

# Лечение артериальной гипертензии

Цель лечения больного АГ – максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, которое предполагает снижение АД до целевого уровня и коррекция всех модифицируемых факторов риска

# Целевые уровни АД

Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр, 2010)

- Общая популяция больных АГ  
САД < 140 ммрт.ст., ДАД < 90 мм рт.ст.
- Сахарный диабет  
< 130/ 85 мм рт.ст
- При нефропатии (ХПН с протеинурией  
более 1 г/сут: < 125/75 мм рт.ст.

Нижние границы АД 110/70 мм рт.ст.

# Приверженность к терапии среди больных с АГ в репрезентативной выборке: мужчины и женщины

## Мужчины

## Женщины



58,5%

37,8%

18%

27%

8,6%

11,2%

4,9%

24%

Не лечатся

Лечатся постоянно

Лечатся курсами

Лечатся при  
повышении АД

# Цели современной терапии АГ



# Задачи лечения АГ (1)

## Краткосрочные (от 1 до 6 мес):

- Снижение САД и ДАД на 10% и более от исходного или достижение целевого уровня 140/90 мм рт.ст.
- Предотвращение развития гипертонических кризов, улучшение качества жизни
- Влияние на модифицируемые ФР

## Задачи лечения АГ (2)

### Среднесрочные (6-12 мес):

- Достижение целевого уровня АД: для основной группы ниже 140/90 мм рт.ст., для больных СД ниже 135/85 мм рт.ст, для больных с нефропатией 125/75 мм рт.ст.
- Обратная динамика имеющихся осложнений и ПОМ;
- Продолжение влияния на ФР с их устранением по мере возможностей

## Задачи лечения АГ (3)

### Долгосрочные:

- Стабилизация и поддержание АД на целевом уровне;
- Отсутствие прогрессирования ПОМ;
- Уменьшение смертности от осложнений, поддержание нормального или повышение качества жизни, увеличение продолжительности жизни.

Ежегодно в мире умирает 10.7 миллионов  
человек

50% из-за повышенного АД  
= 5.35 миллионов смертей

Если врачи снизят АД пациентов на 5  
мм Hg  
= 30% уменьшения  
= 1.6 миллионов жизней

## Принципы лечения АГ

- Немедикаментозная программа на всех этапах лечения
- Начало фармакологического лечения АГ зависит от категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений
- Достижения целевого АД
- Прогноз улучшается пропорционально степени снижения АД независимо от тяжести АГ и пола, возраста пациентов
- Сопоставимость гипотензивной мощности всех классов гипотензивных препаратов

## Немедикаментозное лечение АГ: достоинства и недостатки

### ДОСТОИНСТВА

- Доступность и дешевизна
- Показано всем больным АГ
- При I степени повышения АД (мягкой АГ) может быть эффективным в качестве монотерапии

### НЕДОСТАТКИ

- Простота (сложность убедить врачей и больных)

# ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

- Снижение массы тела в случаях ожирения или преимущественным отложением жира в верхней части тела.

ИМТ (индекс Кетле): вес в кг/ рост, м<sup>2</sup> ;

Пример: 70 кг/1,7 м<sup>2</sup>= 24,2

25< ИМТ>18

## Классификация ожирения

- ИМТ < 18 - Дефицит массы тела
- ИМТ 18,5 – 24,9 – Нормальная масса тела
- ИМТ 25,0 – 29,9 – Избыточная масса тела
- ИМТ 30,0 – 34,9 – Ожирение 1 степени
- ИМТ 35,0 – 39,9 – Ожирение 2 степени
- ИМТ > 40 – Ожирение 3 степени

# ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ (2)

- Увеличение физической активности с помощью динамических нагрузок: ходьба, бег, езда на велосипеде, плавание, прогулки на лыжах, игровые виды спорта.
- Норматив физ. активности – ходьба 5 раз в неделю в течение 40-45 мин или на расстояние до 5 км.
- **Ограничение потребления алкоголя.**
- Мужчинам разрешается употреблять не более 30 мл/сут чистого этанола: т.е. 60 мл водки или виски или 300 мл сухого желательного красного вина, или 720 мл пива. Женщинам и лицам с повышенной массой тела не более 15 мл/сут этанола (30 мл водки, 150 мл сухого красного вина, 360 мл пива).



## ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ (2)

- Снижение потребления поваренной соли до 5-6 гр/сут
- Повышение потребления калия и магния до 900 ммоль/сут за счет свежих овощей и фруктов. увеличение потребления калия в виде пищевых добавок в качестве лечения и профилактики АГ, особенно лицам, которые не могут ограничить потребление соли.
- Отказ или уменьшение курения.

# Немедикаментозные методы лечения (2)

- Режим труда и отдыха
- Рациональное трудоустройство
- Консультация психотерапевта, психолога
- Фитотерапия

# Основные классы антигипертензивных препаратов

- Мочегонные средства;
- Ингибиторы АПФ;
- Антагонисты ангиотензиновых рецепторов;
- Антагонисты кальция;
- Бета-адреноблокаторы;
- **Дополнительные:**
- **Альфа-адреноблокаторы;**
- **Агонисты имидазолиновых рецепторов**
- **Прямой ингибитор ренина (роселез – Rozeles) – Алискер 150-300 мг (ф. Новартис)**

# Тактика ведения лиц с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) при повторных измерениях



# Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

ФР ПОМ и СЗ	АД (мм рт. ст.)			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ I степени 140-159/90-99	АГ II степени 160-179/100-109	АГ III степени >108/110
Нет ФР	снижения АД не требуется	изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1-2 ФР	изменение ОЖ	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию		
≥3 ФР или ПОМ, МС	изменение ОЖ + рассмотреть необходимость лекарственной терапии	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию		
СД	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию			
АКС	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию			

# Алгоритм лечения АГ, 2010

## В зависимости от риска

Низкий/средний риск

Монотерапия в низкой дозе

Увеличение дозы

Другой препарат

Комбинированная терапия 2-3 препаратами

Увеличение дозы

Высокий/очень высокий риск

Комбинированная терапия в низких дозах

Увеличение доз препаратов

+ третий препарат

3-компонентная комбинация в высоких дозах

**Выбор между моно- и комбинированной терапией определяется риском развития сердечно-сосудистых осложнений**

**Тактика ведения больных АГ 3 степени  
САД >180 мм рт.ст. или ДАД > 110 мм рт.ст. при  
повторных измерениях в течение нескольких дней**

**Немедленно начать  
лекарственную терапию**

**Определение наличия других ФР,  
ПОМ, СД и АКС**

**Начать мероприятия по изменению  
образа жизни и коррекции других ФР  
или заболеваний**

# Лечение АГ: моно- или комбинированная терапия

- Независимо от используемого препарата, монотерапия позволяет добиться целевого АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ
- У большинства больных необходима комбинированная терапия.
- Лечение может быть начато с монотерапии или с комбинации двух препаратов в низких дозах с последующим увеличением дозы при необходимости
- Монотерапия может рассматриваться для начала лечения пациентов с небольшим повышением АД, низким или умеренным общим сердечно-сосудистым риском.
- *Комбинированная терапия предпочтительна для начала лечения АГ 2-3 степени или с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском*

## Принципы рациональной комбинированной терапии

- Влияние на разные физиологические системы регуляции АД с увеличением ответа на лечение до 70-80%
- Нейтрализация контр-регуляторных механизмов, направленных на повышение АД
- Уменьшение количества визитов
- Улучшение переносимости
- Расширение показаний для применения



# Стратегия ведения больных с АГ

- Оценка глобального сердечно-сосудистого риска:
  - вновь подчеркивается важность определения глобального сердечно-сосудистого риска, основанного на факторах риска, субклинических органических поражениях и заболевании почек
- Препараты первого выбора:
  - все лекарства имеют за и против, и нет такого препарата, который можно было назначать всегда или никогда
- Комбинированная терапия
  - присоединение препарата из другого класса более эффективно, чем удвоение дозы того же самого препарата
  - назначение комбинации препаратов в качестве стартовой терапии ассоциируется с более быстрым достижением контроля АД, лучшей переносимостью и приверженностью терапии
- «большинство» предпочтительных комбинаций были установлены в ходе недавних исследований

# Комбинированная гипотензивная терапия

## ЭФФЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ

- Диуретик + ингибитор АПФ
- Диуретик + блокатор рецепторов АП
- Диуретик + бета-адреноблокатор
- БАБ + дигидропиридиновый АК
- БАБ + альфа-адреноблокатор
- БАБ + ингибитор АПФ
- АК + диуретик
- Ингибитор АПФ + антагонист Са

# Нерациональные комбинации

- БАБ + верапамил или дилтиазем
- Антагонист Са + альфаадреноблокатор

# Преимущества фиксированных комбинаций

- Высокая антигипертензивная эффективность за счет потенцирования антигипертензивных эффектов.
- Повышение приверженности пациентов к лечению.
- Простота назначения и титрования дозы.
- Уменьшение стоимости лечения.
- Исключение возможности нерациональных комбинаций.

