Лечение артериальной гипертензии

АГ – вклад в риск смертности

Увеличивает в 2-4 раза риск:

- ИБС, ОНМК, ХСН, периферического атеросклероза
- Почечной недостаточности, МА, деменции

Атрибутивный риск для АГ:

- ОНМК 62%
- ХБП 56%
- ХСН 49%
- ИМ 25%
- Внезапная смерть 24%

Экономика:

- Укорочение активной жизни ≥ 5 лет
- $93.5 биллионов /год США

Circulation 2012; 125:e12 J Hum Hypertension 2008; 22:63 Hypertension 2007; 50:1006

Целевое АД

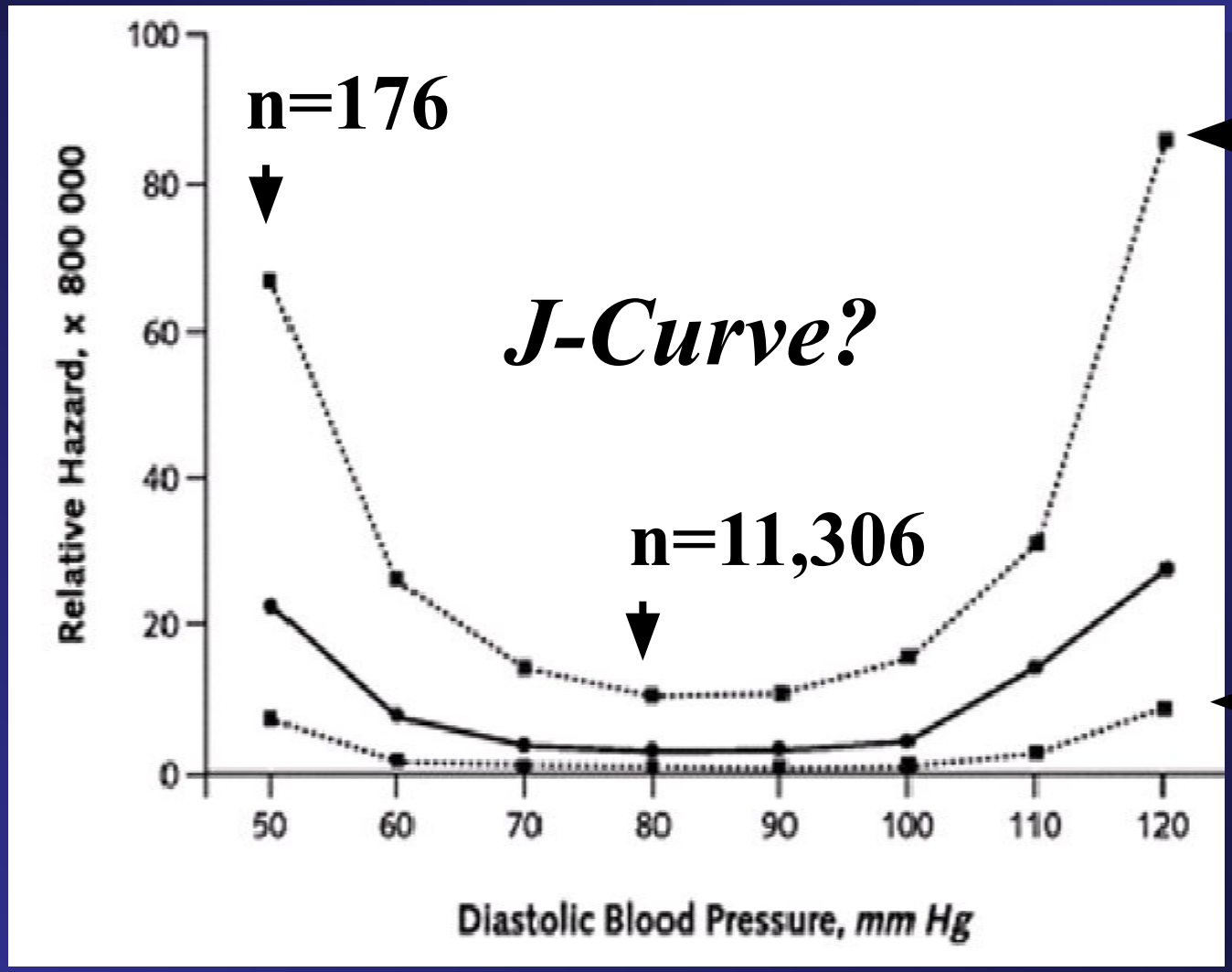
- САД < 140 мм рт ст
  - СД (I,B) низкий-умеренный с-с риск(I,A)
  - Наличие в анамнезе ОНМК/ТИА, ИМ, ХБП (IIa)
- Пожилые < 80 лет: САД 140-150 мм рт ст (I, A)
- Старые > 80 лет: 140-150 мм рт ст при хорошей переносимости (I, B)
- ДАД < 90 мм рт ст для всех

  Для больных с СД: ДАД < 85 мм рт ст

Целевые уровни АД (национальные рекомендации 2010 г)

- *130-139/80-89 мм.рт.ст. для всех категорий больных*
- *< 130/80 мм.рт.ст. для больных с АГ и заболеванием почек*
- *САД < 150 мм.рт.ст. для больных с ИСАГ*
- **110-115/ 70-75 мм.рт.ст. – нижняя граница безопасного снижения АД**

Опасно ли снижать ДАД <70-80 мм. рт.ст.?…

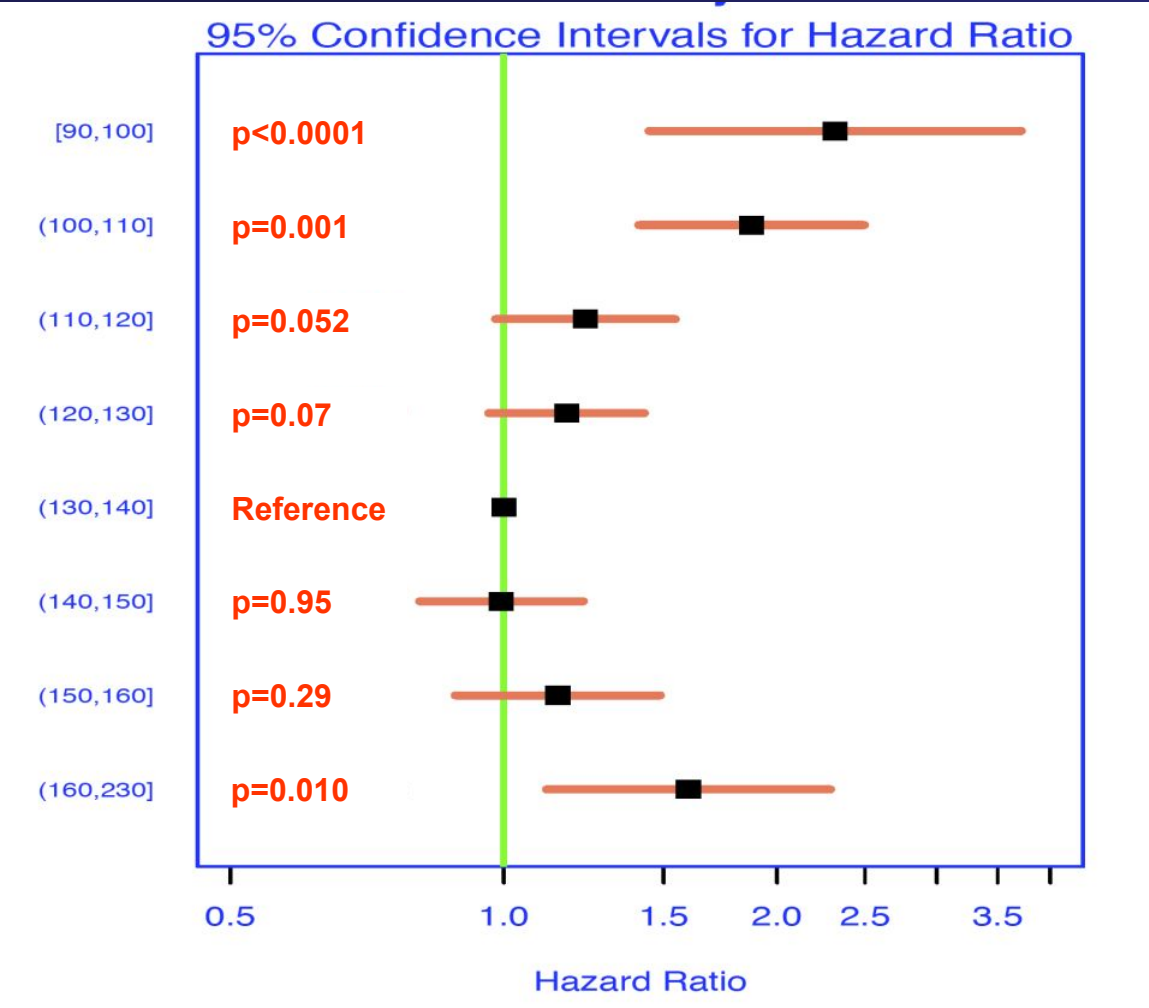


Messerli F et al., Ann Int Med 2006;144:884-889

Идеальное систолическое АД у больного с диастолической дисфункцией ЛЖ

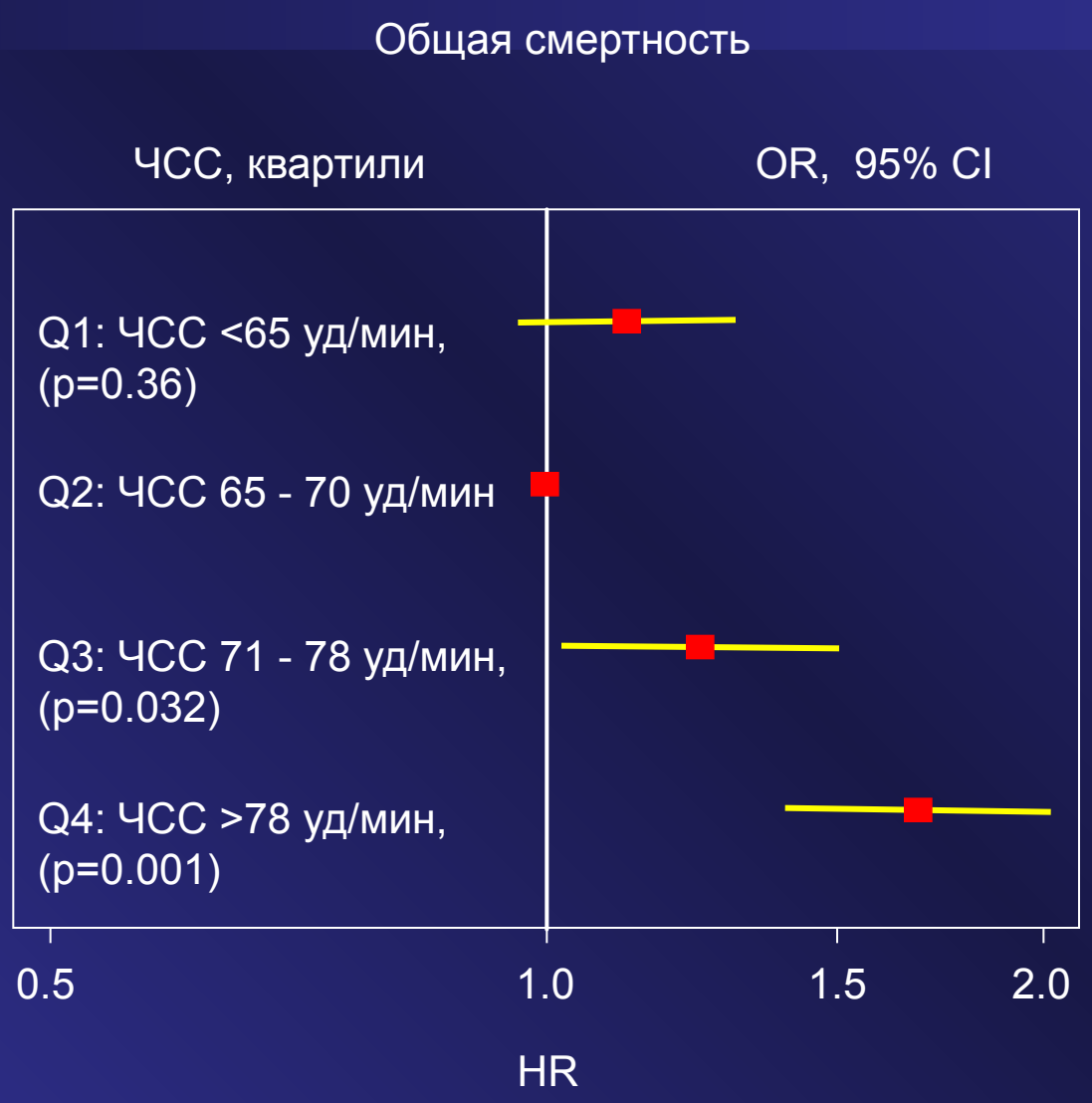
Общая смертность

Систолическое АД



Anand et al JACC 2010

Идеальная ЧСС у больных с ДД ЛЖ



Anand et al JACC 2010

ФР, ПОМ, ассоц. заболевания	Норма САД 120-129 ДАД 80-84	Высокое нормальное САД 130-139 ДАД 85-89	АГ 1 ст. САД 140-159 ДАД 90-99	АГ 2 ст. САД 160-179 ДАД 100-109	АГ 3 ст. САД ≥180 ДАД ≥110
Нет ФР	Нет лечения	Нет лечения	медикаменты, если нет нормализации АД при ИОЖ	медикаменты, если нет нормализации АД при ИОЖ	немедленно медикаменозное лечение
1-2 ФР	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	медикаменты, если нет нормализации АД при ИОЖ	медикаменты, если нет нормализации АД при ИОЖ	немедленно медикаментозное лечение
3 и более ФР, МС, ПОМ	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни +возможно мед.лечение	Изменение образа жизни +мед. лечение	Изменение образа жизни +мед. лечение	немедленно медикаментозное лечение
Диабет	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни +мед. лечение			
С-с заболевания и поражение почек	немедленно медикаментозное лечение	немедленно медикаментозное лечение	немедленно медикаментозное лечение	немедленно медикаментозное лечение	немедленно медикаментозное лечение

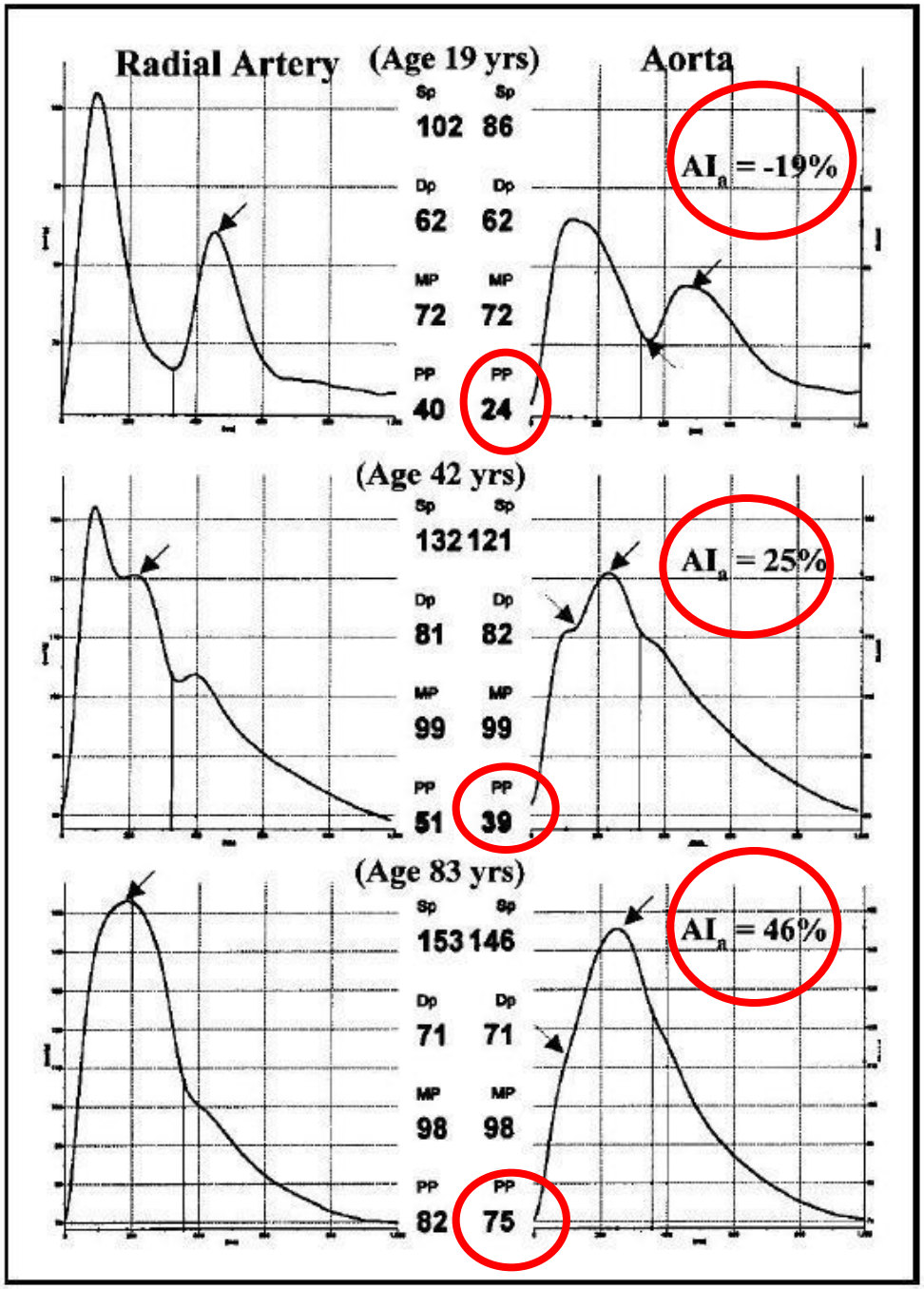
- Не рекомендована медикаментозная терапия
  - Высокое нормальное АД (130-139 / 85-89 мм рт ст) (III, A)
  - Молодые больные с изолированным повышением АД на плечевой артерии (без повышения центрального АД), при возможности наблюдения и коррекции образа жизни (III, A)

Центральное и периферическое АД у молодых и старых

Теория старения сосудов

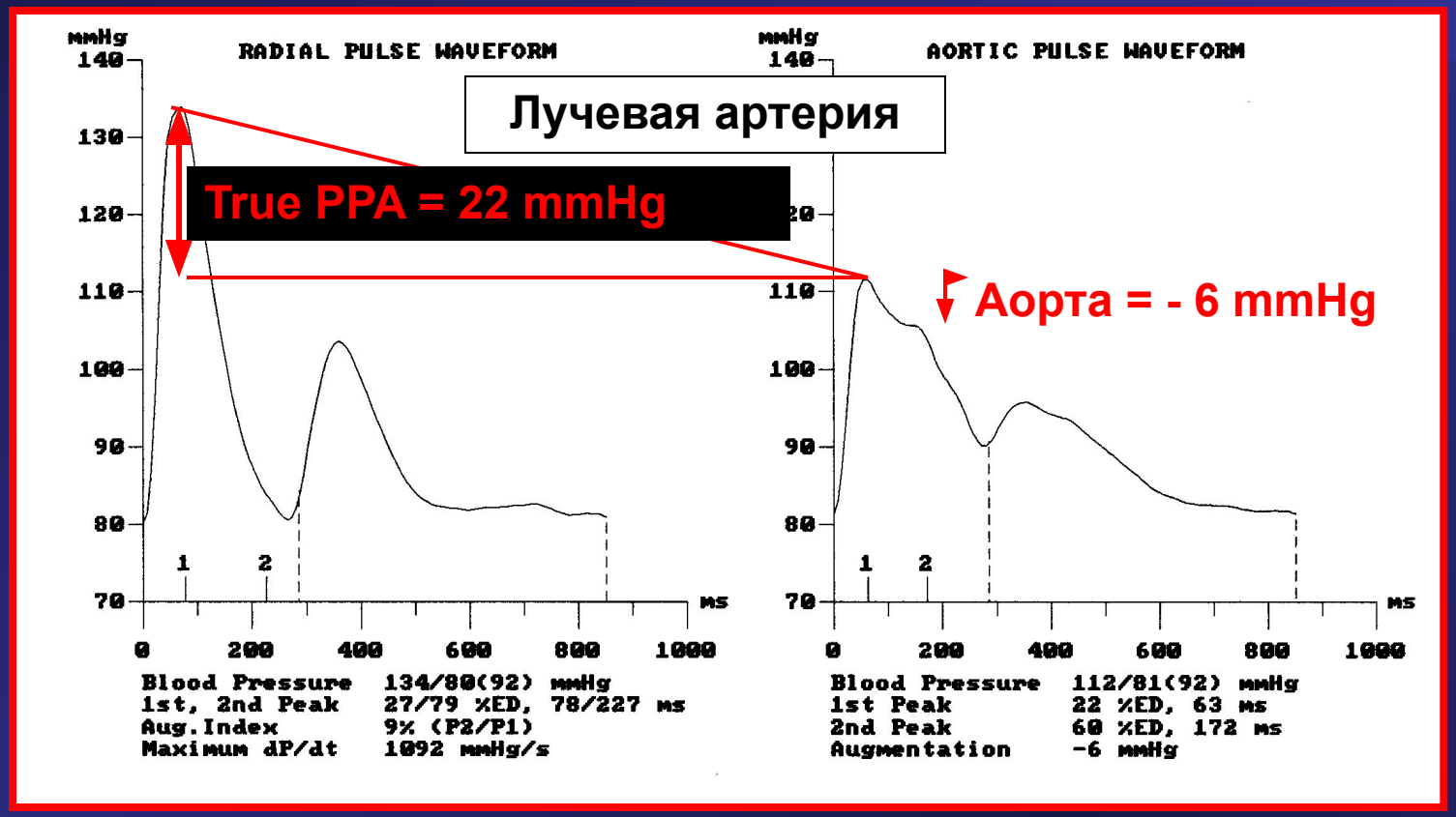
WW Nichols Curr Opin Cardiol 2002, 17:543–551

Figure 2. Age-related changes in wave reflection



ИСАГ у молодых

Спортсмен 18 лет; АД (переферическое) 144/72; Лечение - амлодипин



Параметры центральной гемодинамики

HR 66 beats min^{-1} 8.2 L min^{-1}

SV 124 ml 808 dyne sec cm^{-5}

Когда начинать лечение АГ?

- АД ≥ 140/90 после изменения образа жизни(I, B)
- АД ≥ 160/100: обязательное начало медикаментозного лечения(I, A)
- Старческий возраст: САД ≥ 160 мм рт ст (I,A)

Как долго можно наблюдать больного только с рекомендациями по изменению образа жизни?

