ менее 10% (19% гипертоников)
- «Night-peaker» - лица с ночной гипертонией, у которых показатели АД в ночное время превышают дневное и СИ имеет отрицательное значение (3%)
- «Dipper» - пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ (суточный индекс) составляет 10-20% (52-82% больных)

Прогностическая значимость суточного ритма: Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 7,5 лет в группе «нон-дипперов» составляет 6,26 по сравнению с 3,7 в группе с «дипперами».

Fratolla A. et al., 1993

В течение 6,2 лет риск смертности у гипертоников «нон-дипперов» составил – 6,27, у гипертоников «дипперов» - 1,92, у нормотоников «нон-дипперов» - 2,78

Ohkudo T. et al., 1998

УТРЕННИЙ ПОДЪЕМ АД

Увеличение работы сердца, вызванное повышением АД:

- Увеличение потребности миокарда в кислороде
- Нарушение способности коронарных артерий к дилатации
- Усиление нейрогуморальных влияний
- Кислородный дисбаланс
- Аритмии, эпизоды ишемии

Увеличение механического действия на стенку сосудов (напряжения сдвига), связанного с подъемом АД:

- Разрыв нестабильной бляшки

Разделение пациентов по степеням риска

У больных АГ прогноз зависит не только от уровня АД, но и от сопутствующих факторов риска и вовлечения в процесс органов-мишеней.

- Группа низкого риска (Риск 1) – включает мужчин и женщин моложе 55 лет с АГ I степени при отсутствии факторов риска и вовлечения в процесс органов-мишеней. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет составляет менее 15%.
- Группа среднего риска (Риск 2) – включает пациентов с широким диапазоном колебаний АД. Имеется наличие факторов риска. Отсутствуют поражения органов-мишеней. Риск развития ССЗ – 15-20%.
- Группа высокого риска (Риск 3) – имеется поражение органов-мишеней независимо от степени АГ и сопутствующих заболеваний. Риск развития ССЗ > 20%.
- Группа очень высокого риска (Риск 4) – имеется наличие ассоциированных заболеваний (стенокардия, ХСН, перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, нефропатия, ХПН, ретинопатия) независимо от степени АГ. Наличие сахарного диабета. Риск развития

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕТОНИИ

ЦЕЛИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ:

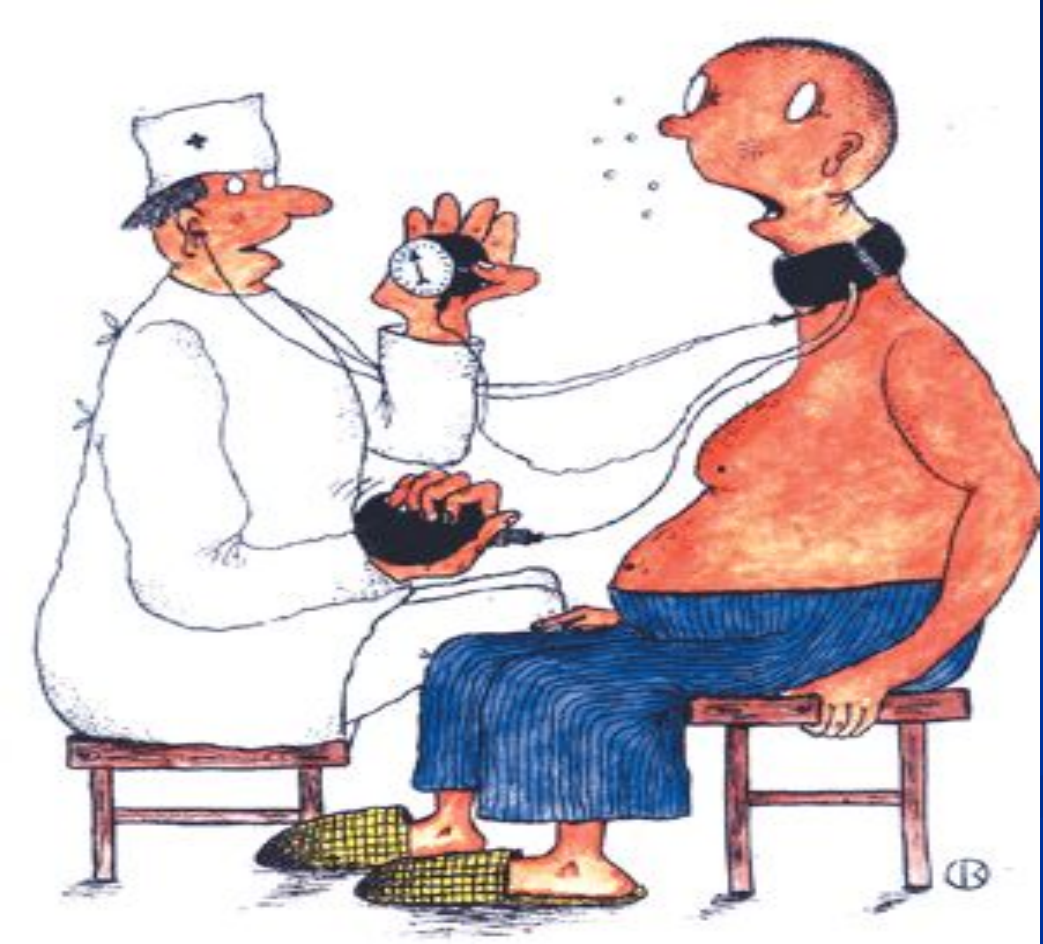
1. Снижение заболеваемости и смертности, связанных с повышением АД (инсульт, инфаркт, сердечная и почечная недостаточность).
2. Предупреждение прогрессирования болезни (устранение – замедление ремоделирования сердца, сосудов и нефропротекторные эффекты).
3. Поддержание АД на оптимальном для больного уровне.
4. Улучшение качества жизни.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