# Преимущества и недостатки фиксированных комбинированных препаратов

## ДОСТОИНСТВА

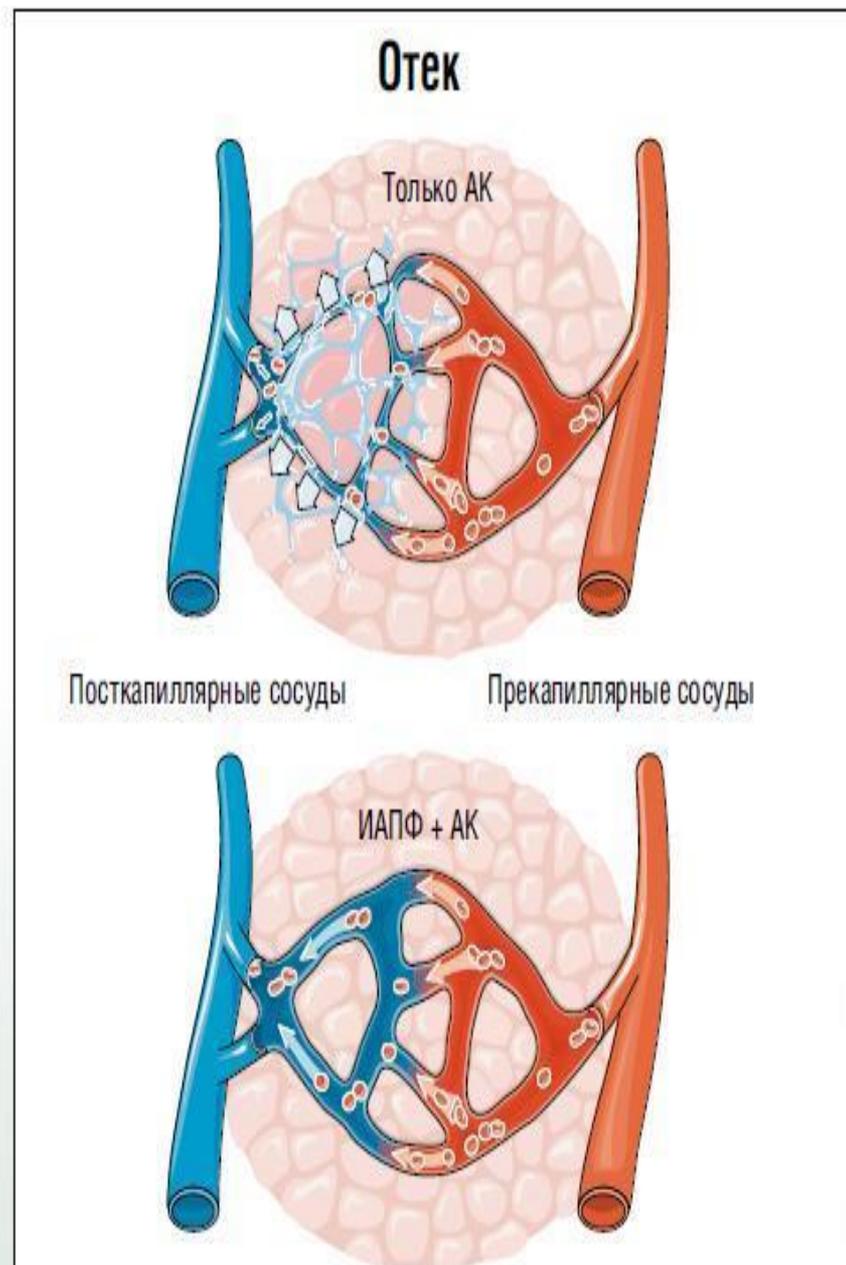
- Простой и удобный режим приема
- простота прописывания препарата
- высокая приверженность пациентов
- уменьшение риска использования нерациональных комбинаций
- уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме
- уменьшение цены

## НЕДОСТАТКИ

- фиксированность доз компонентов
- трудности в идентификации НЯ

Антагонисты кальция (АК) могут вызывать периферические отеки из-за повышения гидростатического давления в капиллярах при более выраженной вазодилатации прекапиллярных сосудов сопротивления.