- При низком/умеренном риске – несколько месяцев
- Для больных высокого риска – несколько недель

……Когда начинать лечить

- Степень АГ I САД 140-159 и ДАД 90-99

+ нет ФР….. ИОЖ несколько месяцев

+ ФР ….. ИОЖ несколько недель

+ПОМ, СД, ХБП, сс осложнения ……сразу!!!!!

Изменение образа жизни (I,A для всех)

- Соль 5-6 г/сут
- Алкоголь: не более 20-30 г/сут (М), 10-20 г/сут (Ж)
- Увеличение потребления фруктов и овощей
- Снижение ИМТ до 25 кг/м2, окружность талии < 102 см (М), < 88 см (Ж)
- Упражнения ≥ 30 мин/день, ≥ 5 дней/нед
- Прекращение курения

Ограничение соли

Возраст	Рекомендации
19-50	1500
51-70	1300
71 и старше	1200

- 2,300 мг натрия (Na)
- 100 ммоль натрия (Na)
- 5,8 г соли (NaCl)
- 1 чайная ложка в сутки

80% натрия содержатся в продуктах

Только 20% добавляется при готовке

Salt 2008: мета-анализ

Гипертоники

Снижение АД

5.1 / 2.7 мм рт.ст. при уменьшении употребления на 1800 мг натрия/сут

7.2/3.8 мм рт.ст. при уменьшении употребления на 2300 мг натрия/сут

Нормотоники

Снижение АД

2.0 / 1.0 мм рт.ст. при уменьшении употребления на 1700 мг натрия /сут

3.6/1.7 мм.рт.ст. при уменьшении употребления на 2300 мг натрия/сут

The Cochrane Library 2006;3:1-41;

Физическая активность

Режим, предписанный для снижения АД

F Frequency - 4-7 раз в неделю

I Intensity - умеренная

T Time - 30-60 минут

T Type аэробная
- ходьба, трусца
- велосипед
- плавание

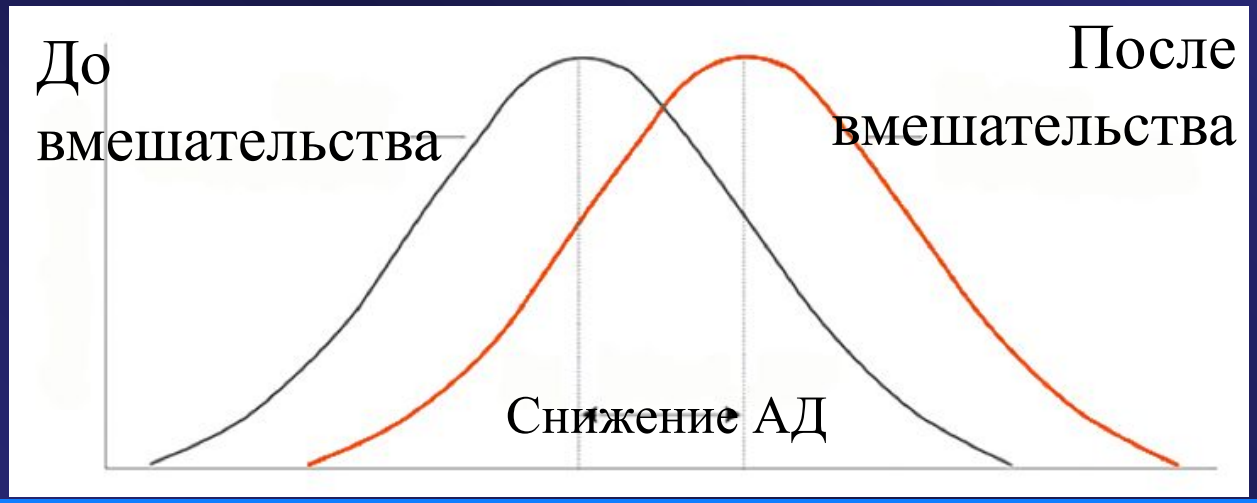
Дополнение к медикаментозной терапии

Эффективность немедикаментозных мер по снижению АД

Вмешательство	Режим	САД/ДАД
Ограничение натрия	-1800 мг/сут	-5.1 / -2.7
Снижение веса	/кг потери массы тела	-1.1 / -0.9
Ограничение Алкоголя	-3.6 порций/день	-3.9 / -2.4
Аэробные нагрузки	120-150 мин/нед	-4.9 / -3.7
Диета	DASH	-11.4 / -5.5

Padwal R et al. *CMAJ* 2005;173;(7);749-751

Эффективность немедикаментозных мер



Снижение САД (мм рт ст)	% Снижение смертности		
	ОНМК	**ИБС**	**Общей**
2	-6	-4	-3
3	-8	-5	-4
5	-14	-9	-7

Adapted from Whelton, PK et al. *JAMA* 2002;288:1882-1888

Развитие антигипертензивной терапии

Эффективно, но плохо переносимо

Эффективны и переносимы

Эффективны и хорошо переносимы

Более эффективны для САД

1940 1950 1957 1960 1970 1980 1990 2001

Периферические симпатолитики

Ганглиоблокаторы

Алкалоиды

Прямые вазодилататоры

Тиазидные диуретики

Центральные альфа-агонисты

Антагонисты Са

β-блокаторы

Ингибиторы АПФ

α-блокаторы

Дигидропиридиновае антагонисты Са

БАР

Ингибиторы ваозопепти-дазы, блокаторы ренина, ARNI

Выбор гипотензивного препарата

- **Основной успех терапии определяется самим фактом снижения АД**

- **Основные группы гипотензивных препаратов:**

- тиазидные диуретики*

- антагонисты кальция

- ингибиторы АПФ

- блокаторы ангиотензиновых рецепторов

- β- блокаторы*

Все эти группы препаратов могут быть использованы в виде монотерапии и в комбинации

***комбинация Д+ББ не рекомендована при метаболическом синдроме**

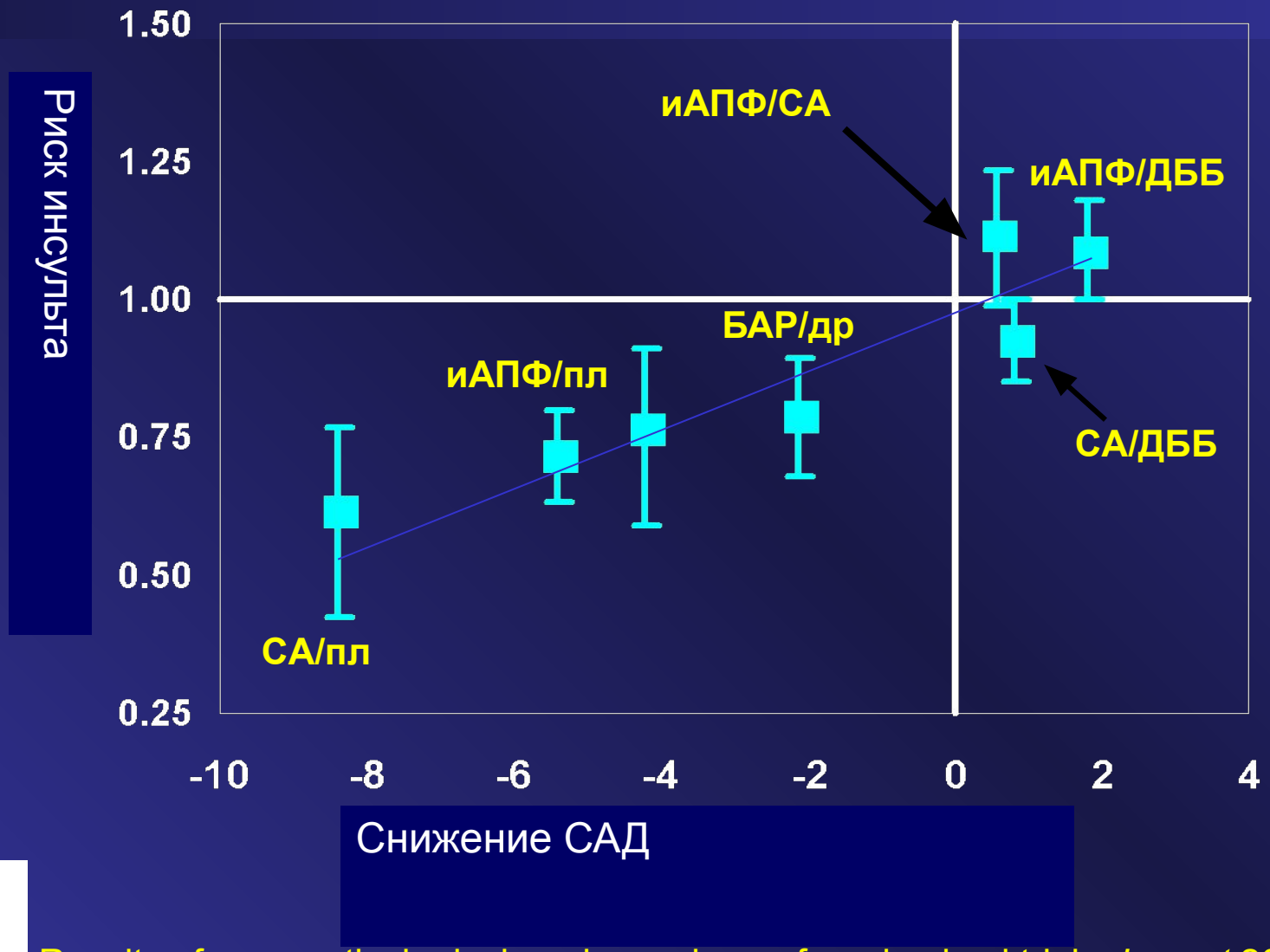
Выбор антигипертензивных препаратов

- Основные классы антигипертензивных препаратов существенно не отличаются по эффективности
- Нет существенных доказательств по преимуществу какого-либо класса препаратов в профилактике сердечно-сосудистой смертности, инфарктов и инсультов
- Число больных, отвечающих на терапию любым из препаратов невелико
- Чаще реакция больного на применение лекарств из разных классов отличается
- Выбор препарата определяется, в основном, способностью снижать АД у данного больного

Антигипертензивные препараты 2 ряда

- Препараты центрального действия
- α -адреноблокаторы
- Антагонисты альдостерона
- Донаторы NO
- Антагонисты вазопрессина
- Ингибиторы нейтральной вазопептидазы
- Агонисты AT_2 рецепторов
- Антагонисты рецепторов эндотелина
- Ингибиторы ренина
- ARNI

Успех антигипертензивной терапии пропорционален снижению АД



BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION

Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; **362:** 1527-35.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

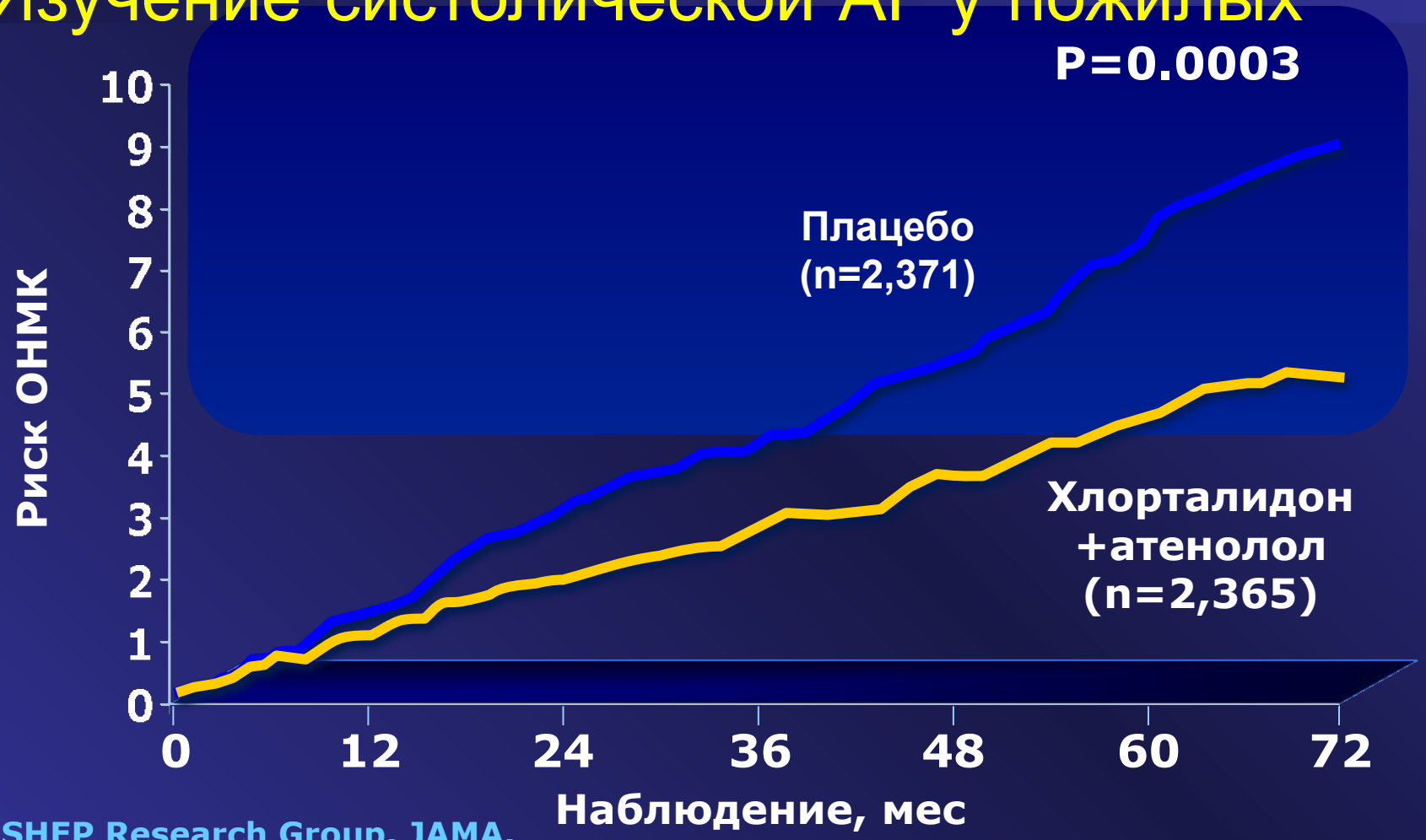
- Основные препараты: гипотиазид, хлорталидон, индапамид
- Блокируют реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, что приводит к увеличению диуреза
- Эффективность зависит от скорости клубочковой фильтрации
- Тиазидные диуретики уменьшают риск осложнений:
  - ОНМК на 40-45%
  - Сердечной недостаточности 40-50%
  - ИБС на 16-25%
- Противопоказания: подагра (абс)

- метаболический синдром, НТГ, беременность, гиперкальциемия, гипокалиемия (отн)

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

- Побочные эффекты
  - Электролитные нарушения – Na+, K+, Mg+
  - Слабость, мышечные подергивания
  - Снижение ОЦК
  - Гипергликемия (через 2-4 недели), гиперурикемия (40%)
  - Дислипидемия
  - Импотенция

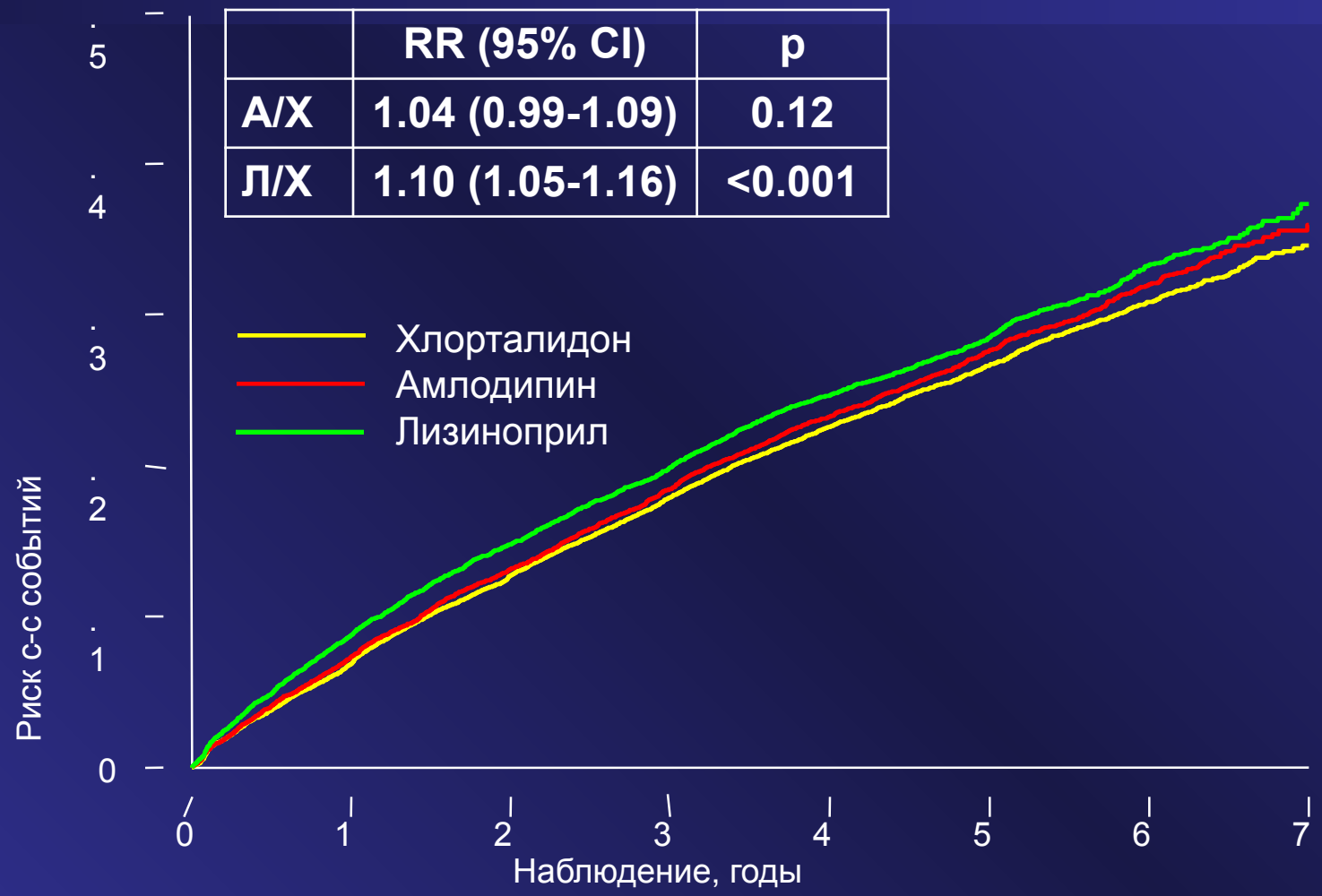
SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991)
Изучение систолической АГ у пожилых



SHEP Research Group. JAMA. 1991;265:3255-3264.
Copyright ©1991, American Medical Association.

Риск сердечно-сосудистых осложнений в исследовании ALLHAT

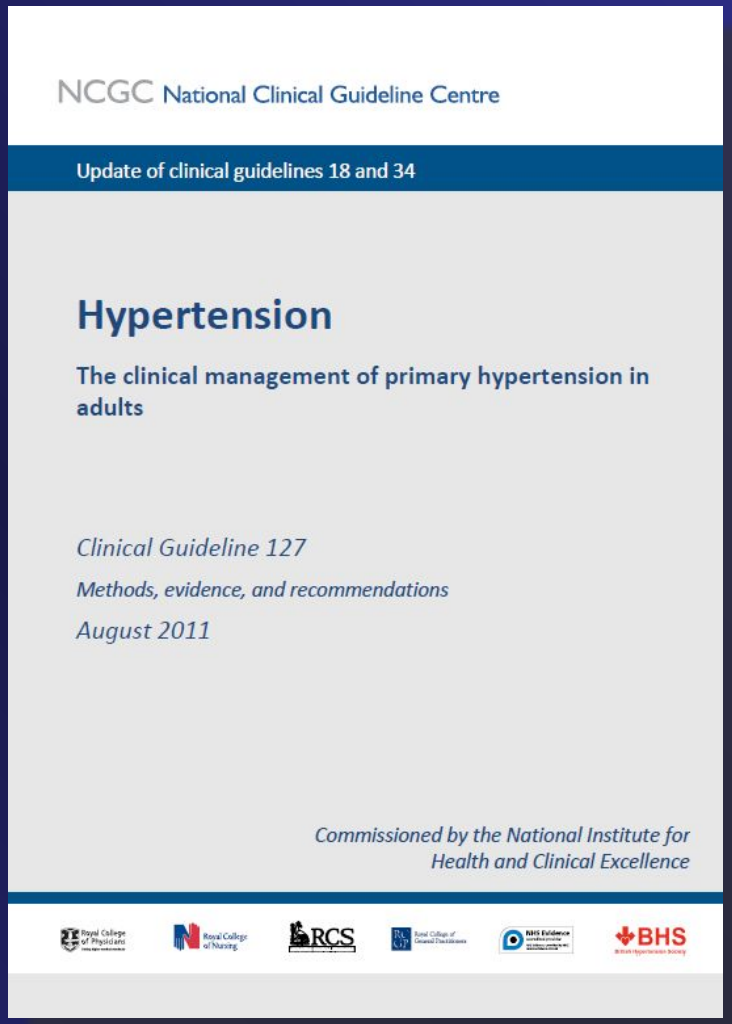
	RR (95% CI)	p
А/Х	1.04 (0.99-1.09)	0.12
Л/Х	1.10 (1.05-1.16)	<0.001



Х	15,255	13,752	12,594	11,517	9,643	5,167	2,362	288
А	9,048	8,118	7,451	6,837	5,724	3,049	1,411	153
Л	9,054	7,962	7,259	6,631	5,560	3,011	1,375	139

Хлорталидон и индапамид – препараты выбора Британские рекомендации по АГ 2011

«При необходимости назначения диуретика должен быть выбран индапамид 1.5 или 2.5 мг (ХТД 12.5-25мг), а не ГХТЗ или БФМЗ»


NCGC National Clinical Guideline Centre

Update of clinical guidelines 18 and 34

Hypertension

The clinical management of primary hypertension in adults

Clinical Guideline 127

Methods, evidence, and recommendations

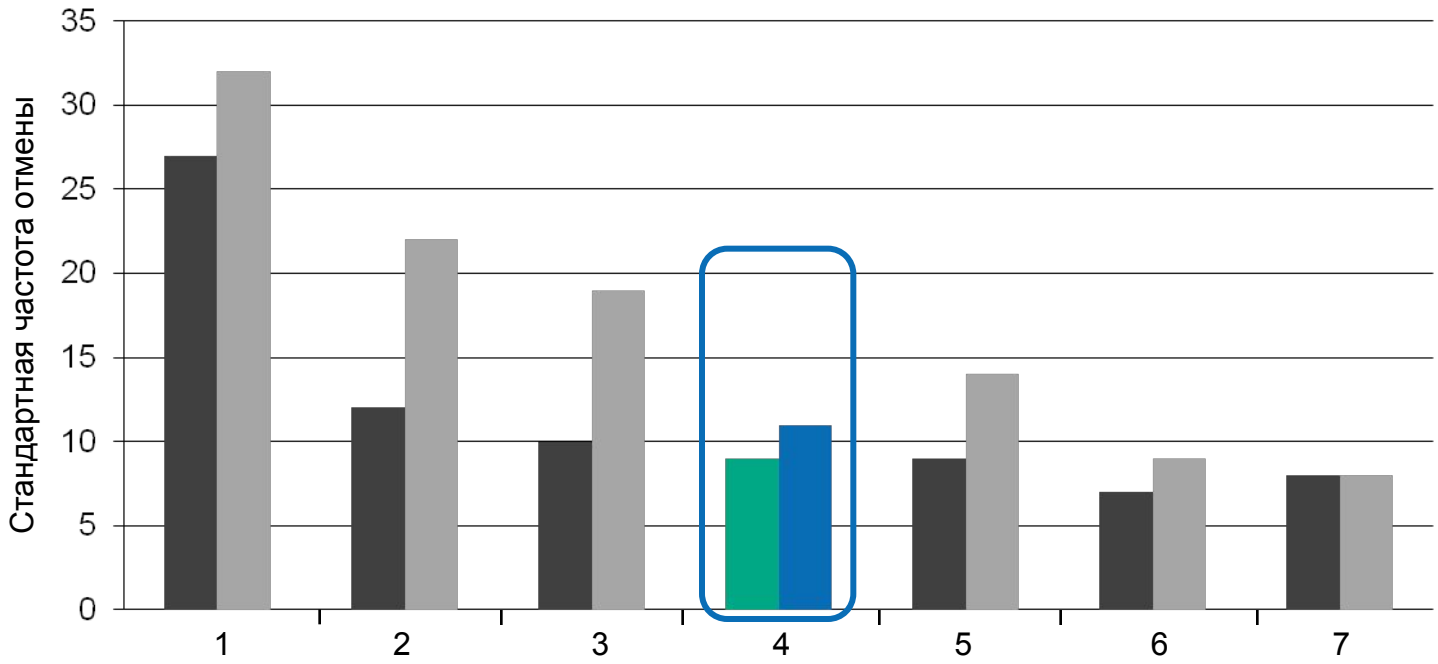
August 2011

Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence

British Guidelines NICE 2011

Нолипрел А Би–форте
Периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг

Наиболее низкая частота отмены терапии



1 = Каптоприл/Каптоприл + ГХТЗ
2 = Лизиноприл/Лизиноприл + ГХТЗ
3 = Эналаприл/Эналаприл + ГХТЗ
4 = Периндоприл/Периндоприл + индапамид
5 = Лозартан/Лозартан + ГХТЗ
6 = Валсартан/Валсартан + ГХТЗ
7 = Телмисартан/Телмисартан + ГХТЗ

Mancia G, Parodi A, Merlino L, et al. J Hypertens. 2011:29:1012-1018.