1. Лечить постоянно.
2. Коррегировать не только уровень АД, но
   и другие факторы риска.
3. Достижение оптимальных или
   нормальных показателей АД.

Высокая приверженность к лечению возможна, если лекарство:

- ✔ хорошо переносится и отсутствуют побочные эффекты
- ✔ устраняет симптомы заболевания и улучшает качество жизни
- ✔удобно в применении (1 раз в сутки)



Стратегия лечения АГ

В клинических исследованиях показано

- Проведение антигипертензивной терапии ассоциируется со снижением на:
- 35-45% частоты инсульта
- 20-25% инфаркта миокарда
- Более 50% сердечной недостаточности

Не медикаментозное лечение АГ:

- Уменьшение употребления хлорида натрия.
- Адекватное потребление калия.
- Модификация диеты (Mg, Ca, фрукты, овощи).
- Прекращение курения.
- Снижение избыточной массы тела.
- Увеличение физической активности.
- Уменьшение потребления алкоголя.

Рекомендовано всем больным АГ, независимо от тяжести течения и медикаментозного лечения!

Меры, польза которых доказана:

1. Снижение избыточной массы тела, в особенности у лиц с абдоминальным типом ожирения.
2. Ограничение потребления натрия с пищей до 5 г поваренной соли.
3. Ограничение потребления спиртных напитков до 168 мл 100% - ного алкоголя в неделю для мужчин и до 112 мл в неделю для женщин
4. Регулярные (3-4 раза в неделю) физические упражнения на открытом воздухе умеренной интенсивности и продолжительностью не менее 30-60 мин.
5. Увеличение употребления калия с пищей.

Изменение образа жизни для устранения гипертонии

Изменение	Рекомендации	Примерное снижение систолического АД
Снижение веса (массы тела)	Поддерживать нормальный вес (индекс массы тела 18,5-24,9 кг/м^2)	5-20 мм. рт.ст. на 10 кг снижения
Питание в соответствии со схемой DASH	Питание должно быть богатым фруктами, овощами и маложирными продуктами с уменьшенным содержанием как насыщенного, так и общего жира	8-14 мм.рт.ст.

Изменение образа жизни для устранения гипертонии

Уменьшение потребления натрия с пищей	Потреблять не более 100 ммоль натрия (2-4 г натрия или 6 г хлорида натрия)	2-8 мм.рт.ст.
Расширение физической активности	Регулярная аэробная физическая активность (например: быстрая ходьба по крайней мере 30 мин./день большую часть недели)	4-9 мм.рт.ст.
Умеренность в потреблении	Для большинства мужчин максимум 30 мл этанола в день, для женщин и мужчин с небольшой массой тела максимум – 15 мл этанола	2-4 мм.рт.ст.

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

- Комбинация препаратов для максимального гипотензивного действия и уменьшения нежелательных проявлений у пациентов даже с АГ I-II ст.
- Комбинированная терапия может назначаться не зависимо от уровня АД у больных с СД, признаками поражения органов-мишеней, наличием сердечно-сосудистых осложнений.
- Использование препаратов длительного действия (24-часовый эффект при однократном приеме).