Ингибирование АПФ периндоприла аргинином снижает подобный эффект АК за счет способности периндоприла аргинина расширять емкостные венозные сосуды, нормализуя таким образом интракапиллярное давление и уменьшая выход жидкости в интерстициальное пространство. Терапия Престансом отлично переносится. Неблагоприятные эффекты наблюдаются крайне редко.



# Комбинированные антигипертензивные препараты

Типы комбинаций	Патентованный препарат
Атенолол 50 (100) мг + хлорталидон 25	Тенорик-50, Тенорик 100
Бисопролол 2,5 (5 -10) мг + ГХТ 25 мг	Лодоз
Каптоприл 25 мг + ГХТ 25 мг	Капозид
Эналаприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг	Энап НL (Рамиприл ГТ)
Эналаприл 10 мг + ГХТ 25 мг,	Энап Н
Периндоприл 2 (5) мг + индапамид 0,625	Нолипрел
Амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг	Экватор
Амлодипин 5 мг + вальсартан 80 мг	Эксфорж 5/80 – 5/160 – 10/160
Периндоприл 5 мг + Амлодипин 10 мг	Престанс 5/5-5/10-10/5-10/10
Верапамил 180 мг + трандолоприл 2 мг	Тарка
Лозартан 50 мг + ГХТ 12,5 мг	Лозап-плюс
Лозартан 50 мг + ГХТ 12,5 мг	Лориста Н
Вальсартан (диован) 80 мг + ГХТ 12,5 мг	Ко-диован
Ирбесартан (апровель) 150 мг + ГХТ 12,5	Авалид

## Современные фиксированные комбинации (2)

Типы комбинаций	Название патентованного препарата
Периндоприл А 5 мг+ Индапамид 0,625 мг	Нолипрел А
Периндоприл А 5мг + Индапамид 1,25 мг	Нолипрел-форте
Периндоприл А 10 мг + Индапамид 0,5 мг	Нолипрел би-форте
Периндоприл А 5 мг/ Амлодипин 5 мг	Престанс 5/5 - 10/5 - 5/10 -10/10
Амлодипин 5 мг + Лизиноприл 10 мг	Экватор
Амлодипин 5 мг + Лизиноприл 5 мг (10 мг)	Эквакард 5/5 – 5/10
Амлодипин 5 мг+ Вальсартан 80 мг	Эксфорж 5/80 – 5/160 – 10/160
Бисопролол 2,5 мг (5 мг-10 мг) + ГХТ 6,25 мг	Лодоз 2,5 – 5 – 10
Небиволол 5 мг + ГХТ 12,5 мг	Небилонг Н
Небиволол 5 мг + Амлодипин 5 мг	Небилонг АМ

## Общие принципы медикаментозного лечения АГ

- Начало лечения в зависимости от категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений
- Выбор препарата с учетом противопоказаний, показаний, наличия ассоциированных состояний
- Начало лечения
  - с минимальной дозы
  - с комбинации двух препаратов
- Переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте (после увеличения дозы) или плохой переносимости
- Использование препаратов длительного действия (24ч эффект при однократном приеме)
- Комбинация препаратов для максимального гипотензивного действия и уменьшения нежелательных проявлений

\*

# Установленные показания для выбора препаратов в рекомендациях (ВНОК, 2004)

Факторы	Первый выбор	Нежелательно
Синусовая тахикардия, нарушения ритма сердца	БАБ, АК из группы верапамила	Диуретики
Брадикардия, А-В блокада, ССУ	ИАПФ, блокаторы рецепторов АП, АК из группы нифедипина	БАБ, верапамил, дилтиазем
ИБС, инфаркт миокарда, стенокардия. ПИКС	Кардиоселективные БАБ, АК (верапамил, дилтиазем, амлодипин)	Альфа-адреноблокаторы (кардура). Пиндолол (вискен). Диуретики