Петлевые диуретики

- Блокируют реабсорбцию натрия в петле Генле
- Вызывают более выраженное увеличение диуреза, чем тиазидные диуретики, но имеют меньшую продолжительность действия и менее эффективны при постоянном лечении АГ
- Эффективны при снижении скорости клубочковой фильтрации – при ХПН, сердечной недостаточности

Калийсберегающие диуретики

- Основные препараты – триамтерен, амилорид, спиронолактон, эплеренон
- Слабый гипотензивный эффект, используются только в комбинации
- Часто комбинируются с тиазидными диуретиками, эффективно предупреждают гипокалиемию

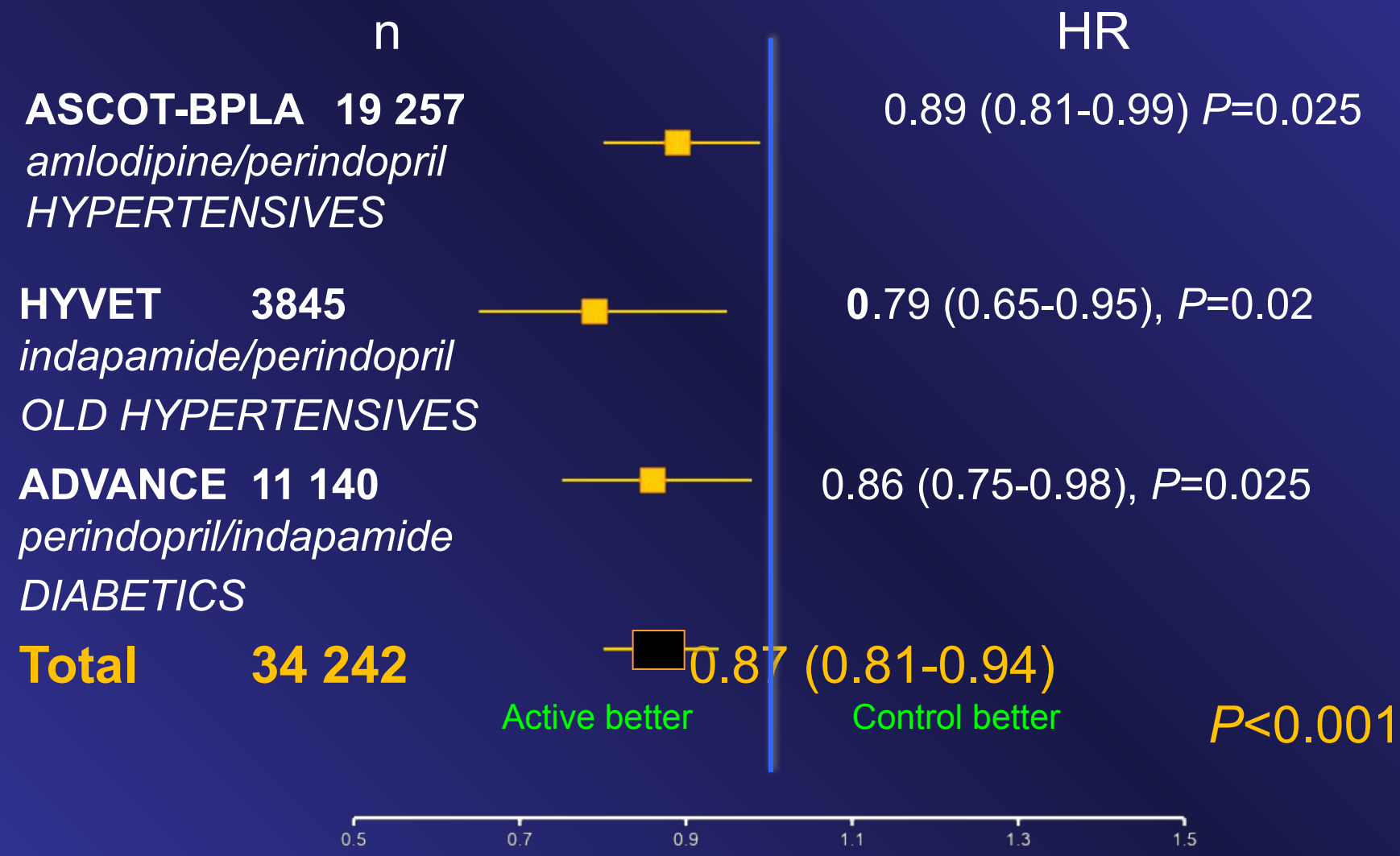
Ингибиторы АПФ

- Механизм действия
  - Блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II
  - Вызывают вазодилатацию и снижение уровня альдостерона
  - Нарушают деградацию брадикинина и простациклинов
- Вызывают периферическую вазодилатацию без значимого уменьшение ЧСС, сердечного выброса, скорости клубочковой фильтрации
- Дополнительные показания
  - Сердечная недостаточность или перенесенный инфаркт миокарда
  - Сахарный диабет
  - Нефропатия

Ингибиторы АПФ

- Препараты – каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, фозиноприл
- Лучший ответ на иАПФ у больных с высокорениновой АГ
- Побочные эффекты
  - Кашель 15-20%
  - Гиперкалиемия
  - Гипотония
  - Редко: снижение вкуса, агранулоцитоз
  - Ангионевротический отек (< 1%)

Снижение общей смертности в 3-х исследованиях (n=34 282)



иАПФ: противопоказания

- Беременность
- Ангионевротический отек
- Гиперкалиемия
- Двусторонний стеноз почечных артерий
- Женщины детородного возраста (отн)

Блокаторы АТ-I рецепторов

ДОСТОИНСТВА

- Отличная переносимость
- Хорошая эффективность в сочетании с диуретиками
- Особенно показаны: при непереносимости И-АПФ (кашель)
- Особенно показаны у больных с ГЛЖ (исследование LIFE)
- Уменьшают риск развития новых случаев сахарного диабета (исследование VALUE)

НЕДОСТАТКИ

- Дороговизна

Противопоказания

- Стеноз почечных артерий (2-сторонний)
- Беременность
- гиперкалиемия

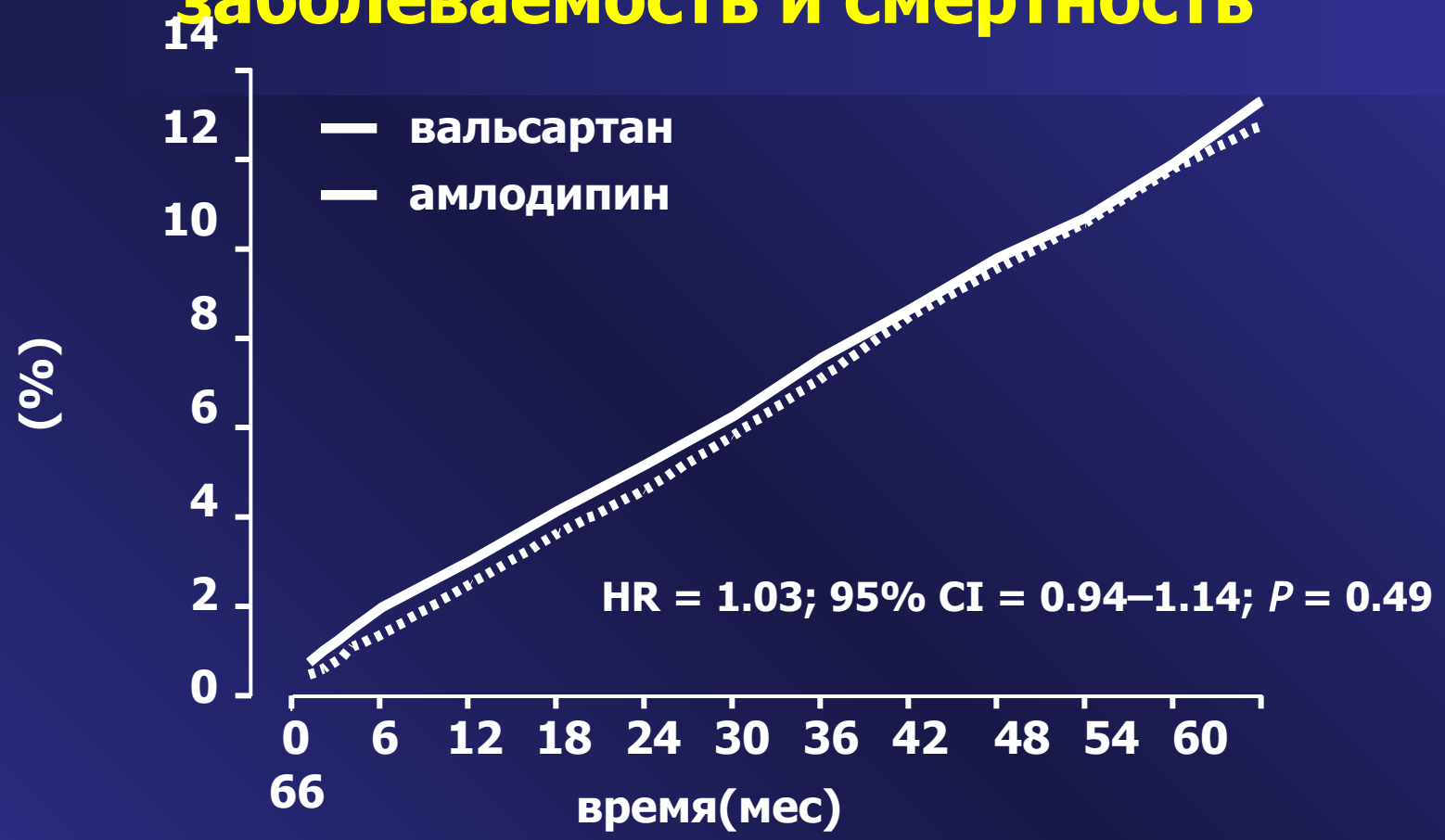
LIFE: результаты исследования

Сердечно-сосудистая смертность **Инфаркт миокарда** **ОНМК**

Доказательства эффективности БРА

1. Schrader et al. *Stroke.* 2005;36:1218–1226; 2. http://www.roadmapstudy.org/resident.aspx; 3. Parving et al. *N Engl J Med.* 2001;345:870–878; 4. Lewis et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851–860; 5. Carson et al. *J Card Fail.* 2005;11:576–585; 6. Papademetriou et al. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1175–1180; 7. www.atacand.com; 8. Brenner et al. *N Engl J Med.* 2001;345:861–869; 9. Pitt et al. *Lancet.* 2000;355:1582–1587; 10. Dickstein et al. *Lancet.* 2002;360:752–760; 11. Dahlof et al. *Lancet.* 2002;359:955–1003; 12. Cohn et al. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675; 13. www.novartis.com; 14. Pfeffer et al. *N Engl J Med.* 2003;349:1893–1906; 15. Julius et al. *Lancet.* 2004;363:2022–2031; 15. www.ontarget-micardis.com.

VALUE: сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность



Julius S et al. *Lancet*. June 2004;363.

VALUE: Снижение АД в конце лечения

Julius S et al. *Lancet*. June 2004;363.

VALUE: впервые выявленный сахарный диабет

Julius S et al. *Lancet*. June 2004;363.

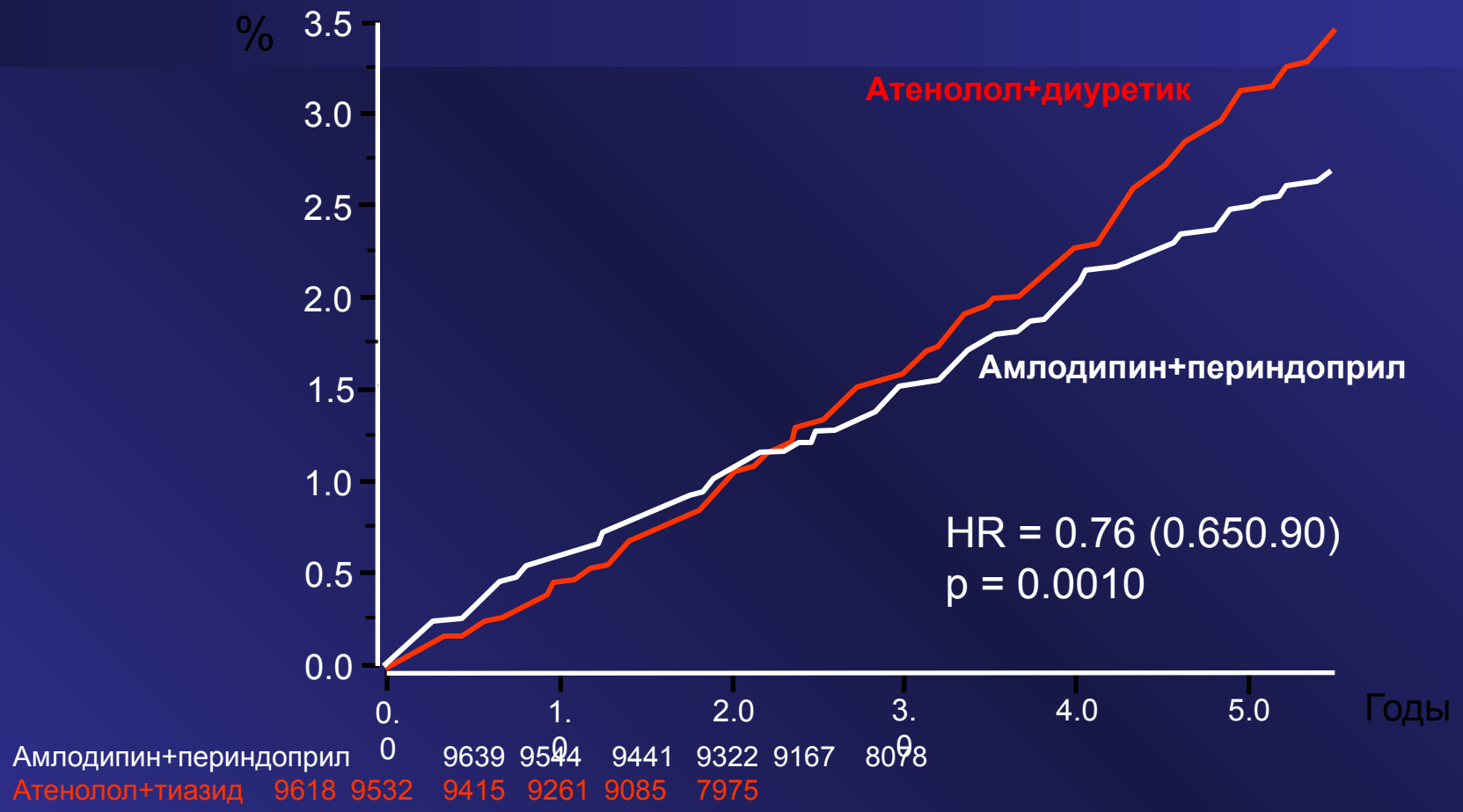
Антагонисты Ca^{++}

ДОСТОИНСТВА

- Доказанность снижения риска серд.-сосуд. осложнений (отдельные группы)
- 30-летний опыт применения
- Простота применения (дигидропиридины)
- Особенно показаны: стенокардия, пожилые, ИСАГ
- Положительный опыт применения при АГ (Syst-Eur, HOT, STOP-2, NORDIL, INSIGHT)
- Противопоказания: тахикардия, ХСН

Syst-Eur
Основные результаты

Исследование ASCOT – сердечно-сосудистая смертность

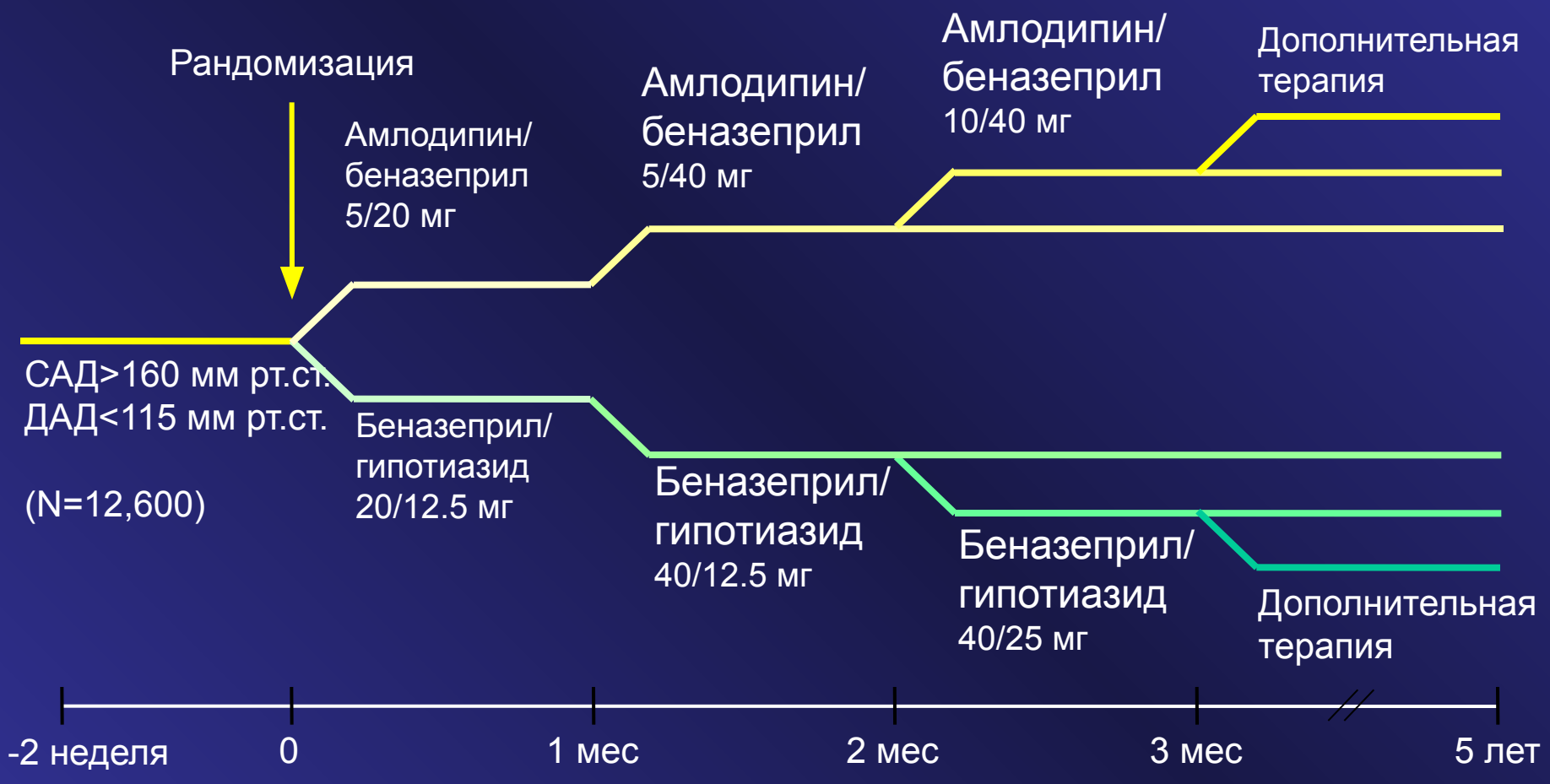


Антигипертензивная эффективность

- Различные компоненты антигипертензивной эффективности имеют независимое прогностическое значение

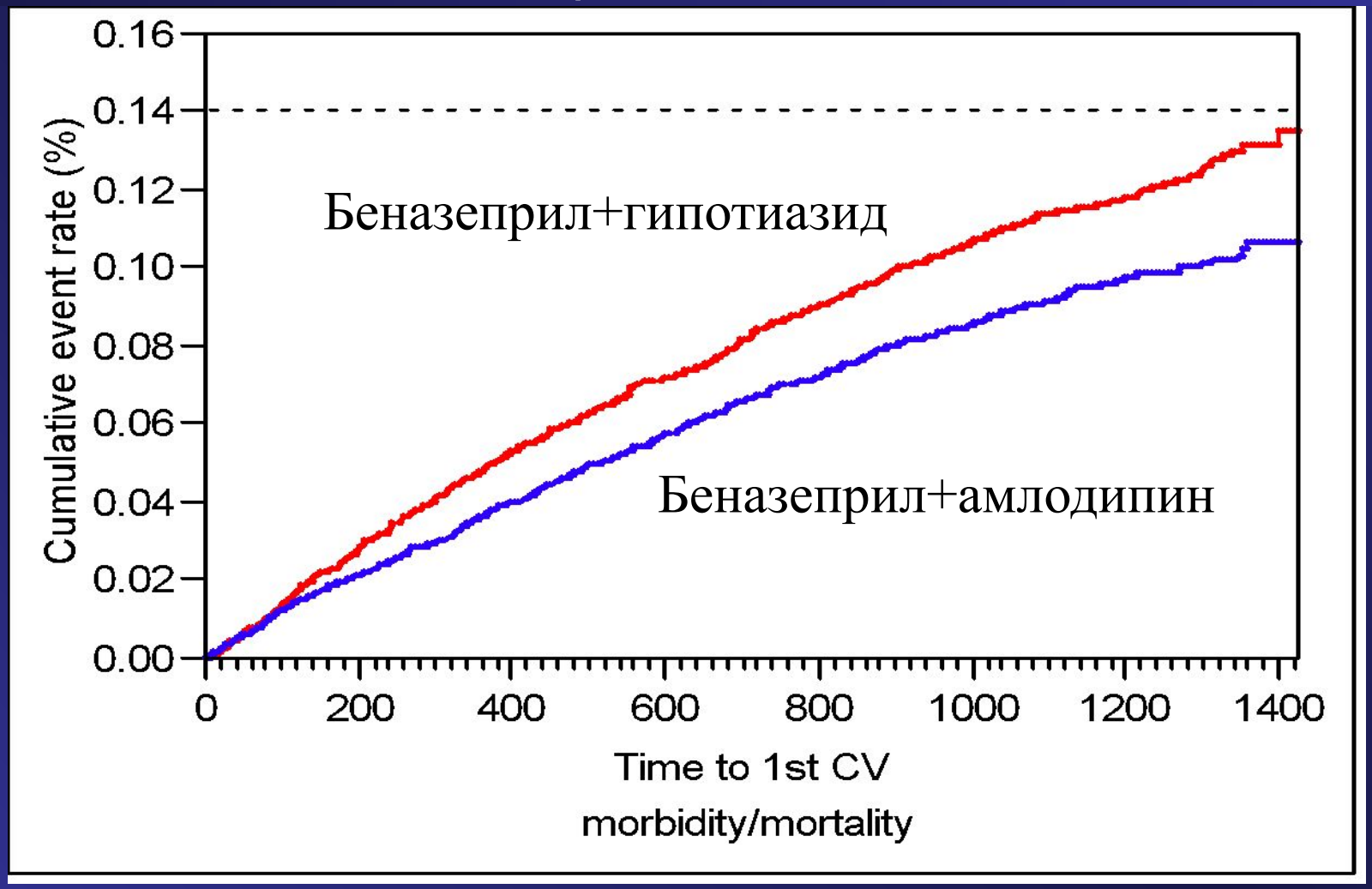
1. Ohkubo DT, et al. The Ohasama study. *J Hypertens*. 2000;18:847–854. 2. Yamamoto Y, et al. *Stroke*. 1998; 29:570–576. 3. Ohkubo T et al. *J Hypertens*. 2002;20:2183–2189. 4. Stanton A, et al. *Blood Press.* 1993;2:289–295. 5. Pedersen OL? et al. VALUE trial group. *J Hypertens*. 2007; 25:707–712.