Целевые уровни АД

- Общая популяция больных с АД < 140/90
- АГ + сахарный диабет без протеинурии < 130/85
- АГ + сахарный диабет с протеинурией (более 1 г/сут.) < 125/75
- АГ + ХПН < 125/75

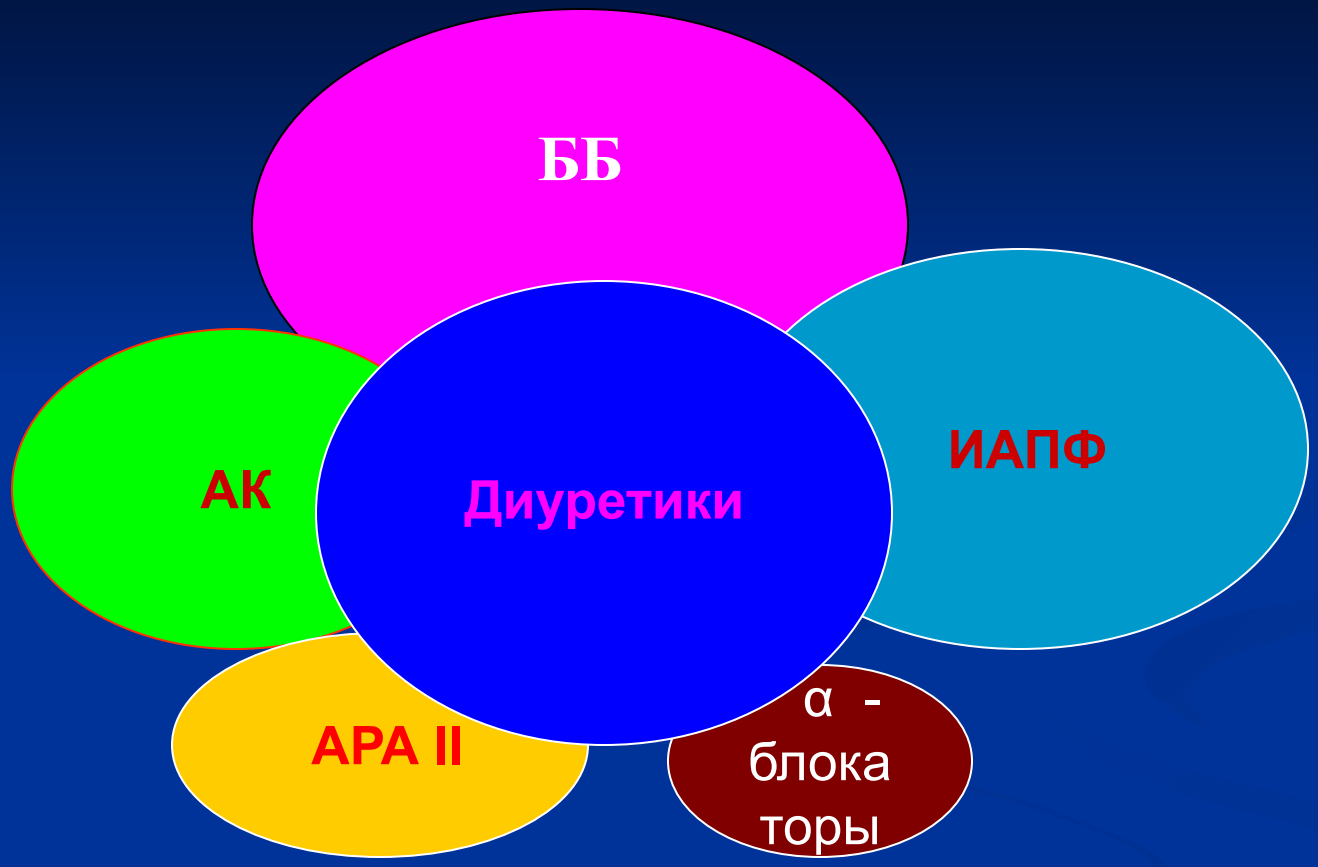
Комбинированная терапия

- У больных АГ назначается при АД 160/100 мм рт ст.
- У больных АГ+СД – при АД 150/90 мм рт.ст.
- Исследование НОТ показало:

  Комбинированная терапия – целевые уровни АД достигнуты у 94% случаев

  Монотерапия – целевые уровни АД достигнуты у 40% случаев
- Комбинированная терапия предусматривает применение малых и средних доз препаратов, что уменьшает риск осложнений медикаментозной терапии
- Лучше использовать фиксированные формы комбинированной терапии (большая приверженность в лечении + в 3,2 раза ниже экономический эффект)

Рекомендованы следующие комбинации антигипертензивных препаратов:



Комбинации антигипертензивных препаратов

Менее предпочтительные комбинации:

1. Антагонист кальция и диуретик.
2. β- блокатор+ ингибитор АПФ.