<p>ЦВБ: ишемический инсульт, субарохноидальное кровоизлияние</p>	<p>АК: верапамил, дилтиазем, амлодипин. ИАПФ: престариум Блокаторы рецепторов А II</p>	<p>БАБ, симпатолитики</p>
<p>Застойная ХСН</p>	<p>Ингибиторы АПФ, особенно престариум. Малые дозы диуретиков Блокаторы рецепторов А II АК: амлодипин</p>	<p>БАБ, АК: верапамил, дилтиазем</p>
<p>Сахарный диабет</p>	<p>Ингибиторы АПФ, Блокаторы рецепторов А II Агонисты имидазолино-вых рецепторов. Эстулик. АК</p>	<p>БАБ, диуретики, особенно гипотиазид.</p>
<p>ХПН</p>	<p>АК, Блокаторы рецепторов А II Агонисты имидазолино-вых рецепторов.</p>	<p>БАБ, антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ</p>

Мужчины с доброкачественной аденомой предстательной железы	Доксазозин (Кардура),	Диуретики, особенно петлевые
ХОБЛ	Антагониста кальция, ингибиторы АПФ, сартаны.	Бета-адреноблокаторы, клофелин
Гиперхолестеринемия	Ингибиторы АПФ, Сартаны, Антагонисты кальция, альфа-адреноблокаторы (кардура, празозин)	Бета-адреноблокаторы
Беременность	Метилдопа, Антагонисты кальция (верапамил, амлодипин). Кардиоселективные БАБ	Ингибиторы АПФ, Сартаны, диуретики.

# Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ

- Н.А. Бичан, д.м.н., профессор

# Признаки «пульмогенной артериальной гипертензии»

- начало повышения АД через 4–7 лет после манифестации ХОБЛ;
- повышение АД в момент обострения ХОБЛ;
- снижение (до нормализации) АД в процессе затихания ХОБЛ,
- снижение или нормализация АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома, несмотря на применение симпатомиметиков и глюкокортикоидов.

# Рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с АГ

- Мониторинг за эффективностью и переносимостью назначенного гипотензивного препарата;
- Коррекция гипотензивной терапии в случае ее неэффективности (доза препарата, замена препарата, комбинация различных гипотензивных препаратов);
- Комбинации гипотензивных препаратов с доказанной эффективностью у больных ХОБЛ (диуретики+ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов+ингибиторы АПФ).

# АГ, ХОБЛ, дыхательная недостаточность, вторичный эритроцитоз



# Рекомендации по ведению больных ХОБЛ

## в сочетании с АГ

- Коррекция факторов, общих для ХОБЛ и АГ (курение, избыточный вес, низкая физическая активность).
- Своевременное купирование обострений ХОБЛ (бронхиальная обструкция, гипоксемия, легочная гипертензия, эритроцитоз).
- Выбор гипотензивного препарата с учетом клинической ситуации (наличие хронического легочного сердца, сопутствующей ИБС, нарушений ритма, сердечной недостаточности, сахарный диабет, ХПН и др.).
- Стратификация факторов риска (степень АГ, поражение органов–мишеней, ассоциированные клинически значимые состояния);