Протокол исследования



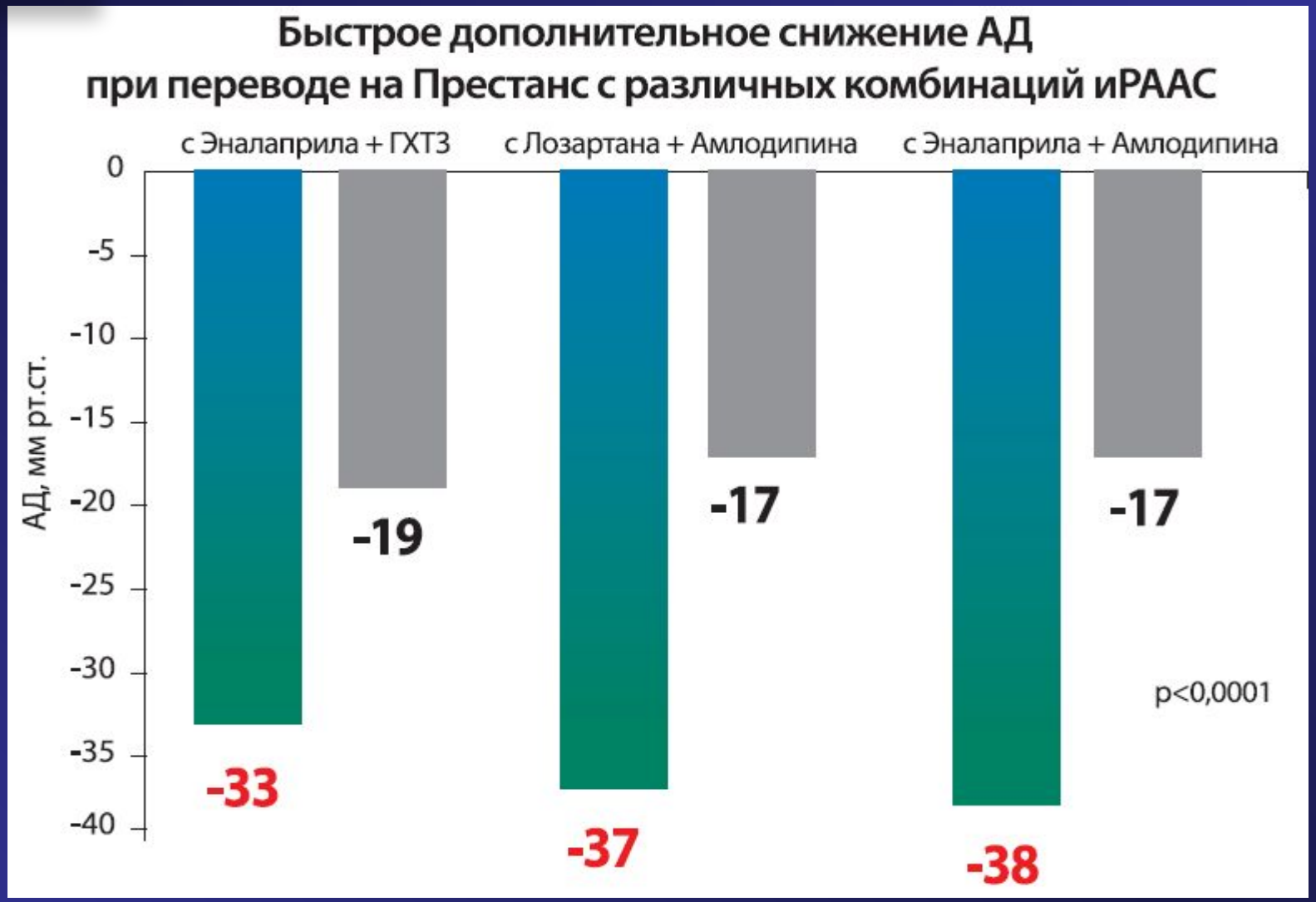
Смертность

HR (95% CI): 0.80 (0.71, 0.90); p=0.0002



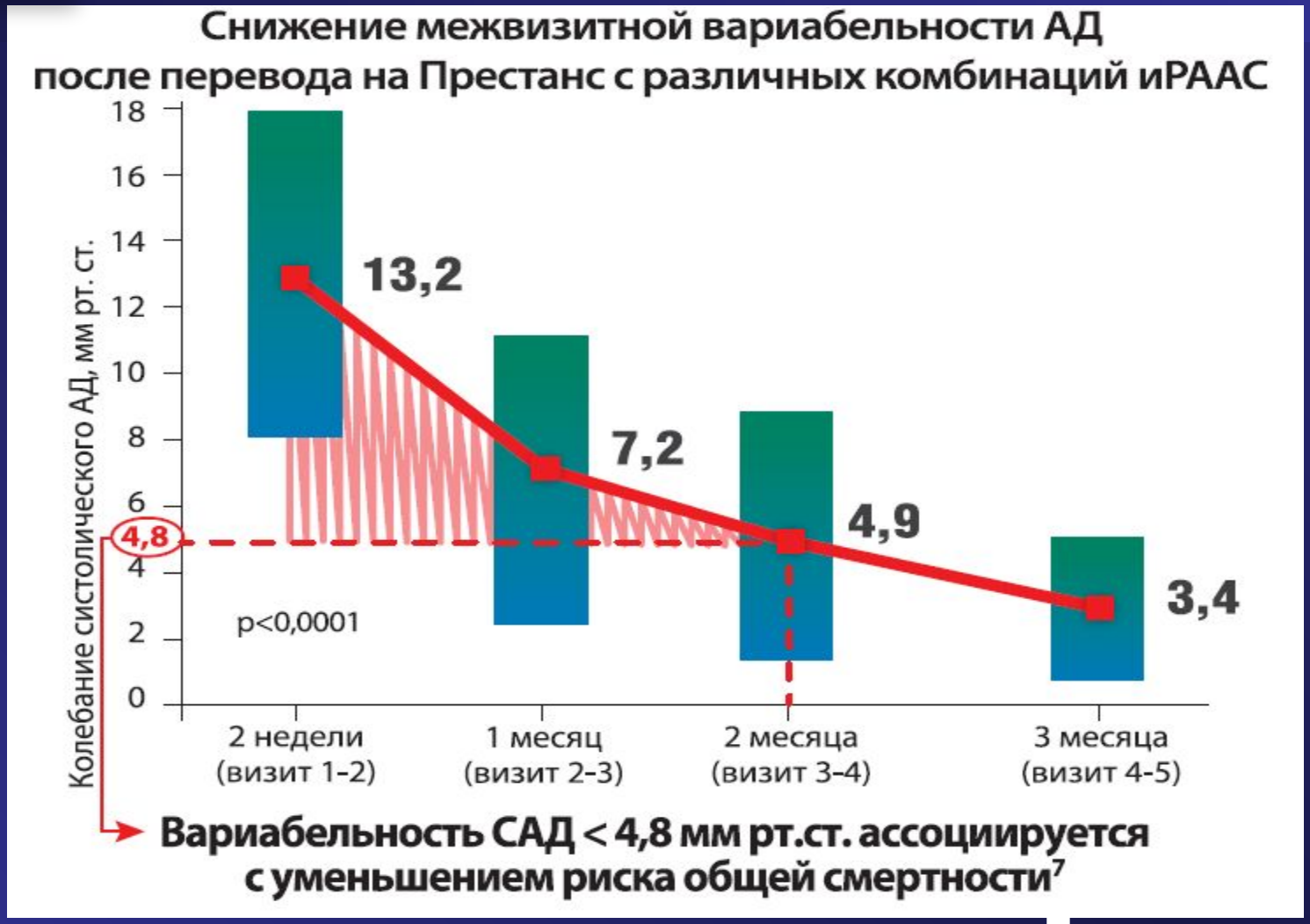
Jamerson KA et al. *Am J Hypertens*. 2003;16(part2)193A.

… независимо от предшествующий терапии



Кобалава Ж.Д.КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6:25-34

ПРЕСТАНС снижает вариабельность АД



Кобалава Ж.Д.КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6:25-34

β-адреноблокаторы

- Механизм действия
  - Снижение сократимости и сердечного выброса
  - Уменьшение ЧСС
  - Уменьшение синтеза ренина
  - Уменьшение высвобождения норэпинефрина
- Дополнительные показания
  - ИБС – стенокардия, инфаркт миокарда
  - Сердечная недостаточность
  - Мерцательная аритмия
  - Сахарный диабет 2 типа

β-адреноблокаторы

- Побочные эффекты
  - Брадикардия и гипотония
  - Бронхоспазм
  - Вазоспазм, вазоконстрикция
    (синдром Рейно, периферический атеросклероз)
    - Противопоказания

- Астма
- A–V блокада 2-3 ст
- Метаболический синдром (ОТН)
- НТГ (ОТН)
- Спортсмены или лица с высокой физической активностью (ОТН)
- ХОБЛ (ОТН)

Рекомендации по лечению АГ: отношение к бета-блокаторам

- “Бета-блокаторы не могут быть рекомендованы как основная терапия АГ.” (Британские рекомендации по лечению АГ, 2006)

Бета-адреноблокаторы могут быть назначены в качестве первого выбора у больных с непереносимостью иАПФ и БАР, у женщин детородного возраста, а также у больных с преобладанием симпатического тонуса

- Бета-блокаторы не показаны как препараты первого ряда у больных старше 60 лет (Канадские рекомендации по лечению АГ)

- **Бета-адреноблокаторы препараты первой линии в лечении АГ,** но в сочетании с диуретиками, не рекомендуются для применения у больных с метаболическим синдромом или высоким риском развития сахарного диабета (ESH/ECS 2013)

- β-блокаторы не рекомендованы как препараты первого выбора в лечении АГ (JNC8, 2014)

β-Blockers		
Atenolol	25-50	100
Metoprolol	50	100-200

Выбор гипотензивного препарата

- **Большинство больных с АГ нуждаются в комбинированной терапии, поэтому выбор того или иного препарата для начала терапии не является принципиальным. Тем не менее, для каждого класса препаратов имеются дополнительные показания, основанные на результатах международных многоцентровых исследований**

Стратегия лечения АГ

- Начальная терапия/поддерживающая терапия, монотерапия / комбинации
- Рекомендованы диуретики, ВВ, АК, иАПФ, БАР (I, A).
- Некоторые препараты имеют специальные показания(IIa, C).
- Для АГ 3 ст или высокого с-с риска: может рассматриваться начало лечения с комбинированной терапии(IIb, C).

Выбор гипотензивных препаратов

Факторы риска?
или
Поражение органов-мишеней?
или
Сопутствующие заболевания?

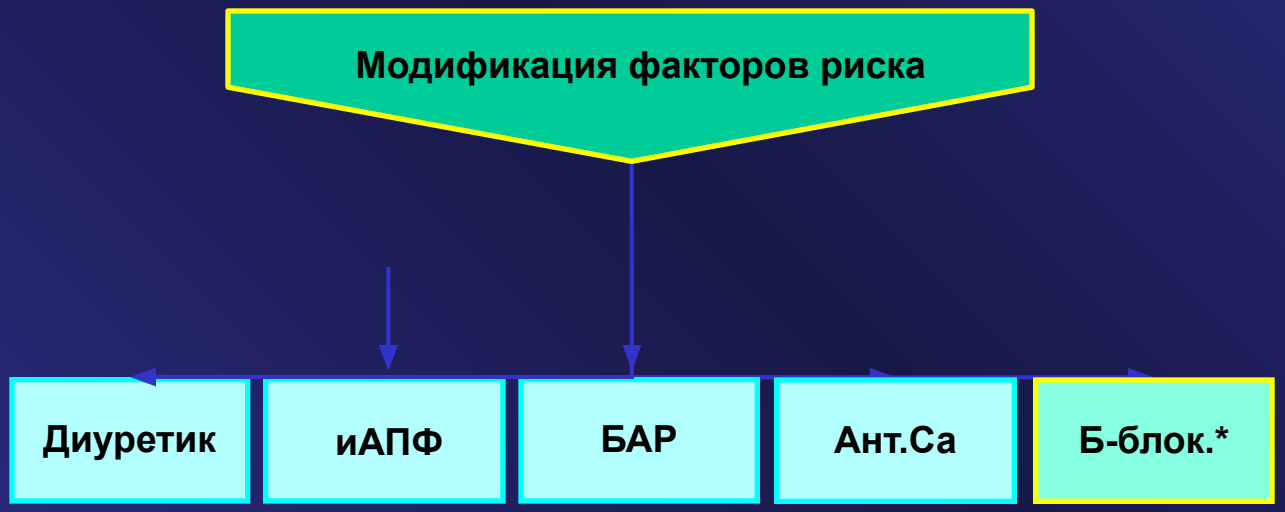
Нет → **Нет специальных показаний**

Да → **Индивидуализация лечения**

Лечение АГ при отсутствии специальных показаний

Целевое АД <140/90 mmHg

В качестве исходного лечения - монотерапия



Лечение АГ при отсутствии специальных показаний
2 уровень терапии

Недостаточный эффект монотерапии

↓

1. Комбинация 2 препаратов

↓

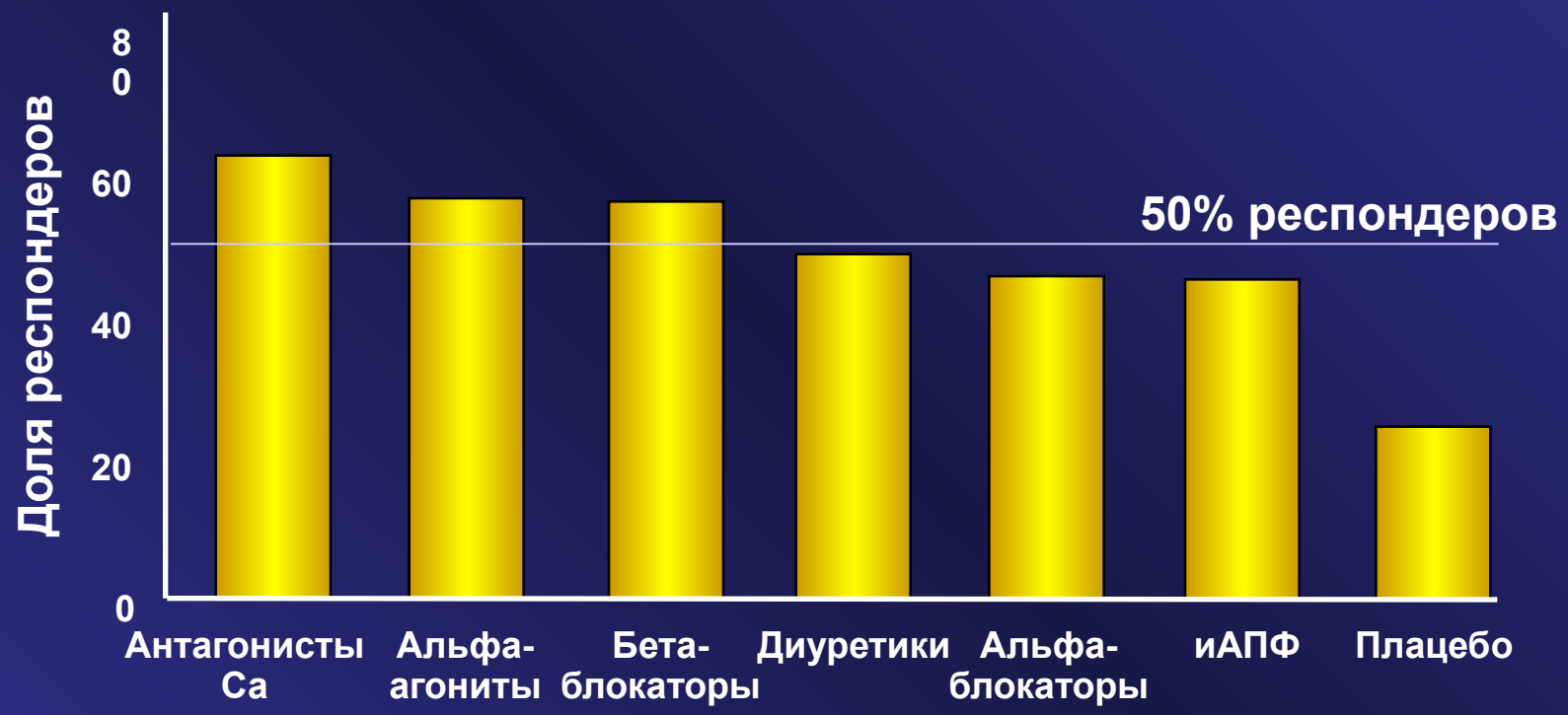
2. Комбинация 3-4 препаратов

Неэффективность

- Низкая приверженность?
- Вторичная АГ?
- Экзогенные причины?
- Эффект «белого халата»?

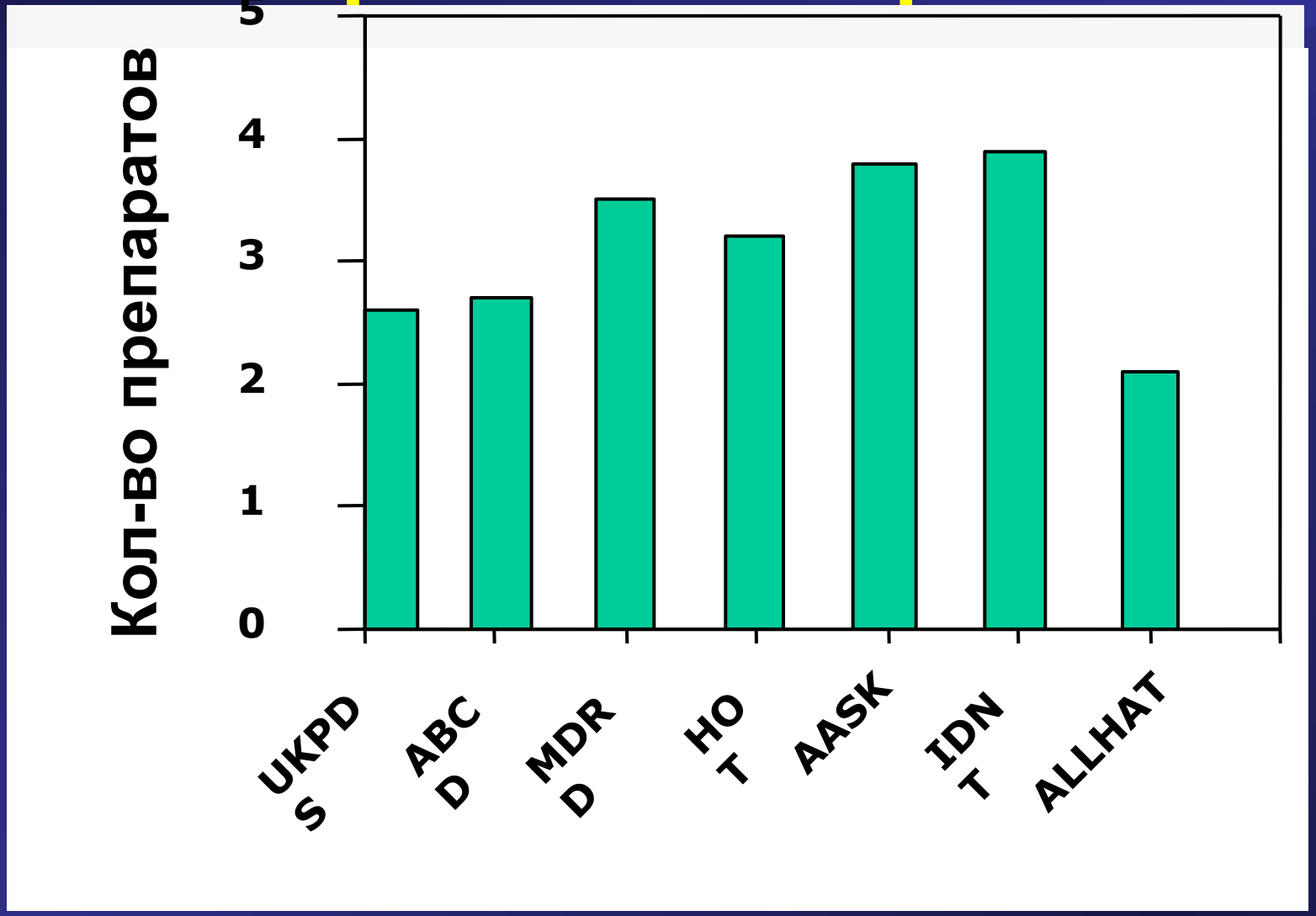
Если комбинация 3-4 препаратов 1 ряда неэффективна можно использовать препараты центрального действия или альфа-адреноблокаторы

Монотерапия неэффективна у 40-60% больных с АГ



Materson et al. *Am J Hypertens.* 1993;8:189-192.