Нерекомендуемые комбинации:

1. 1. β- блокатор + верапамил или дилтиазем
2. 2. Антогонист кальция +α_1 –адреноблокатор.

Препараты перечисленных групп имеют

Ангиопротекторный эффект:

- Улучшение ауторегуляции кровотока головного мозга
- Замедление атеросклеротическогопоражения сосудов
- Замедление/предотвращение развития гипертонической ретинопатии
- Улучшение вазорегулирующих свойств эндлтелия
- Уменьшение гипртрофии гладких мышц сосудов
- Улучшение растяжимости артерий

Кардиопротекторный эффект:

- Уменьшение массы гипертрофированного
- миокарда
- Улучшение сократительной функции миокарда

Препараты перечисленных групп имеют

Нефропротекторный эффект:

- Уменьшение микро- и макроальбуминурии
- Предотвращение снижения скорости клубочковой фильтрации
- Улучшение почечного кровотока

ДИУРЕТИКИ

Группы	Средняя доза мг	Частота приема в сутки
Тиазидные		
Гидрохлортиазид	12,5-25	1
Хлортиазид	125-500	1
Бендрофлуметазид	2,5-5	1
Тиазидоподобные		
Индапамид (Арифон)	2,5-5	1
Индапамид-ретард	1,5	1
Клопамид	10-60	1
Хлорталидон	12,5-50	1
Калийсберегающие		
Амилорид	5-10	1-2
Триамтерен	50-150	1-2
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		

Механизм гипотензивного действия диуретиков:

- **Уменьшение содержания натрия в сосудистом русле и воды**
- **Снижение ОЦК**
- **Снижение внеклеточной жидкости**
- **Снижение АД**

- **Не назначаются при подагре!**

Механизм гипотензивного действия диуретиков:

- Удаляют NA из сосудистой стенки, снижают ее регидность , отечность, чувствительность к сосудо суживающему действию катехоламинов, ангиотензина II, уменьшают сосудистый тонус
- Уменьшают содержания кальция в гладкомышечных клеток артериол
- Увеличивают синтез простагландинов в почках, повышают активность каллакреин-кининовой системы (повышают активность депрессорных систем)

Диуретики и СД

- Применение диуретиков у больных с СД оправдано, так как в связи с гиперинсулин-емиеи просходит задержка NA и жидкости
- Нежелательно применение диуретиков:

1. Петлевых
2. Калийсберегающих
3. Тиозидовых (12,5 мг гидрохлортиазида не влияет на гликемию)

Диуретики и СД

- В исследовании LIVE доказана эффективность тиазидоподобного препарата – индапамида – ретард в дозе 1,5 мг 1 раз в день
- Препарат метаболически нейтральный
- Не влияет на углеводный и липидный обмен
- Не ухудшает почечный кровоток
- Практически полное отсутствие побочных эффектов

Проблемы гипотензивной терапии диуретиками:

- Гипокалиемия и гипомагнийемия увеличивают риск развития аритмий
- Увеличение свертывания крови
- Нарушение толерантности к углеводам
- Атерогенное действие диуретиков
- Снижение сексуальной активности у мужчин

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Кардиоселективные без ВСА		
Небилет (стимуляция NO)	5	1
Бисопролол	5-10	1
Бетаксолол	20	1
Метапролол	50-200	1
Атенолол	50-100	1
Кардиоселективные с ВСА		
Ацебутолол	200-1200	1-2
Талинолол	150-600	3
Целипролол	200-400	1

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Со свойствами α-блокаторов		
Карведилол	25-100	1
Лабетолол	200-1200	2

Бетаблокаторы

1. Высоко селективные.
2. Метаболически нейтральные.
3. Устраняющие вазоспазм.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НАЗВАНИЕ	СООТНОШЕНИЕ БЛОКАДЫ (β1/β2) АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ
NEBIVOLOL	293
BISOPROLOL	56
BETACSOLOL	35
METOPROLOL	25
ATENOLOL	15