# Основные принципы лечения больных с артериальной гипертензии пожилого возраста

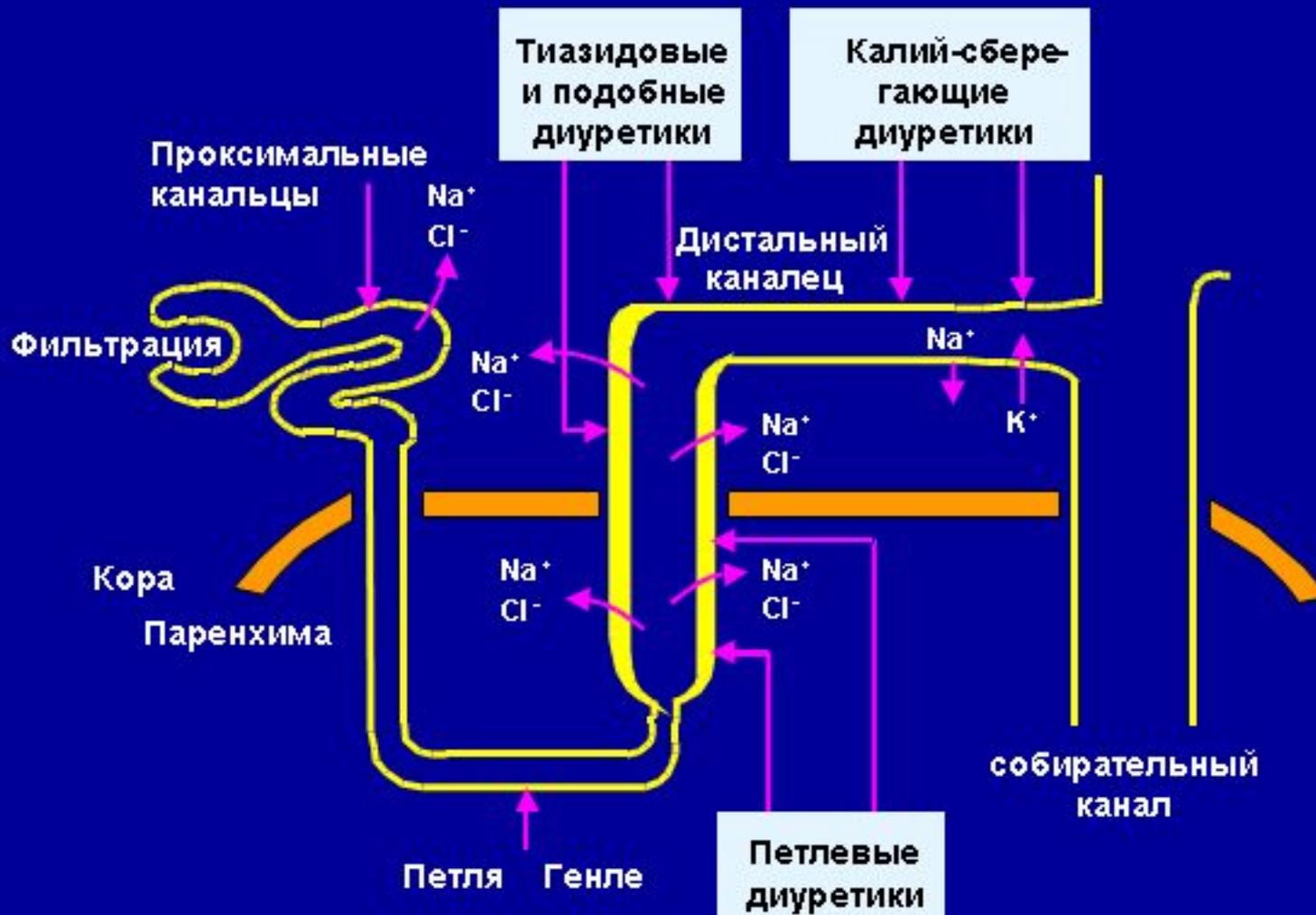
- Лекарство должно быть эффективно в малой дозе с целью уменьшения побочных эффектов.
- Больные с очень высоким уровнем САД или тем, кто страдает АГ длительное время, может потребоваться промежуточный этап в достижении целевого АД.
- Для предупреждения развития ортостатической гипотензии, АД должно измеряться как в положении сидя, так и в положении стоя.
- Так как многие больные получают лекарства в связи с сопутствующими заболеваниями, необходимо следить за взаимодействием лекарственных препаратов, чтобы избежать побочных эффектов.

- Больные пожилого возраста более чувствительны к соли, чем больные молодого возраста, следовательно, диуретики предпочтительны, так как они обеспечивают выведение соли и воды почками.
- У больных пожилого возраста хуже работает система ренин-ангиотензина, чем у молодых пациентов, следовательно, диуретики особенно эффективны при гипертензии с низким уровнем ренина.
- Необходимо обеспечить приверженность пациента: должен быть назначен длительно действующий препарат (который обеспечивает 24-часовой контроль АД, и который принимают один раз в день).
- Некоторым больным необходима комбинированная терапия для достижения целевого уровня АД.
- Международные руководства рекомендуют: диуретик как препарат первого ряда для всех пациентов с АГ, в том числе пожилых, а если препарат первого ряда не диуретик, то диуретик должен быть препаратом второго ряда.