Потребность в комбинированной терапии



Монотерапия ↔ Комбинированная терапия

АГ 1 степени

Низкий/умеренный риск

Целевое АД 140/90 мм рт.ст.

Аг 2-3 степени

Высокий/очень высокий риск

Специальный целевой уровень АД

Выбор между

Один препарат в низкой дозе

Низкодозовые комбинации 2 препаратов

Если цель не достигнута

Тот же препарат в низкой дозе

Другой препарат в низкой дозе

Та же комбинация в полной дозе

+ 3 препарат в низкой дозе

Если цель не достигнута

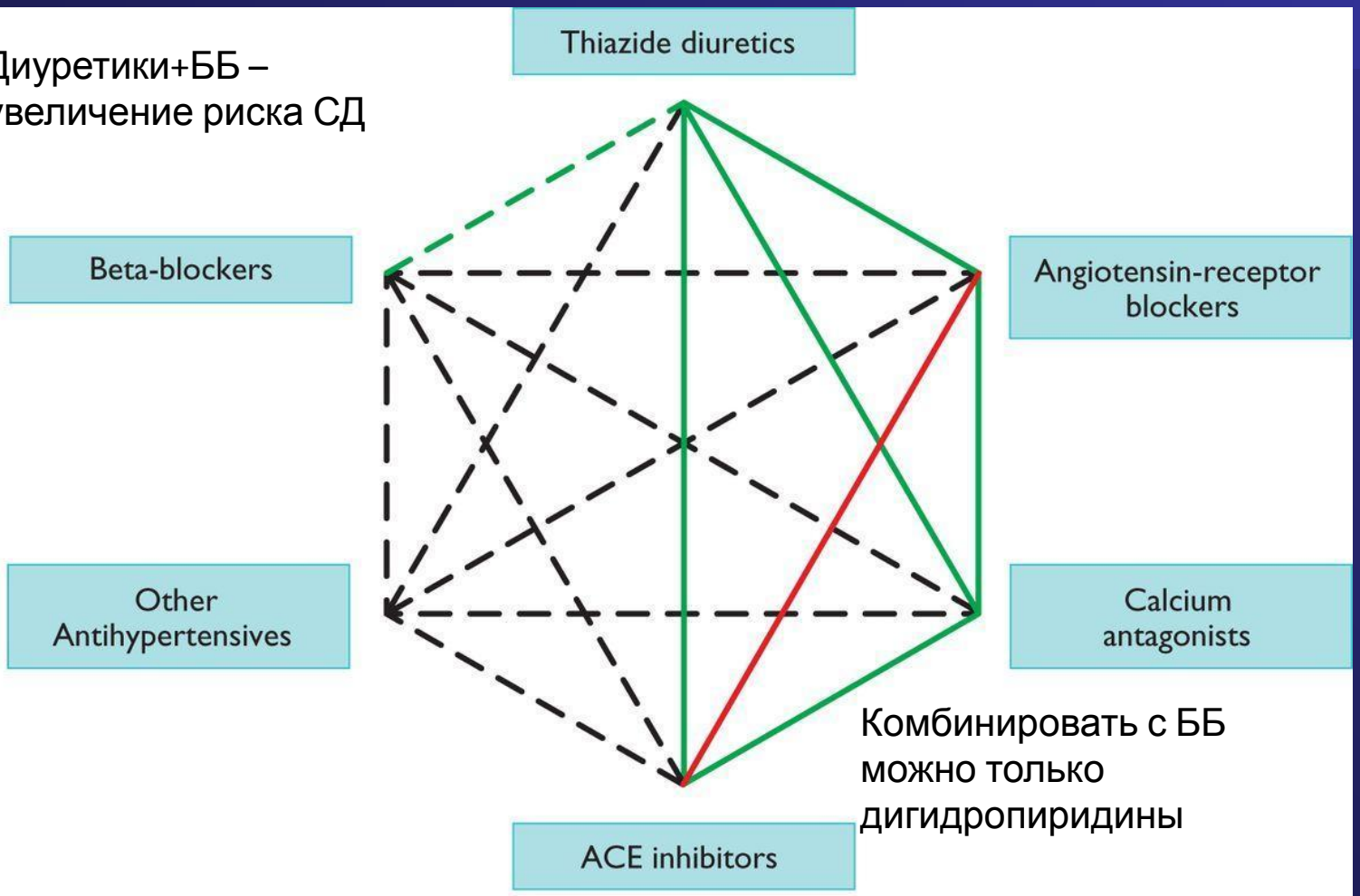
2-3 препарата в полной дозе

Монотерапия в полной дозе

2-3 препарата в полной дозе

Возможные комбинации

Диуретики+ББ –
увеличение риска СД



Комбинировать с ББ
можно только
дигидропиридины

ACE = angiotensin-converting enzyme.

- Комбинация из 2 блокаторов РААС: не рекомендована и должна быть отменена(III, A).
- Фиксированные комбинации предпочтительны перед свободными(IIb, B).

Показания к комбинированной терапии

Таблица 5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: выбор рациональных и возможных комбинаций АГП в зависимости от клинической ситуации	
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/иАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/иАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/иАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/иАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующее ОНМК	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β–БАБ/АК с БРА/иАПФ, β–БАБ с АК
ИБС	β–АБ или АК с БРА или иАПФ
ХСН	БРА/иАПФ с β–АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/иАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/иАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/иАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/иАПФ
Метаболический синдром	БРА/иАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/иАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β–АБ

Блокаторы РААС – основа комбинированной терапии

Блокатор РААС

+ антагонисты кальция

- Два ключевых механизма:
  - Прямое миорелаксирующее действие
  - Нейрогормональный
- Дополнительная эффективность
- Эффективность в разных этнических группах
- Хорошая переносимость

+ диуретики

- Два ключевых механизма
  - Соль/обьем зависимый
  - Нейрогорманальный
- Дополнительная эффективность
- Эффективность в разных этнических группах
- Хорошая переносимость

Weir MR. Am J Hypertens 1998;11:163S–169S.

Показания к комбинированной терапии – ингибитор РААС+АК

Таблица 5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: выбор рациональных и возможных комбинаций АГП в зависимости от клинической ситуации	
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/иАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/иАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/иАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/иАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующее ОНМК	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β–БАБ/АК с БРА/иАПФ, β–БАБ с АК
ИБС	β–АБ или АК с БРА или иАПФ
ХСН	БРА/иАПФ с β–АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/иАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/иАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/иАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/иАПФ
Метаболический синдром	БРА/иАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/иАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β–АБ

Показания к комбинированной терапии – ингибитор РААС+ТД

Таблица 5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: выбор рациональных и возможных комбинаций АГП в зависимости от клинической ситуации	
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/иАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/иАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/иАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/иАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующее ОНМК	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β–БАБ/АК с БРА/иАПФ, β–БАБ с АК
ИБС	β–АБ или АК с БРА или иАПФ
ХСН	БРА/иАПФ с β–АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/иАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/иАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/иАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/иАПФ
Метаболический синдром	БРА/иАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/иАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β–АБ

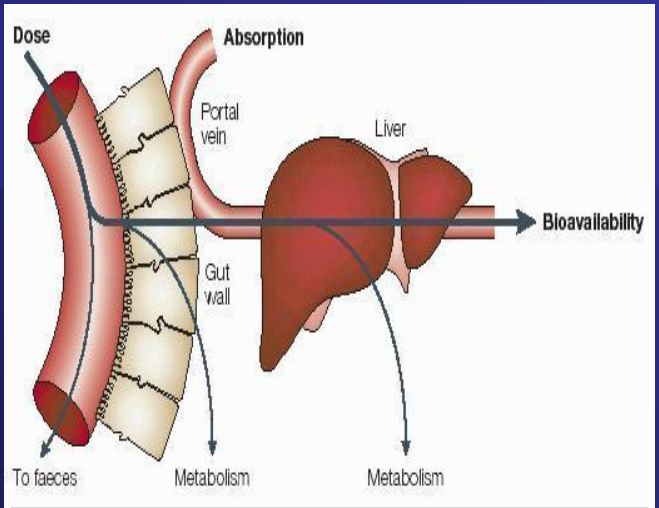
Показания к комбинированной терапии – ингибитор РААС+АК/ТД

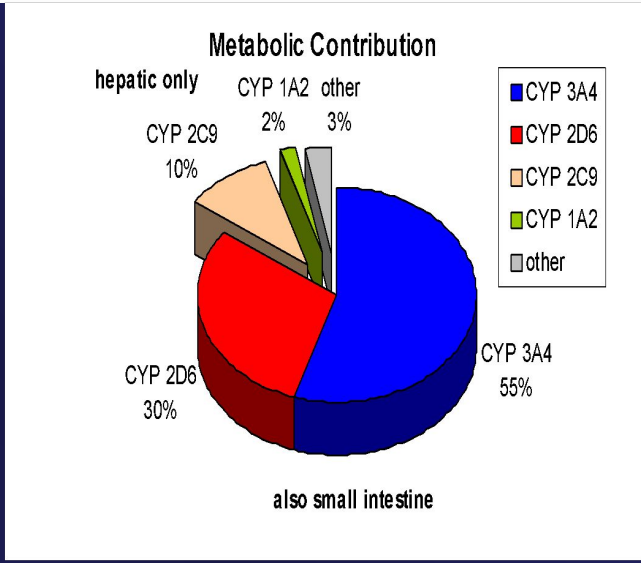
Таблица 5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: выбор рациональных и возможных комбинаций АГП в зависимости от клинической ситуации	
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/иАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/иАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/иАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/иАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующее ОНМК	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β–БАБ/АК с БРА/иАПФ, β–БАБ с АК
ИБС	β–АБ или АК с БРА или иАПФ
ХСН	БРА/иАПФ с β–АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/иАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/иАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/иАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/иАПФ
Метаболический синдром	БРА/иАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/иАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β–АБ

Фармакогенетика – путь к индивидуализации терапии

Абсорбция
Распределение
Метаболизм
Выведение

} Фармакокинетическая вариабельность





CYP 2C9 лозартан, варфарин
CYP 2C19 карведилол, пропранолол
CYP 2D6 метопролол, каптоприл …

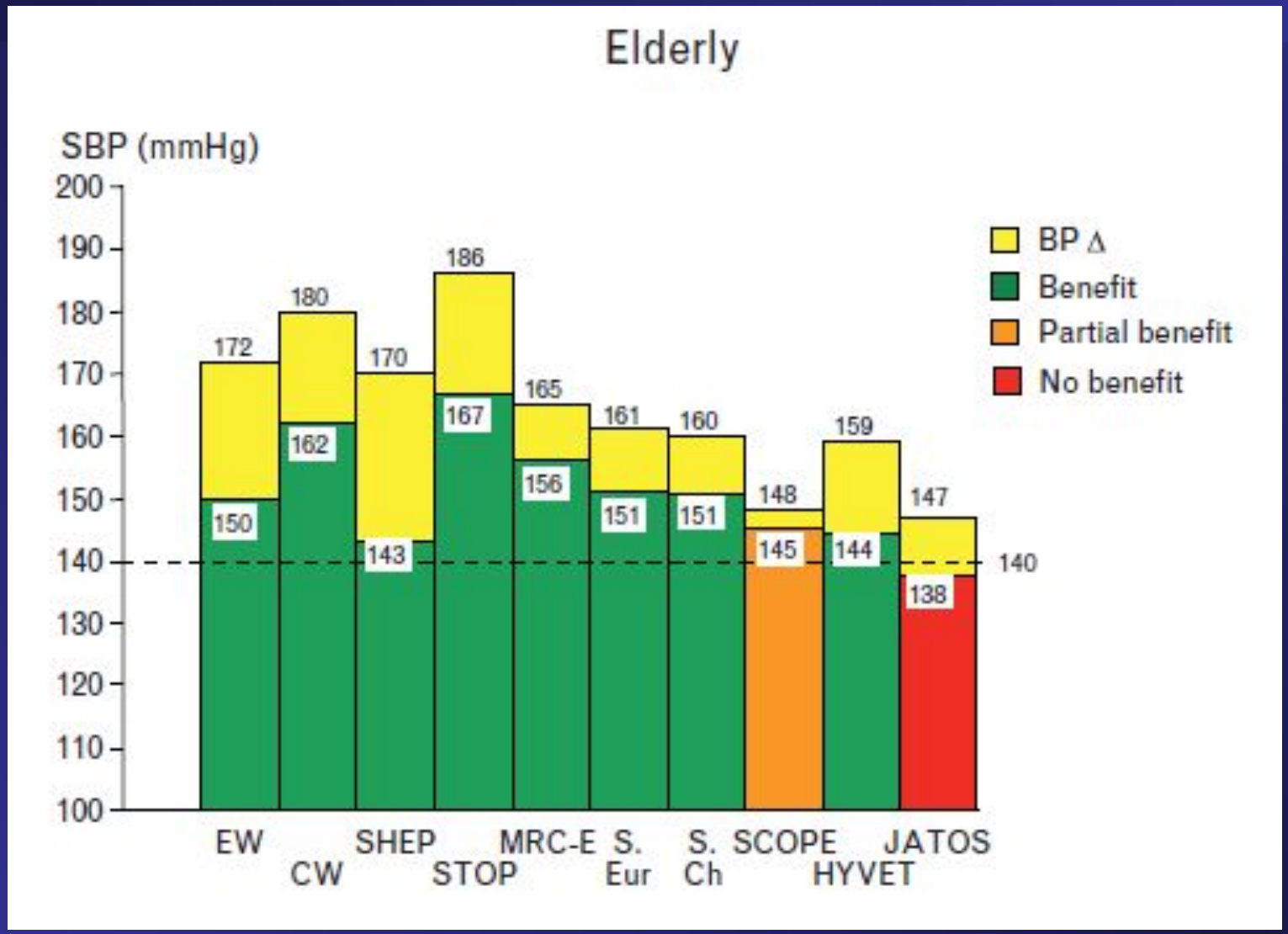
Декабрь 2004 г.:

генетический чип одобрен FDA

Пожилые

- Возраст < 80 лет: начало медикаментозной терапии при САД≥140 мм рт ст & цель < 140 мм рт ст при переносимости(IIb, C)
- Возраст > 80 лет: 140-150 мм рт ст при хорошей переносимости(I, B).
- При достижении > 80 лет: продолжение лечения при хорошей переносимости(IIa, C)
- Очень старые: лечение по решению врача(I, C)

Целевое АД: пожилые больные

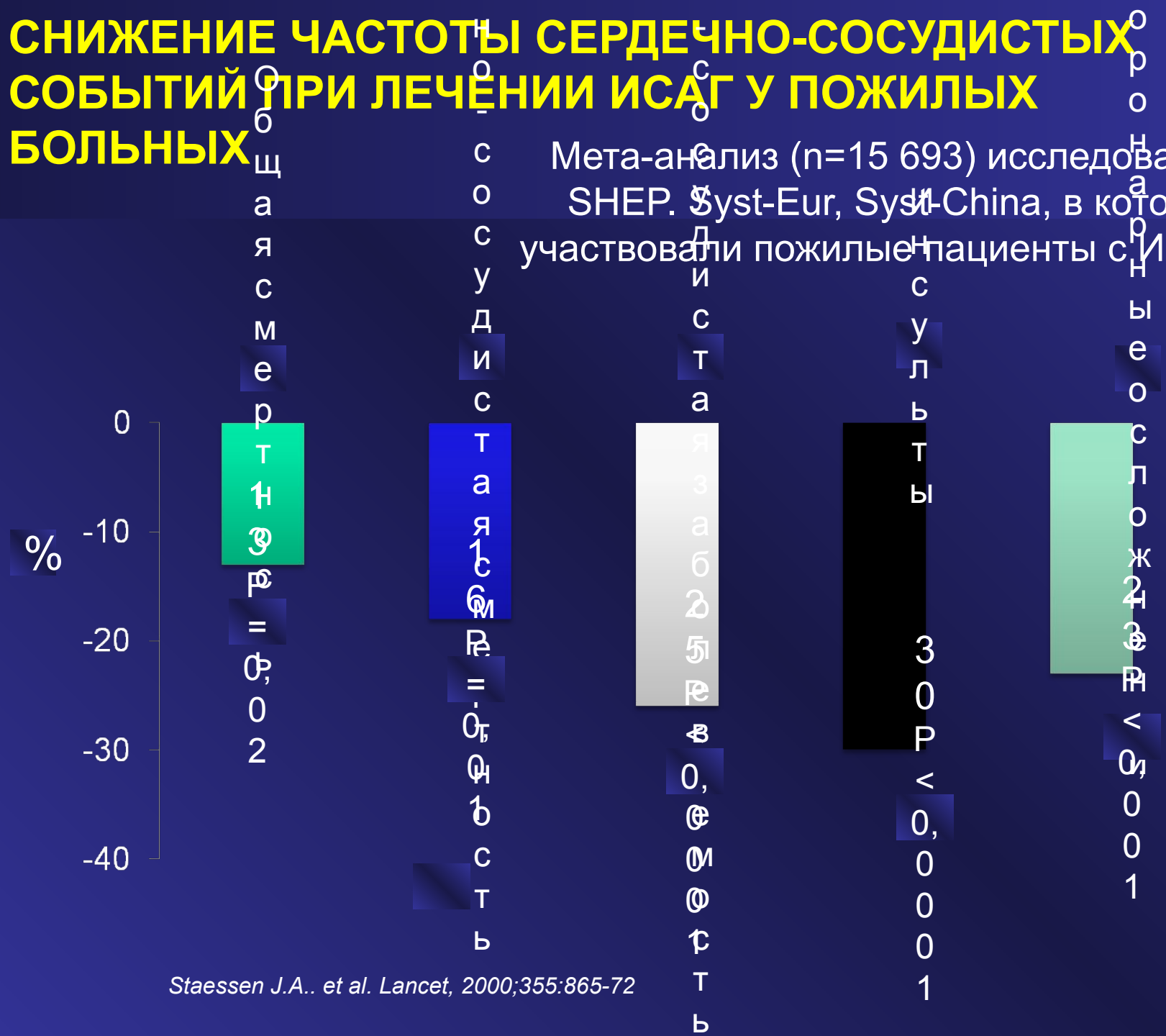


Основные особенности АГ в пожилом возрасте

- Высокая распространенность АГ, особенно ИСАГ
- Частое выявление “псевдогипертонии” (“гипертонии белого халата”)
- Высокая частота ортостатических реакций
- Меньшая частота симптоматических гипертоний
- Более высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Сопутствующая патология

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИСАГ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Мета-анализ (n=15 693) исследований SHEP. Syst-Eur, Syst-China, в которых участвовали пожилые пациенты с ИСАГ



Staessen J.A.. et al. Lancet, 2000;355:865-72

Возраст ≥ 80 лет: Как низко снижать АД?

HYVET, 2008: 3845 больных в возрасте≥ 80 лет, САД = 160-199

Исходно САД = 171

САД= 157
Плацебо

Индапамид ± иАПФ
САД= 143

	RRR
Все ОНМК	**↓ 30%**
Смерть от ОНМК	**↓ 39%**
Смертность	**↓ 21%**
ХСН	**↓ 64%**

Где граница безопасного снижения?

- Оптимальное АД, у больных ≥ 80 лет: 140/70, INVEST(post-hoc)

NEJM 2008; 358:1887 Circulation 2011; 123:2434

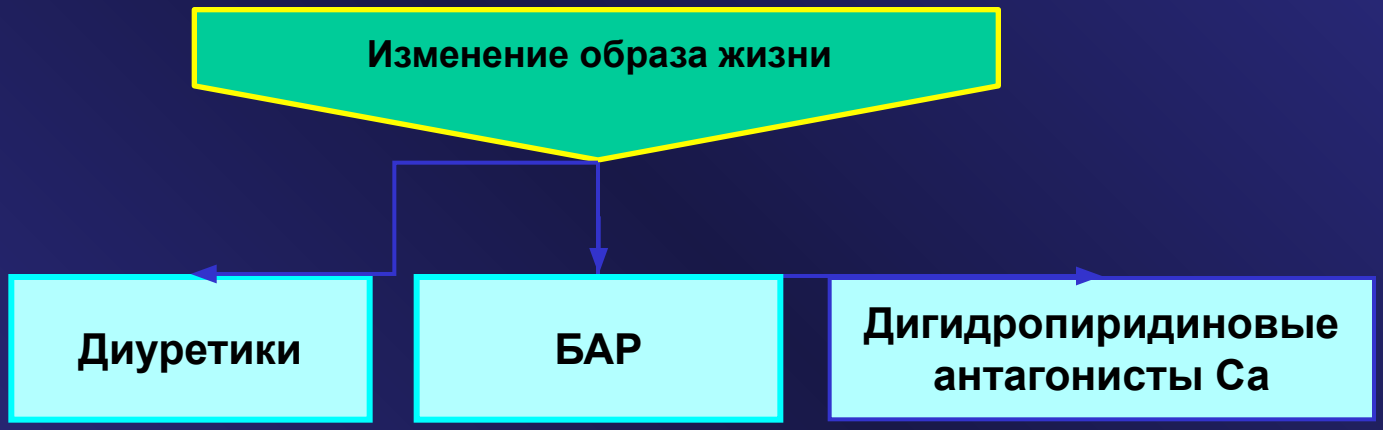
Гипертония у пожилых

6. Нефармакологические методы лечения должны рекомендоваться всем пожилым больным
7. Специфика целевых значений АД у пожилых окончательно не определена. На сегодняшний день следует стремиться к АД 140/90 мм.рт.ст. у больных 65-79 лет и САД 150 мм рт.ст. у больных ИСАГ ≥80 лет
8. Все основные группы антигипертензивных препаратов доказали эффективность у пожилых: выбор определяется эффективностью, переносимостью, сопутствующими заболеваниями и стоимостью
9. Следует начинать лечение с очень низких доз и повышать с учетом переносимости лечения
10. Высокая частота сопутствующих заболеваний определяет проблемы с переносимостью лечения

Лечение изолированной систолической АГ

Целевое САД <150 мм.рт.ст.