Свойства в-блокаторов

- Липофильные (бетаксолол, карьедиол, метопролол,пропраноло) – быстро всасываются в ЖКТ, метаболизируются в печени
- Гидрофильные (атенолол, надолол, соталол)- не полностью всасываются в ЖКТ, незначительно метаболизируются в печени, выводятся почками
- Липогидрофильные (бисопролол, целипролол, ацебутолол, пиндолол)-половина метаболизируется в печени, половина выводится почками)

Фармакокинетика БАБ

Препарат	Биодоступность, %	Перииод полужизни, ч
Ацебутолол	40-60	7-13
Атенолол	45-50	6-9
Бетаксолол	80-90	16-22
Бисопролол	90	10-12
Метопролол	50	3-4
Пропранолол	30	3-4
Соталол	75-90	15
Пиндолол	90	3-4
Небиволол	98	24

Morbid:

Morbid:

ензивный эффект адреноблокаторов достигается за счет:

- Снижения сердечного выброса
- Урежения ЧСС
- Уменьшения МО
- Блокирования высвобождения ренина
- Уменьшения секреции альдостерона , ангиотензина и норадреналина
- Снижения активности сосудодвигательного центра у липофильных препаратов

Нежелательные эффекты:

- Увеличивают АВ проводимость
- Уменьшают силу сердечных сокращений
- Увеличивают тонус гладкой мускулатуры бронхов
- «Синдром отмены»
- Проатерогенное влияние неселективных препаратов
- Снижение сексуальной активности у мужчин, кроме бисопролола, небиволола
- Уменьшают почечный кровоток
- Увеличивают ОПСС и ухудшают периферическое кровообращение

В – адреноблокаторы и СД

- Сформировалось мнение, что в-адреноблокаторы, особенно неселективные не показаны больным с ИНСД и АГ, так как повышают ТИР, гликемию, ухудшают показатели липидного обмена
- Доказано, что в-адреноблокаторы улучшают прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Созданы в-адреноблокаторы с высокой селективностью и нейтральным действием на углеводный и липидный обмен (небиволол, бисопролол, метопролол)

В – адреноблокаторы и СД

- Британское исследование диабета UKPDS показало:

1. Одинаковую эффективность каптоприла и атенолола как в отношении контроля АД, так и предотвращении осложнений диабета
2. Применение малых доз диуретиков (хлорталидон) и атенолола показало большее уменьшение коронарных и церебро – васкулярных осложнений у диабетиков по сравнению с пациентами без СД

В – адреноблокаторы и СД

- Особенно оправдана комбинация адреноблокатора + центральный агонист имидозалиновых рецепторов (снижение тонуса СНС и блокада действия катехоламинов)

Моксанидин (цинт, фитотенз) в дозе 0,2 – 0,3 – 0,4 мг 1 раз в сутки

1. Снижает уровень норадреналина в крови
2. Уменьшает тканевую инсулинорезистентность
3. Повышает чувствительность тканей к глюкозе

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Для длительной терапии АГ наиболее подходят β_1-кардиоселективные препараты, которые особенно показаны больным с хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом, нарушениями периферического кровообращения, атерогенной дислипидемией, а также злостным курильщикам.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

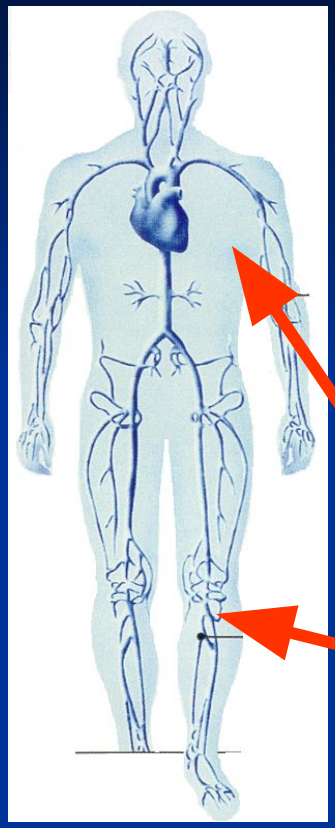
Группы	Средняя доза в мг	Частота приема сут.
Дигидроперидоны		
Амлодипин	**5-10**	**1**
Фелодипин	**5-10**	**1**
Исрадипин	**2,5-10**	**1-2**
Нитретдипин	**20**	**1-2**
Нифедипин ретард	**20-40**	**1-2**
Фенилалкинамины		
Верапамил	**240**	**1**