## Механизм антигипертензивного действия диуретиков

- ↓ объема циркулирующей и внеклеточной жидкости
- ↓ сердечного выброса в начале лечения
- ↓ ОПСС при продолжительном применении
- Прямое вазодилатирующее действие

# Точки действия диуретиков в нефроне



# Основные группы диуретиков

## Тиазидные диуретики и тиазидоподобные диуретики

- Гидрохлоротиазид
- Индапамид
- Хлорталидон
- Метозалон
- Ксипамид

## Петлевые диуретики

## Калий-сберегающие диуретики

- Антагонисты альдостерона
- Ингибиторы тубулярной секреции калия

- 
- Ингибиторы карбоангидразы
  - Осмотические диуретики
  - Антагонисты кальция

## Группы диуретиков и их эффекты на метаболизм натрия

**Тиазидные** - блокада реабсорбции Na в начальном сегменте дистальных канальцев.

**Хлорталидон, бендрофлюметиазид, гидрохлортиазид, клопамид, метиклотиазид, метолазон**

**Индолевые производные** - блокада реабсорбции Na в кортикальном сегменте дистальных канальцев.

**Индапамид, ксипамид**

**Петлевые** - блокада реабсорбции Na в петле Генле.

**Фуросемид, буметанид, торасемид**

**Калийсберегающие** - блокада реабсорбции Na в дистальной собирательной трубке.

**Амилорид, триамтерен, спиронолактон.**

## Побочные эффекты диуретиков

- Электролиты: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкальциемия, гипомагниемия
- Метаболические: гиперурикемия, гипергликемия
- Функция почек: азотемия
- Нарушения эректильной функции
- Постуральная гипотония
- Метаболический алкалоз
- Гиперренинемия, гиперальдостеронизм (вторичные)
- Дерматит, панкреатит, васкулит (не применять при гиперчувствительности к сульфониламидам)

## Пути уменьшения гипокалиемии, индуцированной диуретиками

- Использование минимальных доз диуретиков
- Уменьшение потребления натрия до 2,5 мг/сутки
- Увеличение потребления калия
- Комбинированная терапия с ИАПФ, АРАII, бета-адреноблокаторами
- Комбинированные диуретики (тиазидные + калийсберегающие)

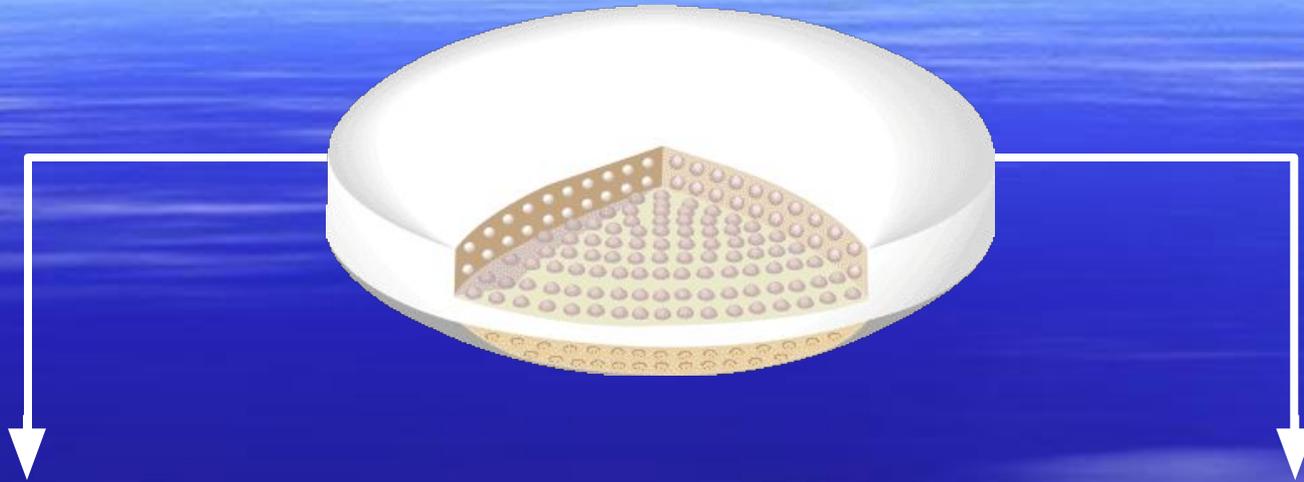
# Антигипертензивный эффект индапамида

- Вазорелаксация вследствие почечного салуретического эффекта Ю устранение перегрузки сосудистой стенки Na
- Прямой сосудистый эффект вследствие:
  - Уменьшения поступления ионов Ca в ГМК сосудов
  - Увеличение синтеза ПГЕ-2 и простаглицлина