Начинать лечение с монотерапии



Лечение изолированной систолической АГ

Недостаточная эффективность монотерапии

Комбинация 2 препаратов из классов

Диуретики

БАР

Антаг. Са (дигидропиридиновые)

Комбинация 3 препаратов

Нет эффекта

- Низкая приверженность?
- Вторичная АГ?
- Экзогенная АГ?
- АГ «белого халата»?

Если АД не нормализовано можно комбинировать с иАПФ, препаратами центрального действия, альфа-адреноблокаторами

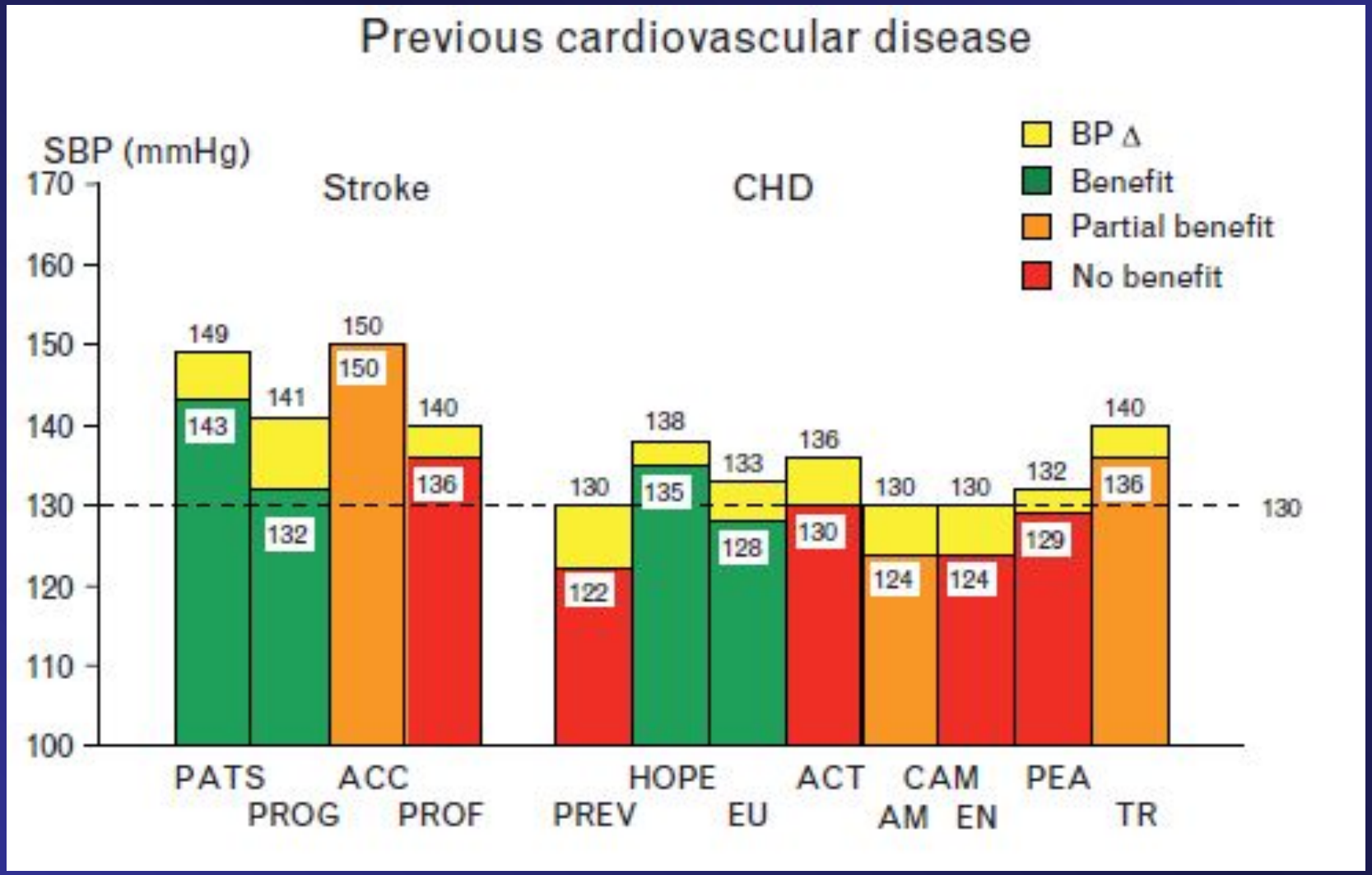
ЛЕЧЕНИЕ АГ У БОЛЬНЫХ С ЦВБ

Целевое АД

- САД < 140 мм рт ст
  - СД (I,B) низкий-умеренный с-с риск(I,A)
  - Наличие в анамнезе ОНМК/ТИА, ИМ, ХБП (IIa)
- Пожилые < 80 лет: САД 140-150 мм рт ст (I, A)
- Старые > 80 лет: 140-150 мм рт ст при хорошей физической и ментальной переносимости (I, B)
- ДАД < 90 мм рт ст для всех

  Для больных с СД: ДАД < 85 мм рт ст

Целевое АД: сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания



Лечение АГ у больных с ЦВБ

- Не рекомендуется начало активной антигипертензивной терапии в первую неделю острого инсульта. Исключением могут быть только случаи очень значительного повышения АД
- Больных с АГ, перенесшим инсульт или ТИА рекомендуется начинать терапию, если САД превышает 140–159 мм рт ст
- У больных, перенесших инсульт или ТИА целевым является снижение САД ниже 140 мм рт ст

Copyleft Clinical Trial Results. You Must Redistribute Slides

Лечение АГ у больных с ЦВБ

- У пожилых больных, перенесших инсульта или ТИА целевой уровень АД может быть определен индивидуально, в зависимости от переносимости

Copyleft Clinical Trial Results. You Must Redistribute Slides

Показания к комбинированной терапии

Таблица 5. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: выбор рациональных и возможных комбинаций АГП в зависимости от клинической ситуации	
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/иАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/иАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/иАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/иАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующее ОНМК	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β–БАБ/АК с БРА/иАПФ, β–БАБ с АК
ИБС	β–АБ или АК с БРА или иАПФ
ХСН	БРА/иАПФ с β–АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/иАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/иАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/иАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/иАПФ
Метаболический синдром	БРА/иАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/иАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β–АБ

АГ + нефропатия

- Целевое САД< 140 мм рт ст (IIa, B).
- При протеинурии: может быть рассмотрено снижение САД< 130 мм рт ст(IIb, B).
- Показаны ингибиторы РААС(I, A).
- Возможны комбинации ингибиторов РААС с другими классами препаратов для достижения целевого АД(I, A).
- Комбинация 2 разных ингибиторов РААС не показана(III, A).
- Антагонисты альдостерона не показаны при ХБП(III, C).

ХБП – какое целевое снижение АД?

Мета-анализ 3 исследований: MDRD, AASK, REIN

2272 больных

133-141/80-86

130-139/80-89

< 130/80

126-130/77-80

	RRR	
Коронарные события		**NS**
Прогрессирование ХБП	**NS**	
Смертность	**NS**	

Больные с протеинурией 300-1000 мг/сут

Коронарные исходы - НД

Прогрессирование ХБП ↓ 24-39%

Ann Int Med 2011; 154:541

Лечение больных с АГ и хроническими заболеваниями почек

Хронические заболевания почек

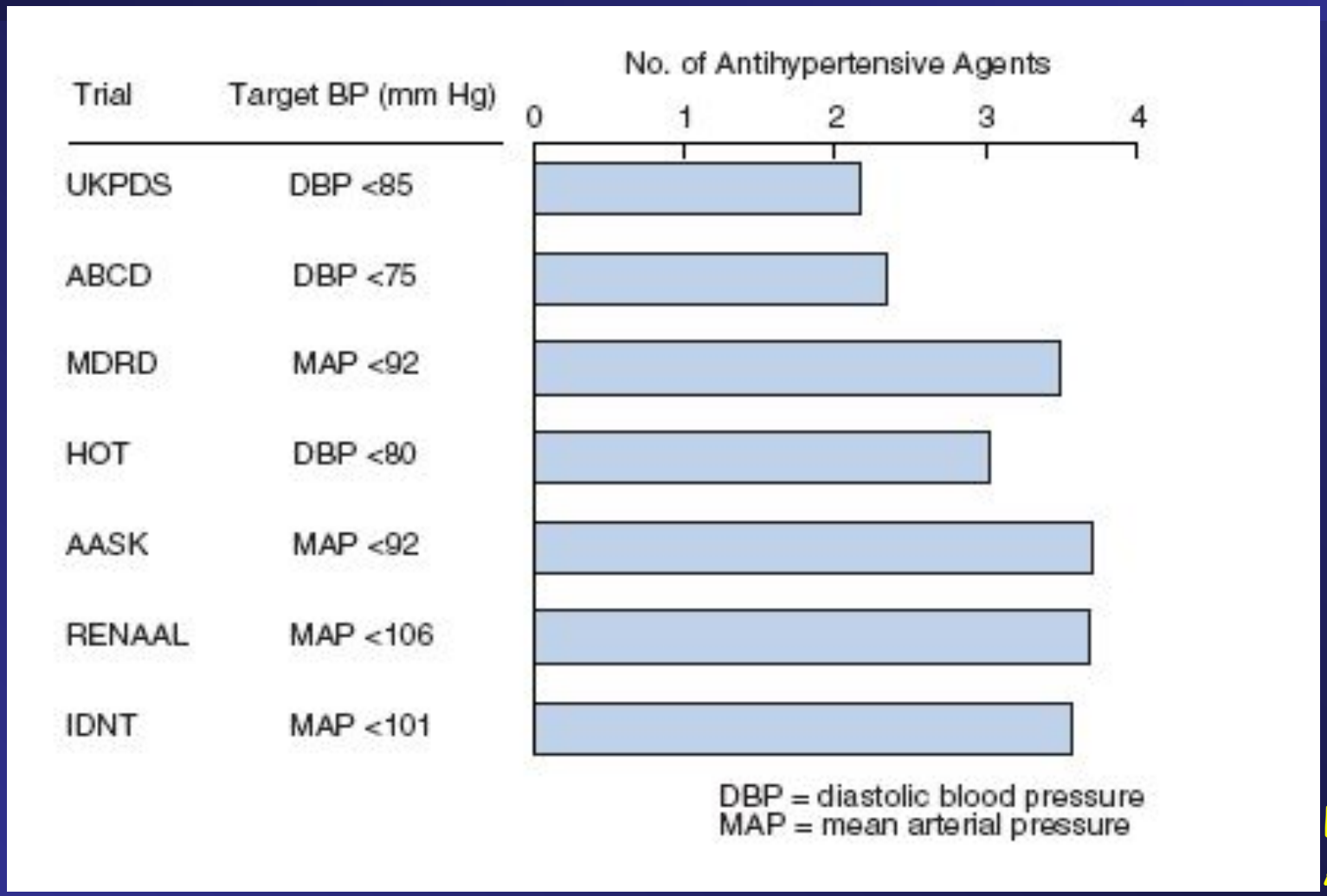
1. **иАПФ**
2. При непереносимости - БАР

Дополнительная терапия: Тазидные диуретики
При отечном синдроме: петлевые диуретики

Комбинированная терапия

~~иАПФ, БАР не показаны при двустороннем стенозе почечных артерий~~

Потребность в комбинированной терапии при ХБП



Bakris et al
AJKD, 2000

Кокрановский обзор 2011:

иАПФ лучше БРА

по нефропротекции

и снижению риска смерти

THE COCHRANE COLLABORATION

Нолипрел А Би–форте

Периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг

Лучшая нефропротекция со снижением смертности

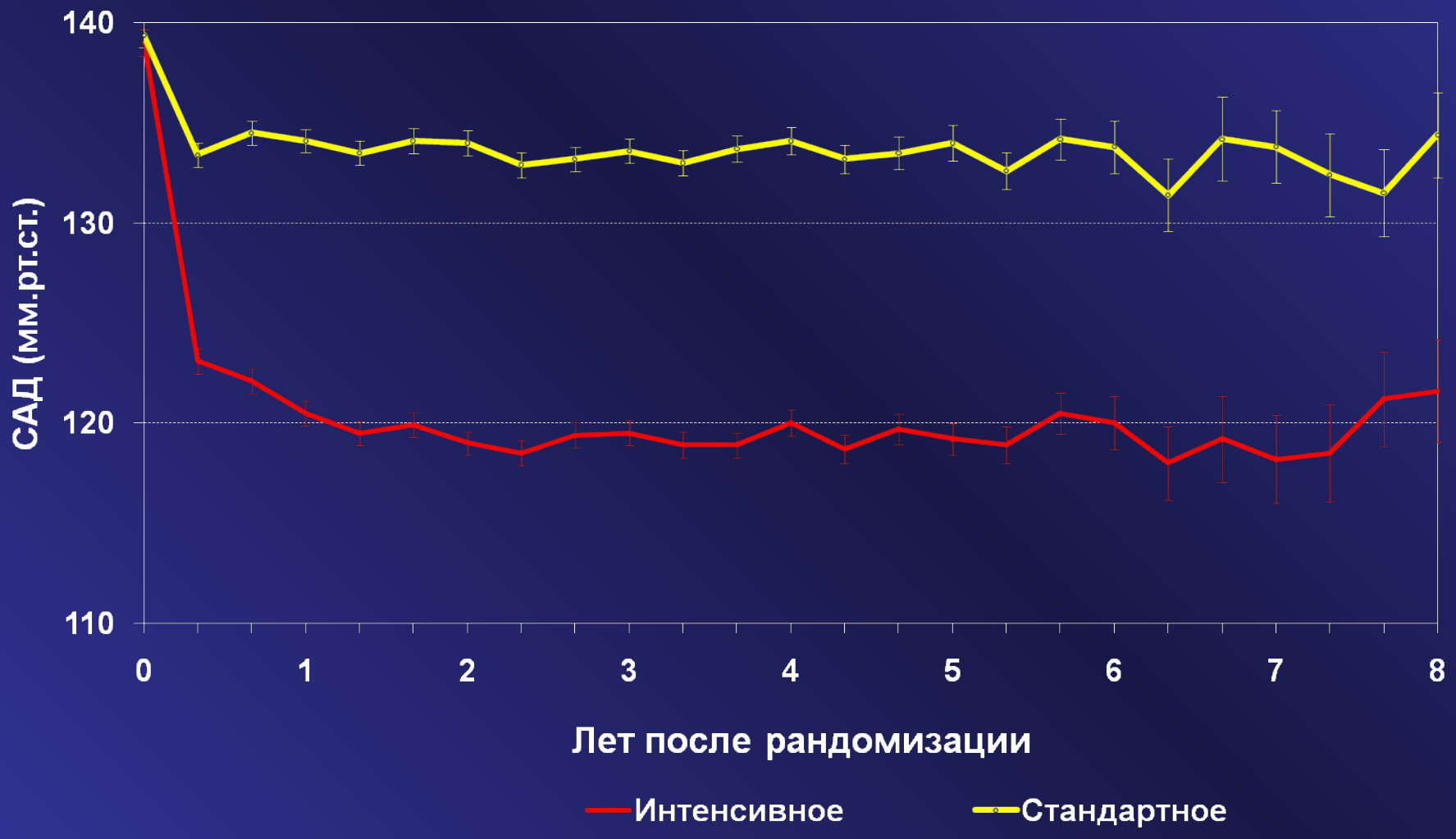
Исследование	Препарат vs плацебо	Альбуминурия		Сердечно-сосудистая смертность	Общая смертность
		Первичная профилактика	Вторичная профилактика		
IDNT	Ирбесартан	–	–	**+8%** (НД)	**–8%** (НД)
RENAAL	Лозартан	–	–35%	–	**+2%** (НД)
IRMA 2	Ирбесартан	–	–38%	–	–
ADVANCE	**Нолипрел/ форте**	**–21%** p<0,0001	**–22%** p=0,001	**–18%** p=0,027	**–14%** p=0,025
TRANSCEND	Телмисартан	–	**–42%**	**+3%** (НД)	**+5%** (НД)
DIRECT	Кандесартан	**–5% (НД)**	–	–	–
ROADMAP	Олмесартан	–23%	–	**+394%** (p=0,01)	**+70%** (НД)

LV J, Perkovic V, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database of Syst Rev. 2012; 12: CD004136. doi:10.1002/14651858.pub3.
Ruilope L.M. Blood Pressure. 2011; 20:322-334.

Сахарный диабет

- Начало медикаментозного лечения при САД≥140 мм рт ст (I, A).
- Целевое АД< 140/85 мм рт ст (I, A).
- Все классы медикаментозных препаратов одинаково показаны(I, A).
- Ингибиторы РААС предпочтительны при нефропатии/микроальбуминурии (I, A).

Исследование ACCORD: динамика АД



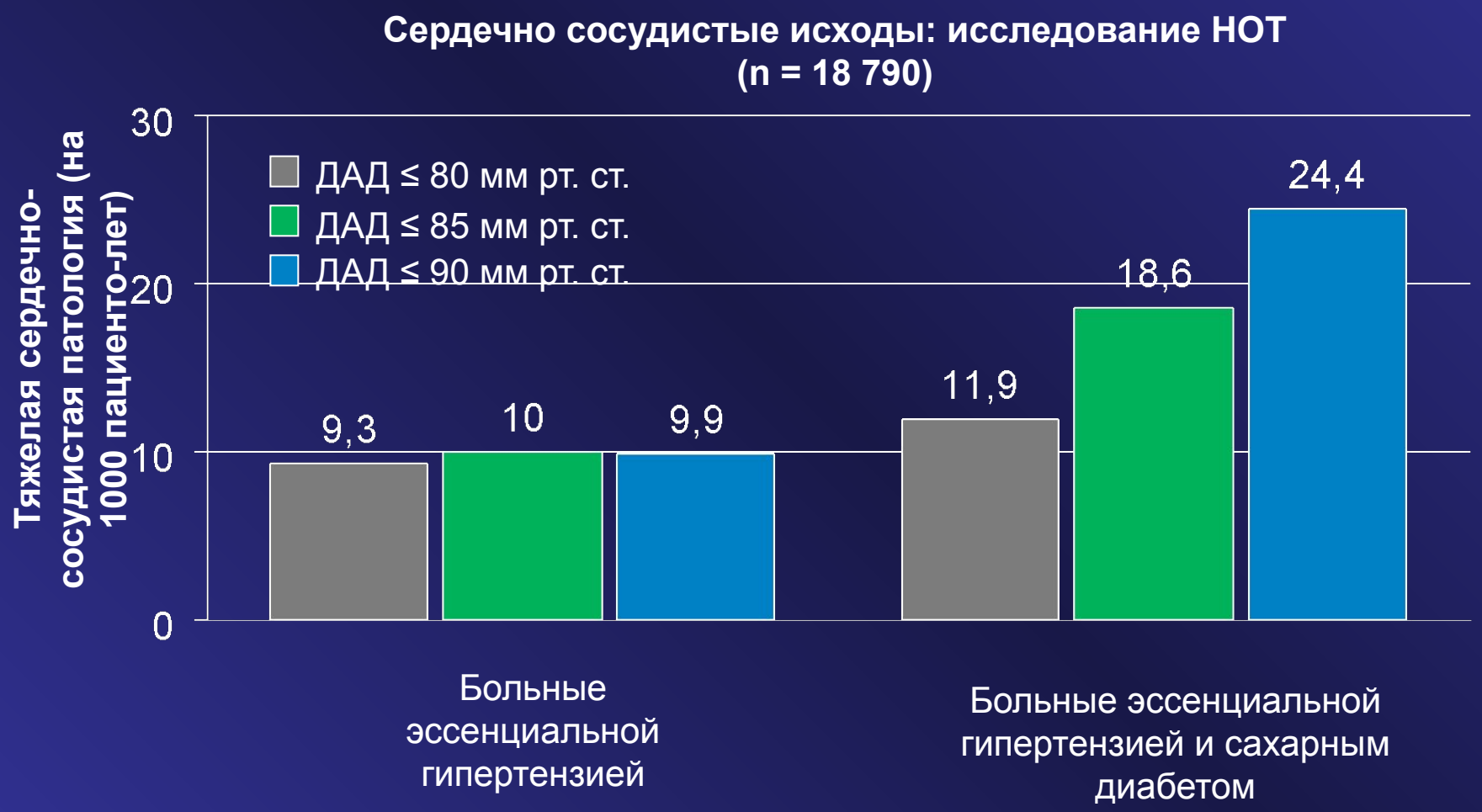
Риск нежелательных исходов

	Интенсивное лечение	Стандартное лечение	HR (95% CI)	P
ИМ+ОНМ+с-с смерть	208 (1.87)	237 (2.09)	0.88 (0.73-1.06)	0.20
Общая смертность	150 (1.28)	144 (1.19)	1.07 (0.85-1.35)	0.55
Сердечно-сосудистая смертность	60 (0.52)	58 (0.49)	1.06 (0.74-1.52)	0.74
Нефатальный ИМ	126 (1.13)	146 (1.28)	0.87 (0.68-1.10)	0.25
Нефатальный ОНМК	34 (0.30)	55 (0.47)	0.63 (0.41-0.96)	0.03
Все инсульты	36 (0.32)	62 (0.53)	0.59 (0.39-0.89)	0.01

Риск побочных эффектов

	Интенсивное лечение	Стандартное лечение	P
Серьезные НЯ	77 (3.3)	30 (1.3)	<0.0001
Гипотония	17 (0.7)	1 (0.04)	<0.0001
Обморок	12 (0.5)	5 (0.2)	0.10
Брадикардия, аритмия	12 (0.5)	3 (0.1)	0.02
Гиперкалиемия	9 (0.4)	1 (0.04)	0.01
Почечная недостаточность	5 (0.2)	1 (0.04)	0.12
СКФ <30 мл/мин/1.73м^2	99 (4.2)	52 (2.2)	<0.001
ХПН и диализ	59 (2.5)	58 (2.4)	0.93
Головокружение	217 (44)	188 (40)	0.36

Однако доказательства пользы снижения целевых значения у больных сахарным диабетом противоречивы (1)



Chobanian et al. *Hypertension.* 2003;42:1206–1252;
Hansson et al. *Lancet.* 1998;351:1755–1762.

Сахарный диабет: целевое АД?