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Бензотиазепины		
Алтиазем	**120-360**	**1-2**
Дилтиазем пролангирован-ный	**120-360**	**1-2**

- **Не влияют на** **тканевую инсулинорезистентность**
- **Не ухудшают** **показатели углеводного метаболизма**
- **Не изменяют** **липидный профиль плазмы**
- **Обладают** **антиатеросклеротическим эффектом**

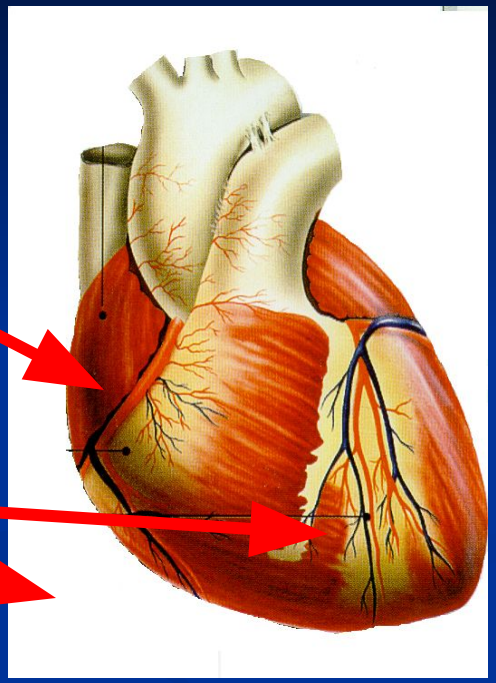
Препарат выбора при СД и АГ - АЛТИАЗЕМ РР



1. Влияние на синусовый узел.

2. Воздействие на коронарные артерии.

3. Воздействие на периферическое кровообращение.



Высокая эффективность при АГ и СД

Метаболически нейтральный (сахарный диабет, дислипидемия).

Механизмы антигипертензивного действия АК

- Сосудорасширяющее действие наибольшее у АК дигидроперидинового ряда и наименьшее – у кардиоселективных АК.
- Антигипертензвное действие верапамила и дилтиазема может быть обусловлено уменьшением сердечного выброса в связи с отрицательным ино-и хронотропным эффектами кардиоселективных АК.
- Уменьшают ОПСС за счет инактивации потенциалзависимых Ca^{2+} каналов в гладкой мускулатуре артерий и артериол.
- Увеличение почечной перфузии и скорости клубочковой фильтации

АК

- Метаболизируются в печени
- Биодоступость верапамила - 10-25%, Т1\2 7 ч.
- Биодоступность нифедипина – 45%, Т1\2 2-4 ч.
- Биодоступность дилтиазема – 38%, Т1\2 3-4,5 ч.
- Биодоступность амлодипина 52-88%, Т1\2 35-50 ч.
- Биодоступность фелодипина 20% Т1\2 11-16 ч.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НАЗВАНИЕ	ВАЗОСЕЛЕКТИВНОСТЬ (СОСУДЫ/МИОКАРД)
ВЕРАПАМИЛ	0,92
ДИЛТИАЗЕМL	8,9
НИФЕДИПИН	20
АМЛОДИПИН	80
НИТРЕНДИПИН	80
ФЕЛОДИПИН	103

Побочные эффекты АК

Связанные с вазодилатацией:

- **Головная боль**
- **Головокружение**
- **Прилив крови к лицу**
- **Сердцебиение**

Желудочно- кишечные расстройства (у пожилых):

- **Запор**
- **Понос**
- **Тошнота**

Противопоказаны при:

1. Выраженной систолической дисфункции левого желудочка
2. Синдроме слабости синусового узла
3. АВ – блокаде II-III степени
4. Дигидроперидины первого поколения не рекомендуется назначать больным с прогрессирующей стенокардией, инфарктом миокарда, ИМ а анамнезе

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Группы	Средняя доза в мг	Частота приема сут.
ЭНАЛАПРИЛЫ		
Ренитек	**10-20**	**1-2**
Берлиприл	**10-20**	**1-2**
Энап	**10-20**	**1-2**
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Лизиноприл	10-40	1
Фозиноприл	10-20	1
Квинаприл	10-40	1-2
Рамиприл	5-10	1-2
Престариум	2-4-8	1
Квадроприл	6-12	1
Каптоприл	50-100	2-3
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Активные лекарства:

- Каптоприл
- Либензаприл
- Лизиноприл
- Ценонаприл

Пролекарства:

Эналаприл

Периндоприл

Фозиноприл

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- Класс I - липофильные – каптоприл
- Класс II
- Подкласс IIA - липофильные пролекарства с преимущественно почечной элиминацией – эналаприл, квинаприл, периндоприл, цилазоприл
- Подкласс IIB – препараты с двумя путями элиминации - рамиприл, моноприл
- Подкласс IIC с преимущественно печеночной элиминацией – трандолаприл, спираприл

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- Класс III – гидрофильные препараты – лизиноприл, либензаприл, церонаприл
- Класс IV – двойные ингибиторы металлопротеаз – алатриаприл, миксаеприл, оматрил : инактивация предсердного и других натрийуретических пептидов, брадикинина и нейрокинина А, более выгодны при АГ с низкой активностью ренина в плазме крови

Фамакокинетика ингибитороф АПФ

Препарат	Биодоступность, %	Перииод полужизни, ч
Бензеприл	17-28	21-22
Каптоприл	75-90	2-6
Квинаприл	30-50	7-13
Лизиноприл	6-60	7-13
Периндоприл	65-95	27-33
Рамиприл	55-65	23- 48
Трандолаприл	40-60	16-24
Фозиноприл	32	12-15
Эналаприл	40	2-11

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ К АТ I

Препараты	Среняя доза	Част. пиема
Лозартан	50-100	1-2
Валсартан	80-160	1
Ирберсартан	75-150	1
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		
Эпросортан	600	1
Тельмисартан	80	1
Кандесартан	8	1

МЕХАНИЗМЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ

1. Уменьшение общего периферического сопротивления сосудов.
2. Снижение давления наполнения левого желудочка.
3. Минутный объем кровообращения существенно не меняется.
4. Примечание: при исходно низком МОК – он повышается.
5. Частота сердечных сокращение существенно не изменяется
6. Усиление почечного и коронарного кровотока.
7. Церебральный кровоток не изменяется.
8. Нормализация диастолического наполнения левого желудочка на фоне регрессии гипертрофии.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

1. Липидный профиль крови существенно не изменяется.
2. Снижается уровень мочевой кислоты в плазме крови при исходной гиперурекимии.
3. Улучшается метаболизм глюкозы (повышается чувствительность периферических тканей к действию инсулина).
4. При нормальной функции почек концентрация K^+ в плазме крови не изменяет
5. Снижается активность перекисного окисления липидов (нтиоксидантное действие).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

СУХОЙ КАШЕЛЬ
ГИПОТЕНЗИЯ ОТ ПЕРВОЙ ДОЗЫ
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

1. Высыпания на коже.
2. «Синдром обоженного языка» (жжение языка, губ, горла, носа).
3. Афтозный стоматит и язвы языка.
4. Дизгезия (потеря вкуса, металлический или сладковатый привкус)
5. Гематологические нарушения (нейтропения, агранулоцитоз, снижение гемоглобина и гематокрита).
6. Гепатотоксичность (холестаз, желтуха, увеличение трнсаминаз и щелочной фосфотазы).

Противопоказания к назначению ингибитороф АПФ

- Двусторониий стенз почечных артерий
- Стеноз артерии единственной почки
- Индивидуальная гиперчувствительность
- Беременность, лактация
- Выраженный аортальный стеноз

Ингибиторы АПФ и БАР в лечении СД

- Препаратами первого выбора для лечения пациентов с диабетической нефропатией являются:

  1. Ингибиторы АПФ

  2. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

- Предупреждают прогрессирование нефропатии и уменьшают альбуминурию – замедляют развитие ХПН

Ингибиторы АПФ и БАР в лечении СД

- В исследовании LIFE доказано преимущество лосартана над атенололом
- Ирберсартана над амлодипином
- Комбинация ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов открывает новые перспективы нефропротекции у больных АГ и СД
- Ингибиторы АПФ и БАГ:

1. Не влияют на тканевую инсулинорезистность
2. Не ухудшают показатели углеводного метаболизма

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

1. НОРМАЛИЗАЦИЯ АД В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ.
2. ОТСУТСТВИЕ/ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ ИЛИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ.
3. НОРМАЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО СУТОЧНОГО РИТМА КОЛЕБАНИЯ АД.
4. РЕГРЕССИЯ ГЛЖ ПО ДАННЫМ ЭхоКГ.
5. СТАБИЛИЗАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ АГ

1. СНИЖЕНИЕ АД НА 25% И БОЛЕЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ НА ФОНЕ НЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ.
2. ИСЧЕЗНОВЕНИЕ СИМПТОМОВ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.
3. УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА И ЗРЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННЫЕ ОБЪЕКТИВНЫМИ Д АННЫМИ.
4. УЛУЧШЕНИЕ АЗОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ И КОНТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК.