Мета-анализ: 13 исследований, достижение САД

37,736 больных

< 140

≤ 135

≤ 130

Снижение риска< 140

	≤ 135	**≤ 130**
Общая смертность	↓ **10%**	NS
ОНМК	↓ **17%**	↓ **47%**
ИМ	NS	NS
ХПН	NS	NS

Circulation 2011; 123:2799

Фармакотерапия АГ у больных с СД

Canadian Hypertension Education Program CHEP

Диабет

Нефропатия*, ССЗ, 3 и более ФР

*Соотношение альбумины/креатинин≥2.0 мг/ммоль

Можно сразу же начинать с комбинированной терапии при САД **на 20 мм рт ст выше целевого или ДАД на 10 мм рт ст выше целевого**

Нет ФР

Систоло-диастолическая АГ

ИСАГ

Нет преимуществ комбинаций на основе иАПФ или БАР при отсутствии протеинурии

Терапия АГ у больных с СД, нефропатией, ССЗ или дополнительными ФР

Canadian Hypertension Education Program CHEP

Диабет+
Нефропатия
ССЗ
ФР

→ иАПФ или БАР

→ Добавление длительно действующих АК

Если и АПФ или БАР противопоказаны или есть побочные эффекты

- АК длительного действия
- Кардиоселективные бета-адреноблокаторы

→ Комбинация 3-4 препаратов

Терапия иАПФ или БАР требует контроля калия и креатинина

Возможно ли применение бета-адреноблокаторов у больных с АГ и сахарным диабетом?

- Бета-адреноблокаторы, несмотря на потенциально-возможное ухудшение чувствительности тканей к инсулину, полезны для контроля за АД у больных с СД, особенно в комбинированной терапии, при наличии ИБС и ХСН.

European Society of Hypertension
www.eshonline.org

Journal of Hypertension 2013, 31:1281–1357

Метаболический синдром

- Начало лечения при АД≥140/90 мм рт ст (I, B).
- Целевое АД< 140/90 мм рт ст (I, B).
- Показаны мероприятия по снижению веса(I, B).
- Предпочтительны ингибиторы РААС и СА(IIa, C).
- Бета-блокаторы* и диуретики только как дополнение к терапии(IIa, C).

* Предпочтительны небиволол и карведилол, не влияющие на чувствительность тканей к инсулину (по сравнению с метопрололом).

Атеросклероз периферических сосудов

- Целевое АД< 140/90 мм рт ст.
- Каротидный атеросклероз: СА, иАПФ (IIa, B).
- Атеросклероз нижних конечностей – могут использоваться ББ, если они не ухудшаю клиническую каритину (IIIb, A).

Лечение больных АГ курильщиков

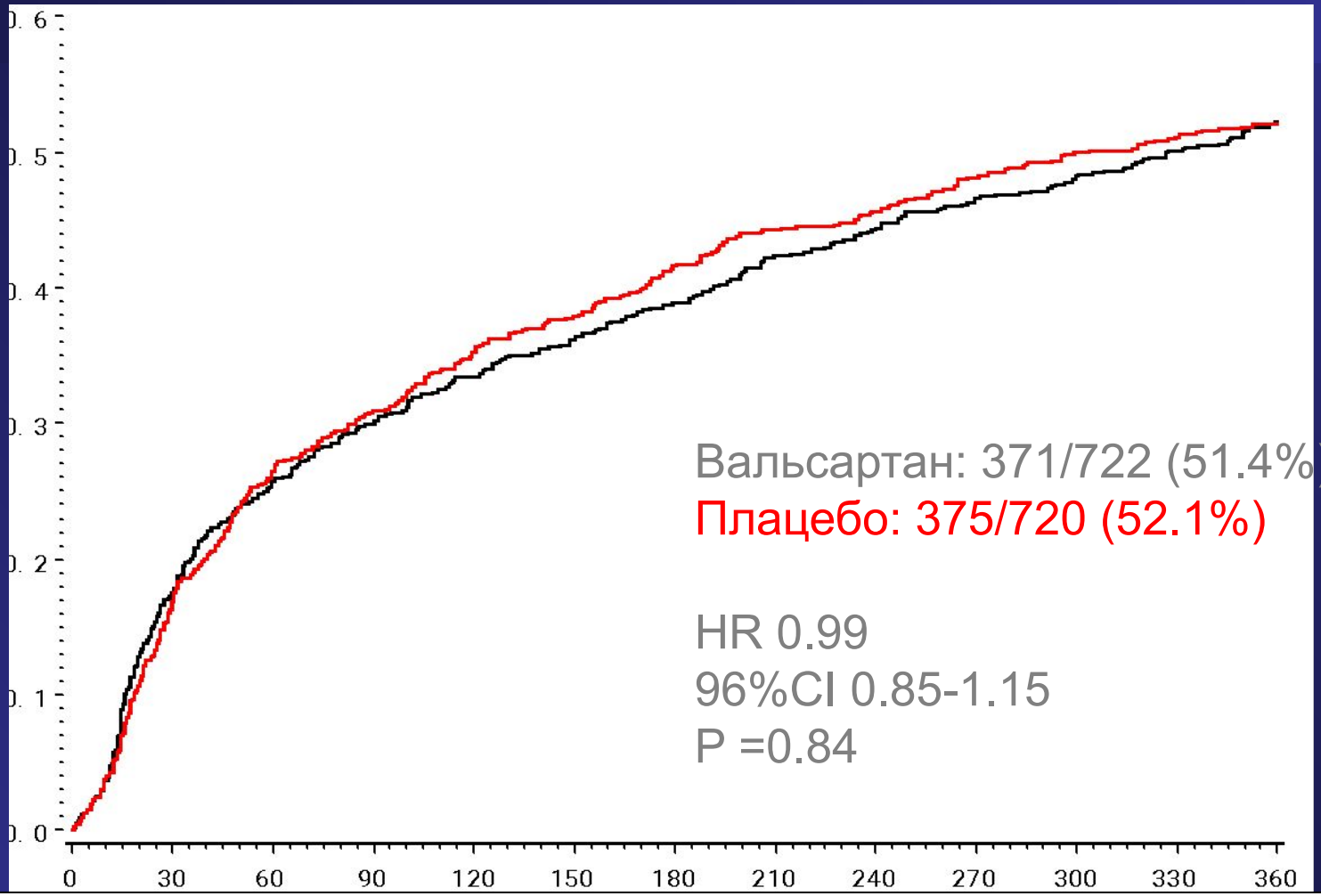
Курение → ~~Бета-блокаторы~~

Бета-блокаторы должны назначаться независимо от факта курения у больных страдающих ИБС и перенесших ИМ

Профилактика мерцательной аритмии

- В специально спланированных исследованиях не получено доказательств того, что блокаторы РААС снижают риск мерцательной аритмии
- В мета-анализе более 12.000 больных показано, что у больных с систолической СН применение бета-адреноблокаторов снижает риск МА на 27%

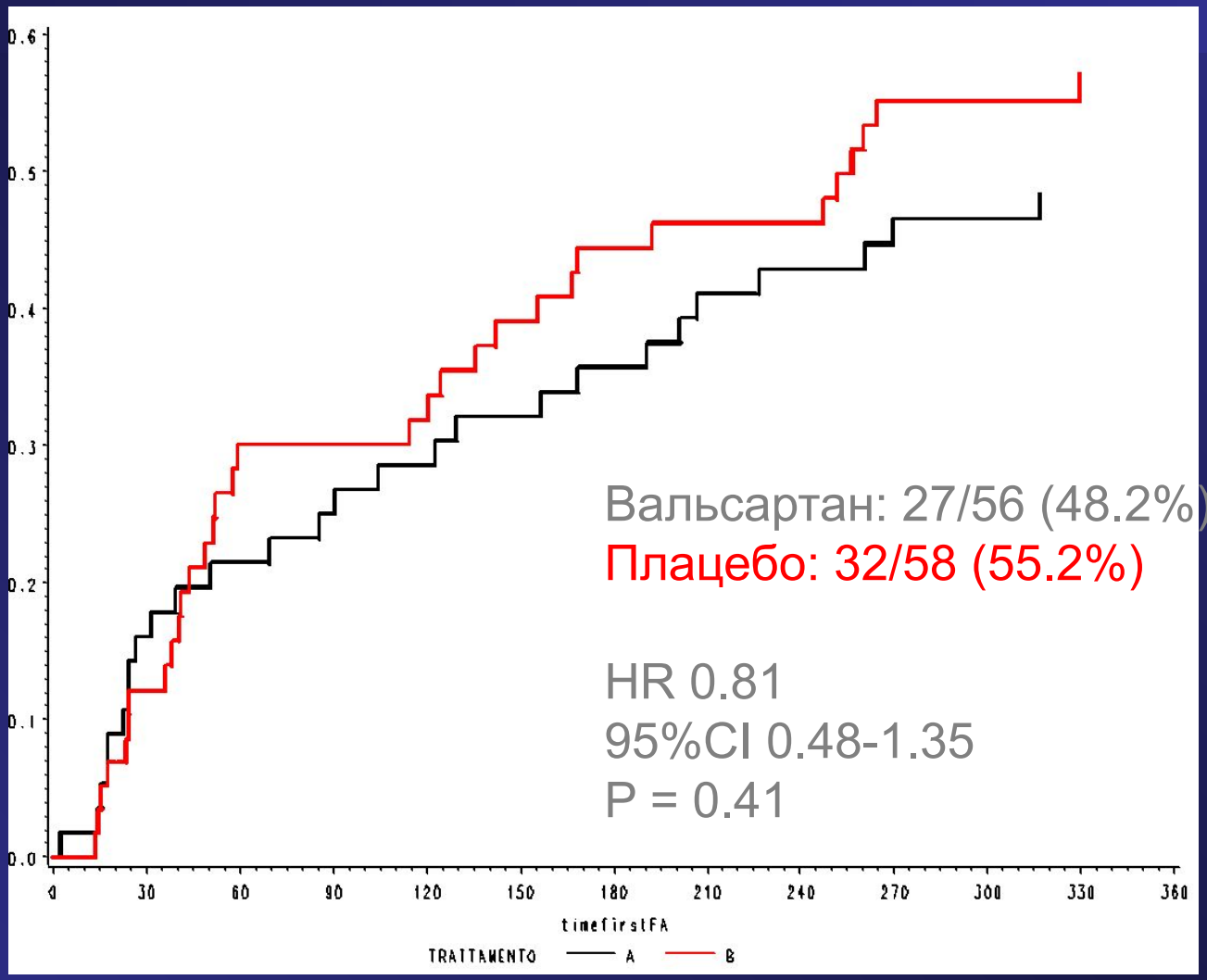
Риск первого пароксизма мерцательной аритмии на фоне терапии вальсартаном



Вальсартан	**722**	**586**	**524**	**491**	**465**	**445**	**423**	**398**	**383**	**368**	**356**	**343**	**260**
Плацебо	**720**	**589**	**520**	**484**	**454**	**435**	**407**	**387**	**377**	**359**	**344**	**334**	**254**

**** Adjusted for ACE-I, amiodarone use, cardioversion, PAD, CAD***

Время до первого пароксизма МА у больных с ХСН или снижением ФВ



Дни

Беременные

- Если АД> 160/110 мм рт ст, рекомендуется лечение (I, C).
- Медикаментозное лечение показано(IIb, C)
  - При АД ≥150/95мм рт ст, или
  - АД ≥140/90 мм рт ст + ПОМ
- Предпочтительны: метил-допа, лабеталол, нифедипин(IIa, B)
- Пре-эклампсия: в/в лабеталол или нитропруссид(IIa, B)

Коррекция факторов риска

Рекомендуется назначение статинов у больных умеренного и высокого риска, при целевом уровне ЛНП <3.0 ммоль/л (115 мг/дл).	I	A
При наличии ИБС рекомендована терапия статинами с целевым снижением АД до <1.8 ммоль/л (70 мг/дл).	I	A
Антитромбоцитарная терапия (низкие дозы аспирина) рекомендованы больным, имеющим в анамнезе с-с событие	I	A
Аспирин также рекомендован больным с высоким риском и больным со сниженной СФК, при условии хорошего контроля АД	IIa	B

Produced by the International Chair on Cardiometabolic Risk

Source: www.myhealthywaist.org

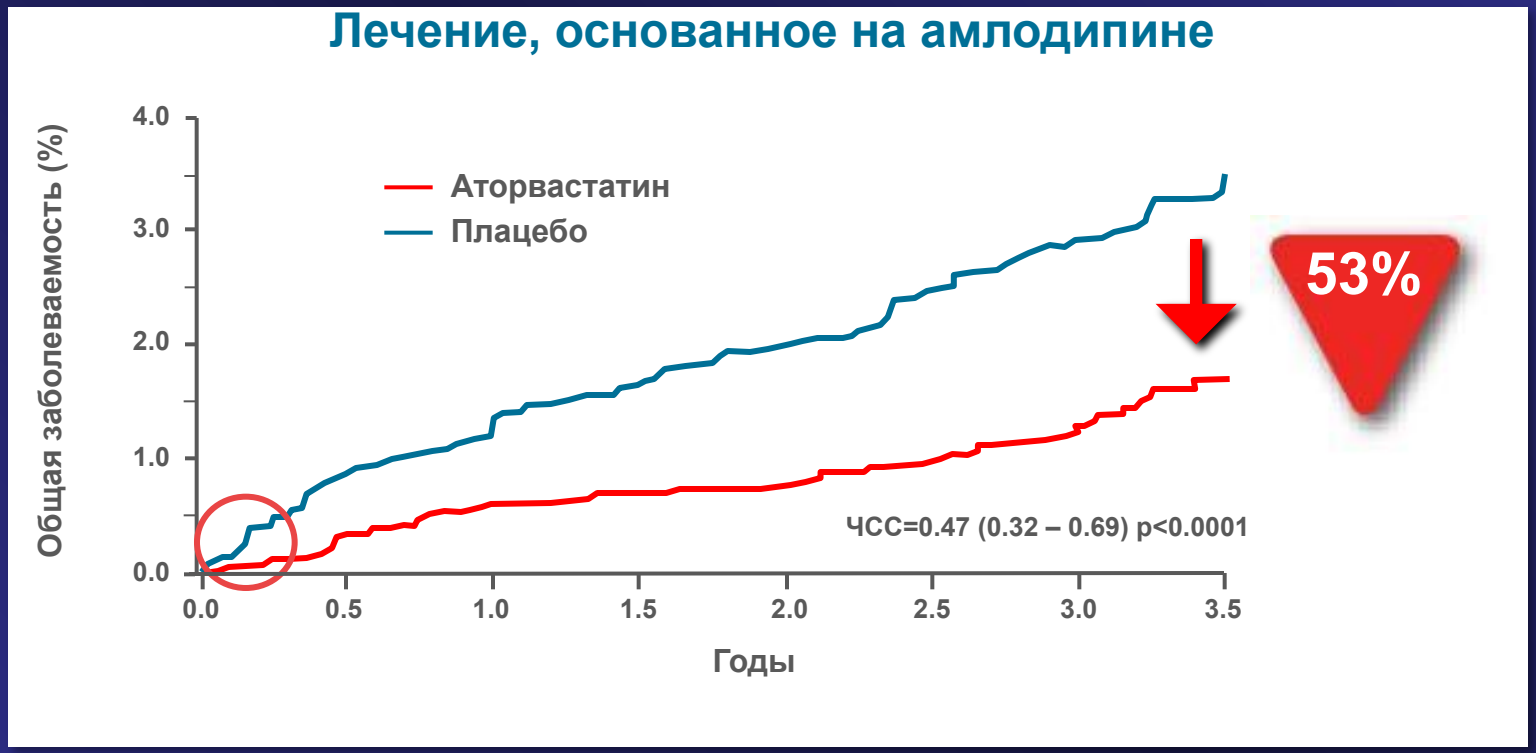
Коррекция факторов риска

Аспирин не рекомендован для первичной профилактики больным с низким/умеренным риском, так как риск осложнений превышает пользу от назначения препарата	III	A
У больных с АГ и сахарным диабетом, целевым является HbA1c <7.0% на фоне приема сахароснижающих препаратов	I	B
Для пожилых больных, большой длительности диабета, наличии сопутствующих заболеваний и высоком риске может рассматриваться целевой уровень HbA1c <7.5–8.0%	IIa	C

Produced by the International Chair on Cardiometabolic Risk

Source: www.myhealthywaist.org

ASCOT-LLA 2X2. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ: ИМ, НЕ ПРИВОДЯЩИЙ К СМЕРТИ И ИБС СО СМЕРТЕЛЬНЫМ ИСХОДОМ



Европейский журнал сердца, 4 декабря 2006 г.

Первичная профилактика у пациентов без подтверждённых ССЗ: исследование HOT

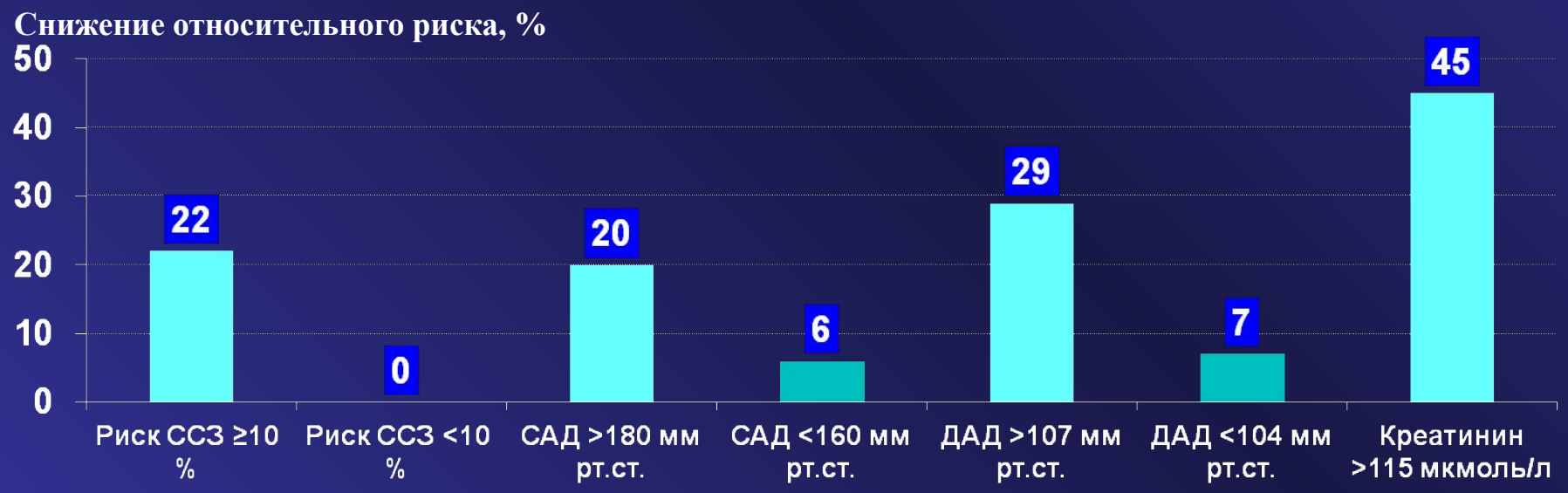
- 18 790 пациентов с АГ (ДАД 110 – 115 мм рт. ст.), средний возраст: 61,5 лет
- 9399 пациентов получали АСК (75 мг/сут), 9391 – плацебо
- Продолжительность наблюдения – 3,8 лет
- АСК снижала риск всех СС осложнений на 15% и ОИМ на 36%

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762

Соотношение пользы и риска АСК: субанализ исследования HOT

Польза от АСК превышала риск в следующих группах пациентов:

- **Уровень сывороточного креатинина > 115 мкмоль/л**
- **Риск ССЗ ≥10 % по шкале SCORE**
- **Исходное САД >180 мм рт. ст. или ДАД > 107 мм рт. ст**



Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(11): 2301-7.

В РОССИИ 18 МЛН ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛЕМ АД

ПОЛОВИНА ИЗ НИХ БРОСАЮТ ПРИНИМАТЬ АГ-ПРЕПАРАТ ЧЕРЕЗ ПОЛГОДА!

- Низкая приверженность
- Не чувствуют симптомов
- Считают себя здоровыми

Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии №3

Причины недостаточной эффективности терапии

- Инерция лечащих врачей;
- Низкая приверженность больных к лечению
- Недостатки в организации лечения и наблюдения хронических больных

Увеличение приверженности к лечению

- Оценивать приверженность к фармакологической и нефармакологической терапии при каждом осмотре
- Обучение правильному приему лекарств, привязка приема лекарств к ежедневным повторяющимся действиям
- Упрощение режима приема препаратов с использованием длительно-действующих лекарств
- Использование рациональных комбинаций
- Предпочтительность использования упаковки с напоминаниями (блистеры)
- Использование фиксированных комбинаций в 1 таблетке

Увеличение приверженности к лечению

- Увеличение участия больных в лечении, их ответственности через процедуры контроля АД дома
- Обучение больных и членов их семей чрез устные, письменные, компьютерные формы
- Использование междисциплинарного подхода с участием специалистов и фармакологов

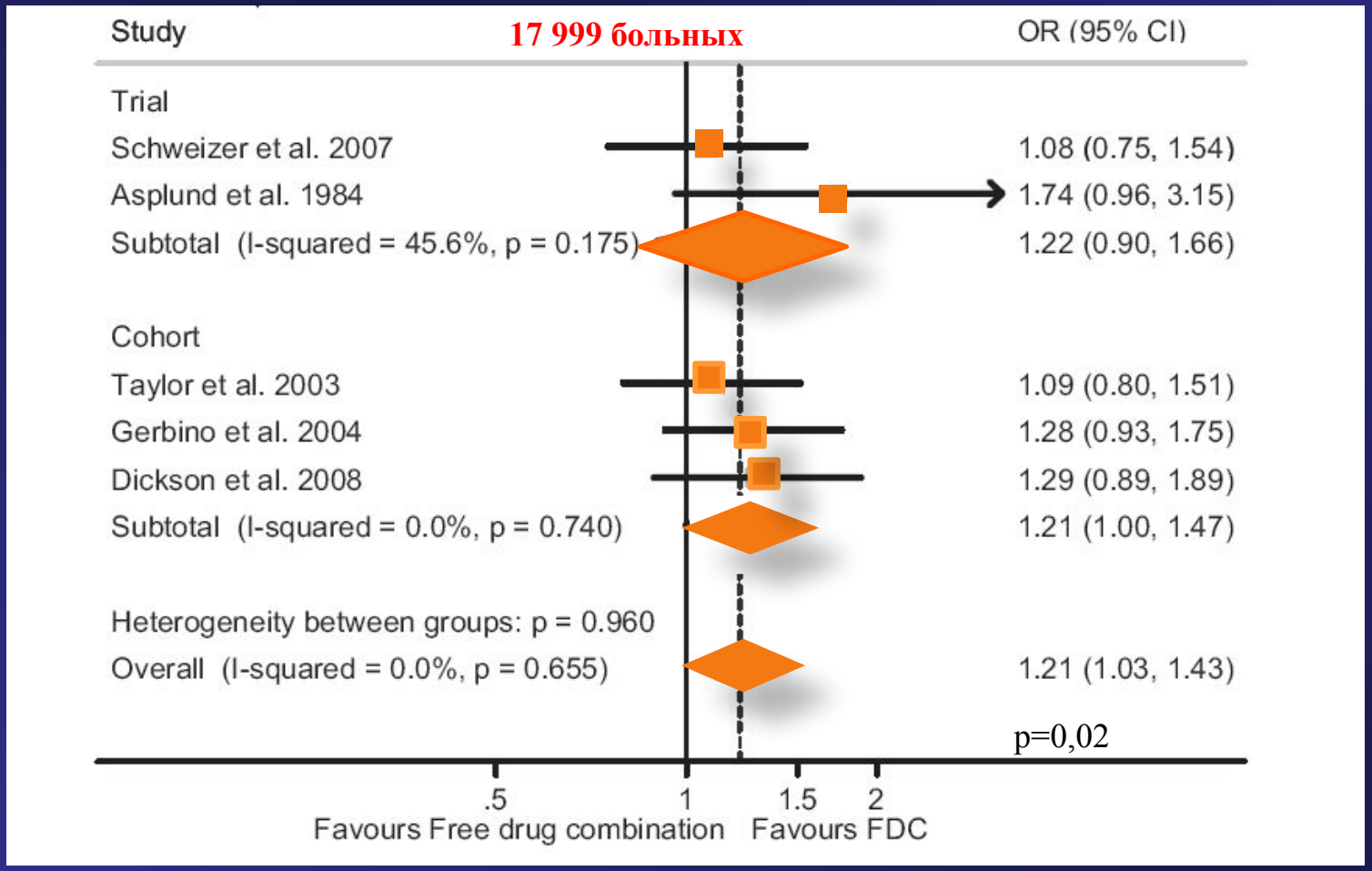
Приверженность к лечению в зависимости от кратности приема предписанных таблеток у пациентов АГ

Продолжительность лечения - 4,6 месяцев

J.Y. Lee, 1996

Приверженность к терапии

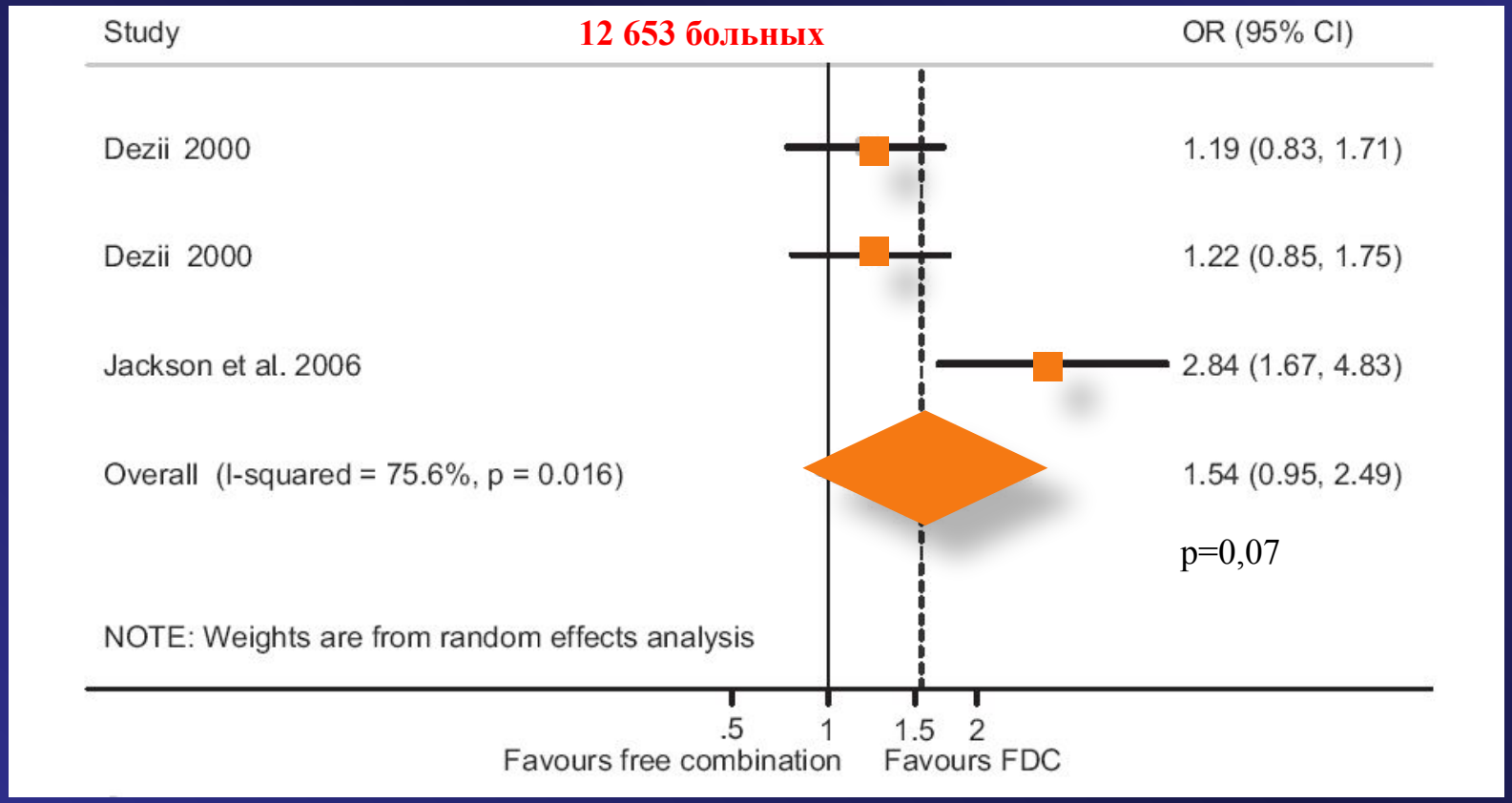
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБНАЦИИ VS СВОБОДНЫЕ КОМБИНАЦИИ
+21% ПРИВЕРЖЕННОСТИ



Gupta AK., et al. Hypertension 2010;55:399-407

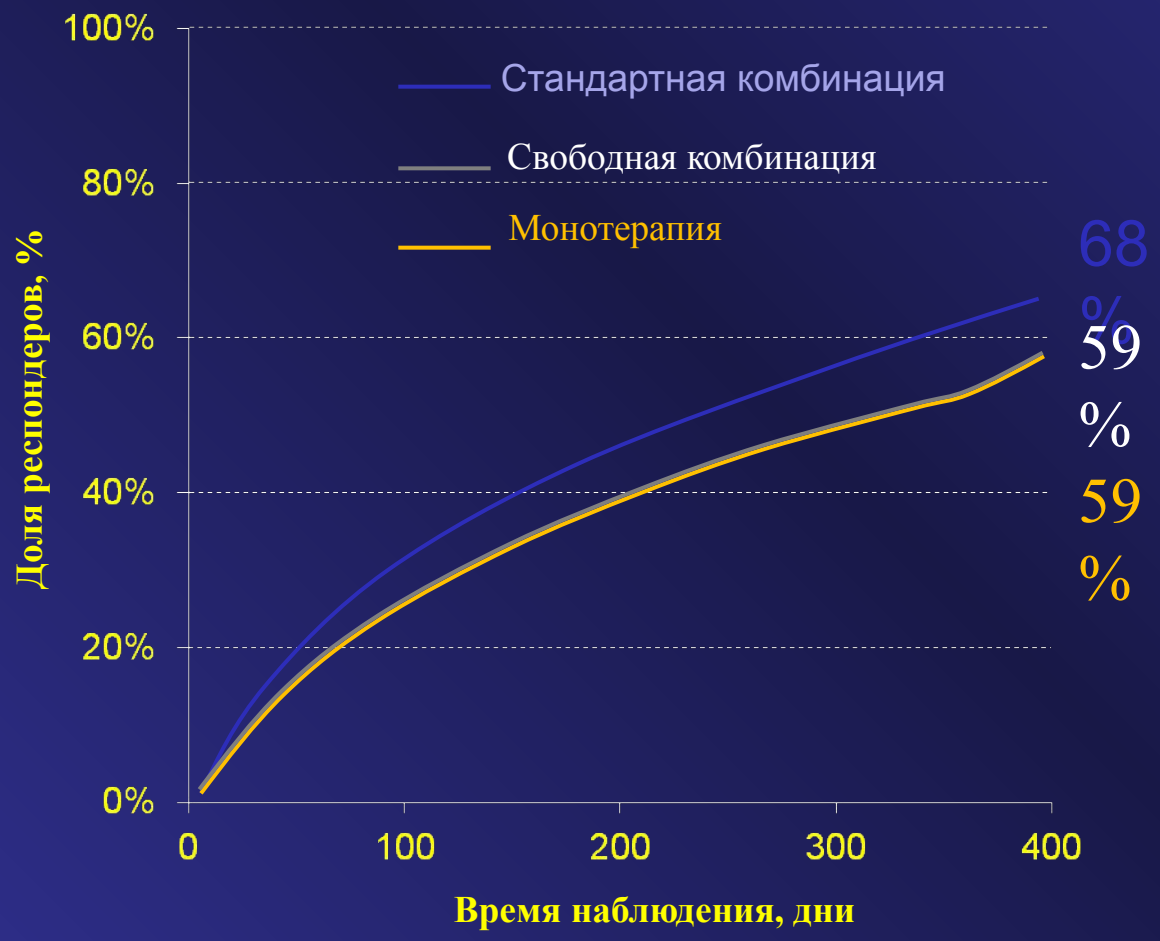
Фиксированные комбинации и продолжительность терапии

БОЛЬНЫЕ ПРОДОЛЖАЮТ ОСТАВАТЬСЯ НА ФИКСИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА 54% ДОЛЬШЕ, ЧЕМ НА СВОБОДНОЙ



Gupta AK., et al. Hypertension 2010;55:399-407

Эффективность комбинированной терапии



Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. *Hypertension*. 2012;59:1124-1131.

Фиксированные (стандартные) комбинации

- Использование стандартных комбинаций (в одной таблетке) имеет преимущества в повышении приверженности больных к лечению
- Стандартные комбинации могут быть использованы при высоком сердечно-сосудистом риске, когда снижение АД особенно важно
- В настоящее время стандартные комбинации достаточно широко представлены и доступны для пациентов

ADVANT'AGE

Международный, проспективный, наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией

Включено в регистр:

- **1342** пациента
- **271** врач
- **47** регионов РФ

Национальный координатор:
Юрий Александрович Карпов

Длительность лечения **Престансом**
3 месяца

д.м.н., профессор, президент Национального общества по атеросклерозу, вице-президент Российского медицинского общества по АГ

Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии №3 2015

«Сосудистый возраст»

возраст условного некурящего пациента с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска (уровни холестерина и глюкозы крови, систолического артериального давления), с таким же риском сердечно-сосудистых осложнений, как у реального пациента, который, однако, зависит у него лишь от немодифицируемых факторов (возраст и пол)

Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии №3 2015

Расчет сосудистого возраста

Общий риск, баллы	5-летний риск по ASCORE, %
0	0,15
10	0,41
12	0,50
14	0,61
16	0,74
18	0,90
20	1,10
22	1,35
24	1,64
26	2,00
28	2,44
30	2,97
32	3,62
34	4,40
36	5,35
38	6,49
40	7,87
42	9,53
44	11,51
46	13,87
48	16,67
50	19,97

Сердечно-сосудистый риск

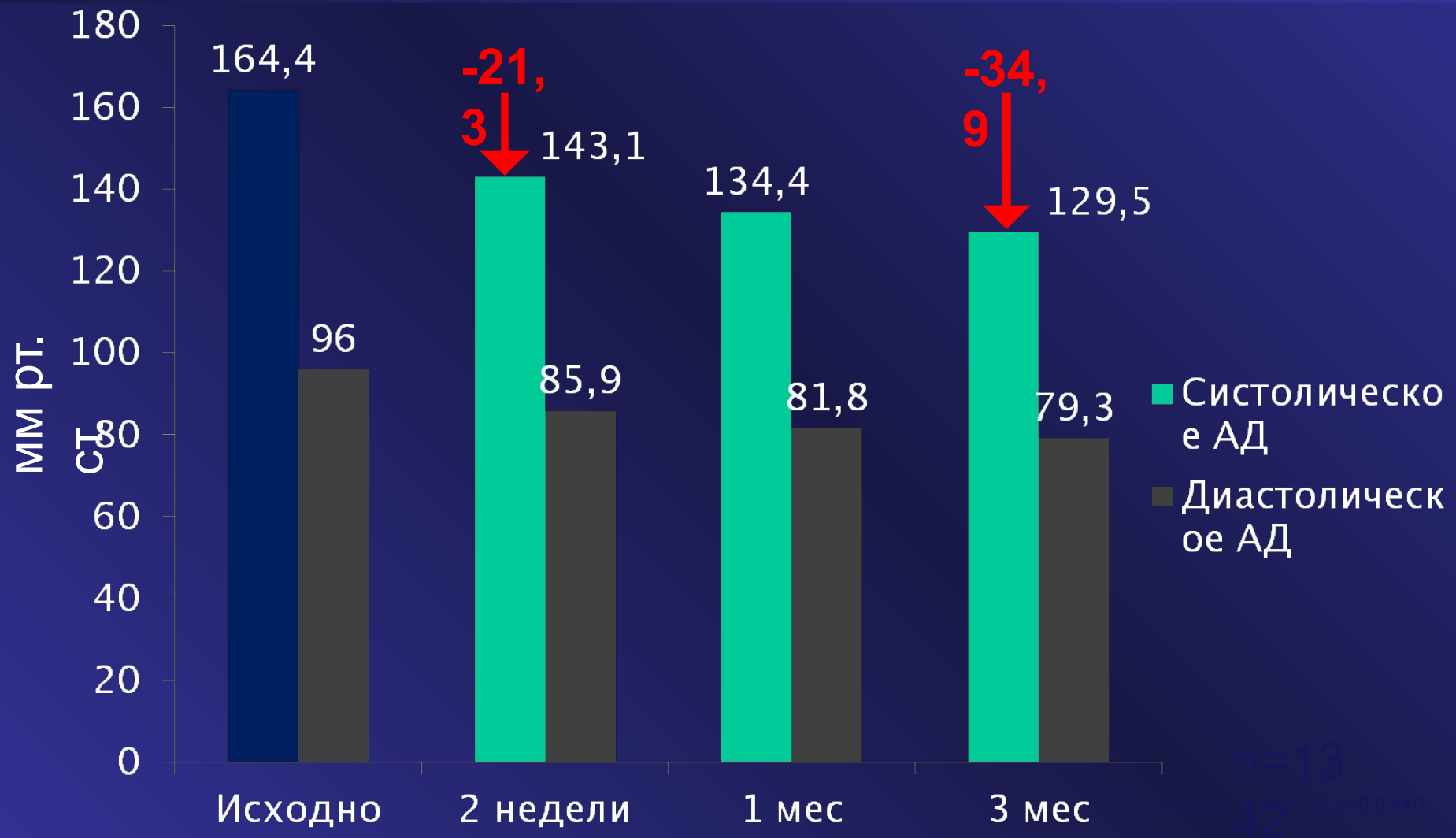
- Низкий
- Умеренный
- Высокий
- Очень высокий

Так, 5-летний риск по ASCORE указывает на 5-летнюю исходную вероятность развития сердечно-сосудистого события

Сердечно-сосудистый риск у вашего пациента _____ %*

* Риск развития сердечно-сосудистого события в следующие 5 лет

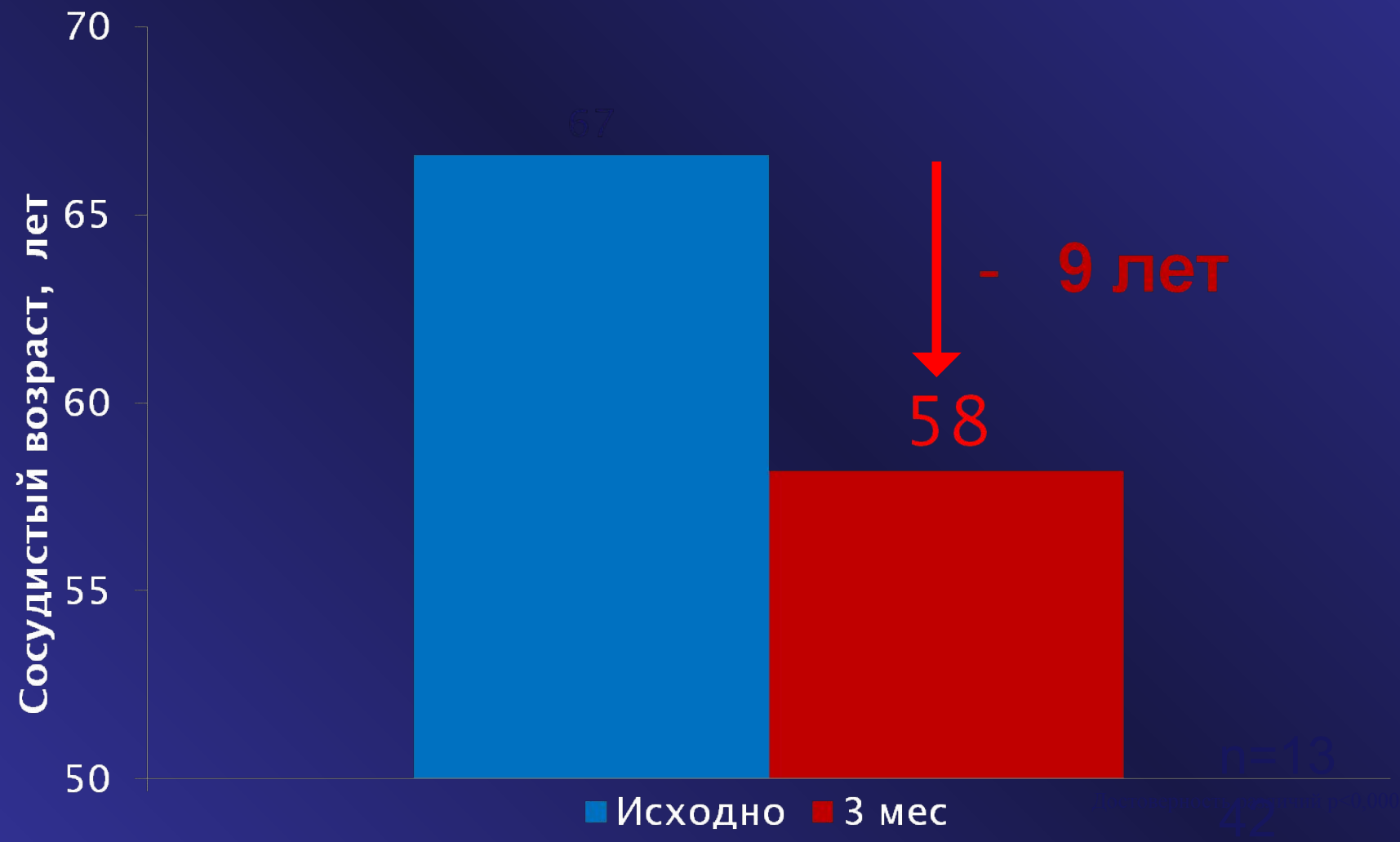
Динамика артериального давления на Престансе



n=13

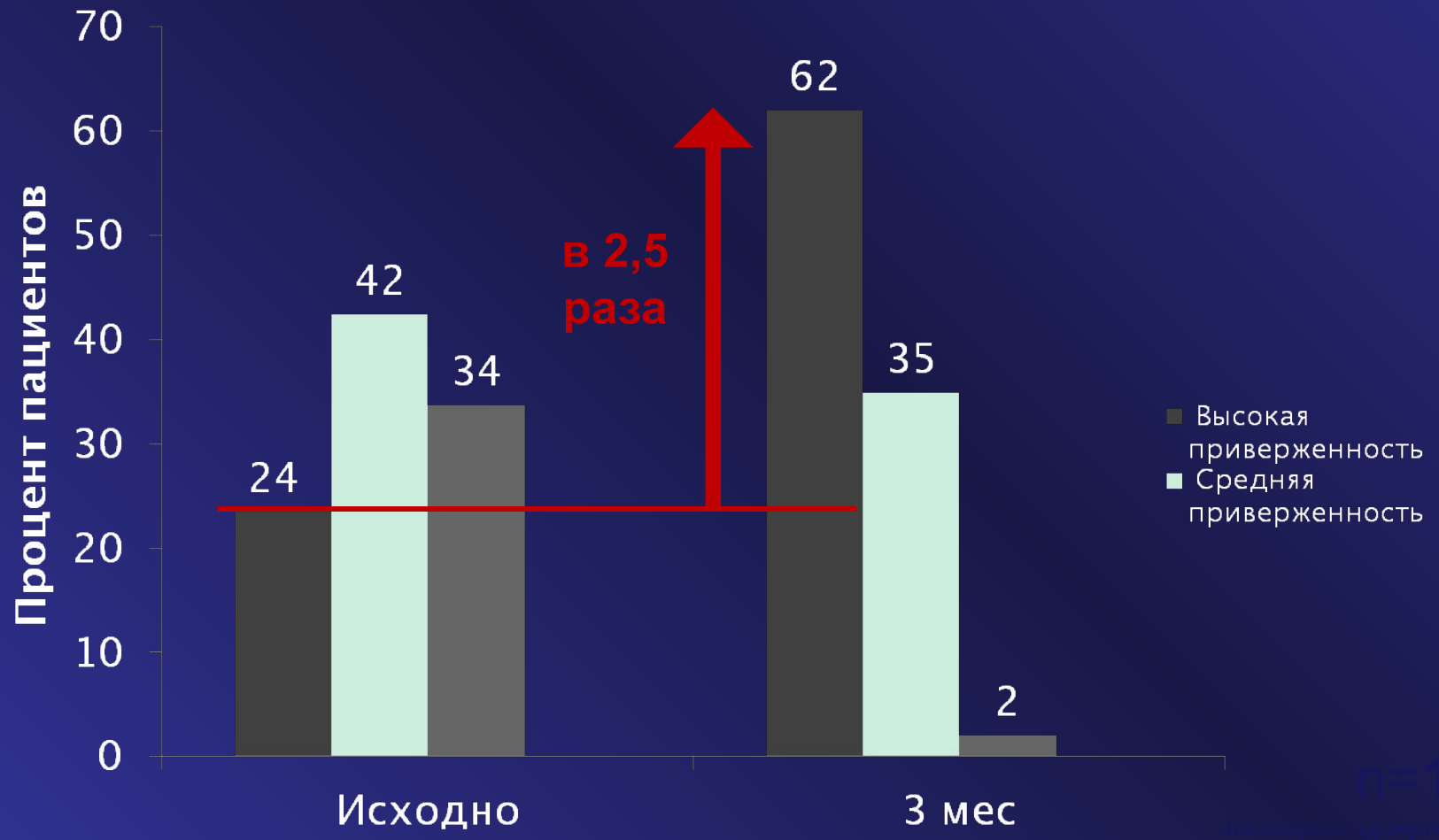
Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии №3 2015

Динамика «сосудистого возраста» на Престансе



Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии №3 2015

Динамика приверженности пациента к лечению в ходе исследования



n=13

42

Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии №3

Резистентная АГ

- Показаны блокаторы рецепторов альдостерона, доксазозин, амилорид
- При неэффективности лекарственной терапии: могут рассматриваться денервация почек или барорецепторная стимуляция (IIb, C) (только при наличии опытного оператора).