Препараты, влияющие на функцию эндотелия

1. **Ингибиторы АП**
2. **Блокаторы ангиотензиновых рецепторов**
3. **Антагонисты кальция**
4. **Адреноблокаторы (небилет)**

Препараты, влияющие на растяжимость артерий

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Антагонисты кальция

Изолированная систолическая гипертензия

- Тиазидовые диуретики
- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Пролонгированные антагонисты кальция дигидропиридинового ряда
- Адреноблокаторы (небилет, бисопролол, метапролол)

АГ и сахарный диабет I типа

- Больным СД 1-го типа с диабетической нефропатией должны обязательно назначаться ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов благодаря их специфическому ренопротективному действию

АГ и сахарный диабет II типа

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Тиазидовые диуретики (гипотиазид 12,5 мг, арифон 1,5 мг)
- Антагонисты кальция (пролонгированные нифедипины)
- Адреноблокаторы (небилет, бисопролол)

АГ и сердечная недостаточность

- Тиазидовые диуретики
- Антогонисты альдестерона
- Адреноблокаторы (карведилол, бисопролол, небилет, метопролол)
- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Амлодипин и фелодипин для лечения стенокардии при левожелудочковой недостаточности в сочетании с диуретиками и ингибиторами АПФ

АГ и беременность

- Допегит
- Гидралазин
- Лабетолол

3 триместр:

- Селективные адреноблокаторы
- Пролонгированные антагонисты кальция 2-3 поколения

АГ и ишемическая болезнь сердца

- Адреноблокаторы
- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Аспирин
- Статины

АГ и дислипидемия

Статины

Гипотензивные препараты

Не желательно адреноблокаторы

Аг и заболевания почек

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Пролонгированные нифедипины
- Петлевые диуретики
- Тиазидовые не эффективны
- Калийсберегающие противопоказаны

АГ и бронхообструктивные заболевания

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Возможно применение пролонгированных антагонистов кальция дигидроперидонового ряда

Рефрактерная и злокачественная АГ

Обязательное одновременное назначение комбинации 3-5 препаратов в достаточно высоких дозах (ингибиторы АПФ, антагонистов кальция, адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, антагонистов имидозалиновых рецепторов)

Причины неадекватного снижения АД

Псевдорезистентность

- Отсутствие приверженности к лечению
- Перегрузка объемом
- Избыточное потребление поваренной соли
- Неадекватная диуретическая терапия
- Гипертония «белого халата»
- Использование обычной манжетки у больного с ожирением

Причины неадекватного снижения АД

Лекарственные причины

- Низкие дозы препаратов
- Нерациональные комбинации
- Взаимодействие с другими препаратами (НПВС, симпатометики, оральные контрацептивы, антидепрессанты)

Причины неадекватного снижения АД

Сопутствующие заболевания и состояния

- Прогрессирующий нефросклероз
- Курение
- Нарастающее ожирение
- Ночное апноэ
- Инсулинрезистентность
- Злоупотребление алкоголем
- Поражение головного мозга

Основные выводы многоцентровых исследований

- Показатели сердечно-сосудистой заболевваемости и летальности непрерывно увеличиваются с повышением уровня САД, ДАД и пульсового АД
- Прогноз развития осложнений при АГ определяется степенью суммарного риска. Выделение групп высокого риска
- Лечение всех форм АГ улучшает среднесрочный и долгосрочный прогноз независимо от пола и возраста пациентов
- Возможность не медикаментозных программ лечения
- Антигипертензивные препараты не различаются по степени снижения АД
- Начало медикаментозной терапии зависит от степени риска

«К сожалению, знания и достижения кардиологов в лечении артериальной гипертонии очень слабо востребованы практикой, в то время, как только доведение этих … принципов до врачей первичного звена позволит достичь социальных и экономических выгод несравненно больших, чем исследование новых, часто очень дорогих методов лечения».

C. Lenfaunt, директор Института сердца, легких и крови США

Спасибо за внимание