# Влияние диуретиков на липидный спектр и ИР

Диуретики	ОХС	ЛПВП	ТГ	ЛПНП	ИР
Тиазидные	↑↑	↓	↑↑	↑↑	↑↑
Петлевые	↑↑	↓	↑↑	⇒	↑↑
Индапамид	⇒	↑	⇒	⇒	⇒

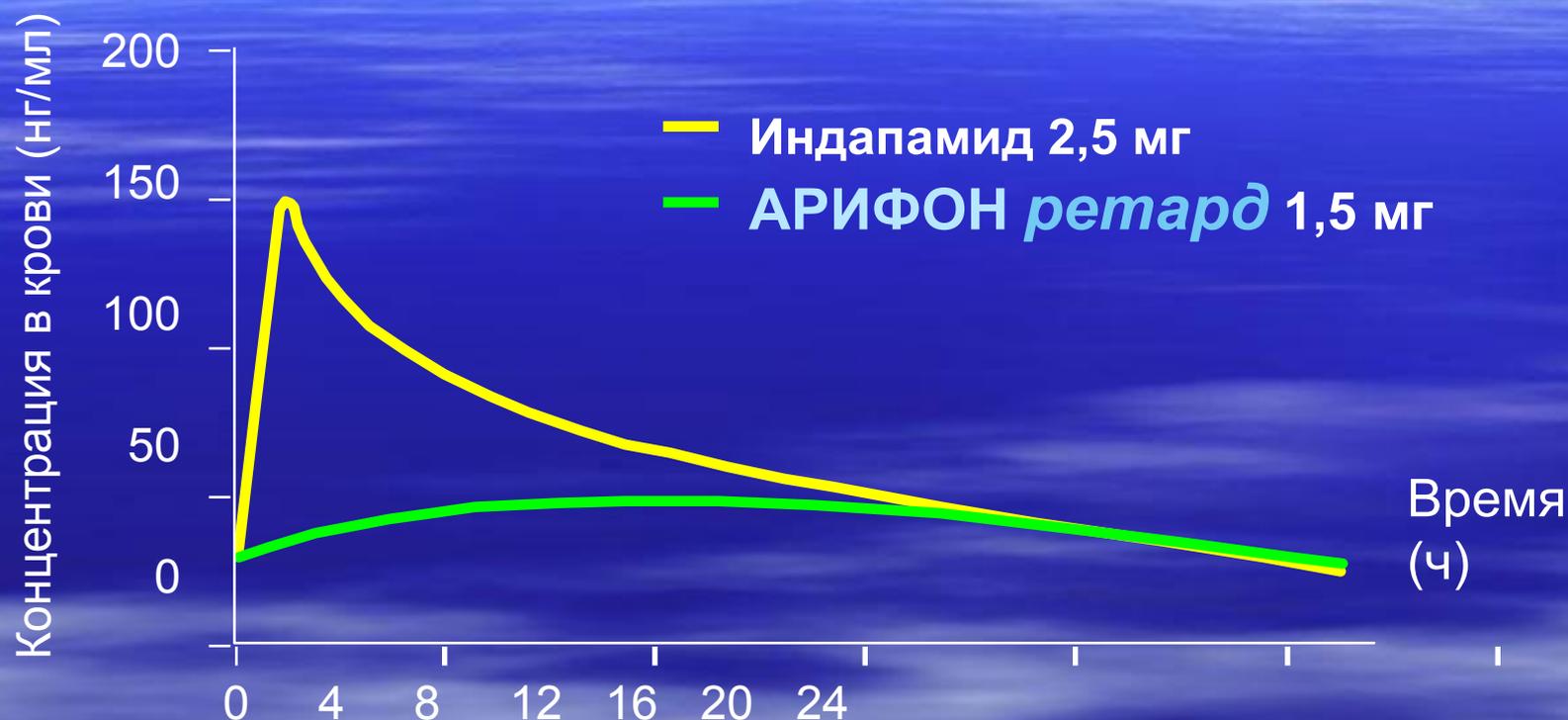
# Специальный гидрофильный матрикс



● Выраженная антигипертензивная эффективность в течение 24 ч после приема 1 таблетки

● Снижение суточной дозы индапамида до 1,5 мг, что существенно улучшает соотношение эффективность/переносимость

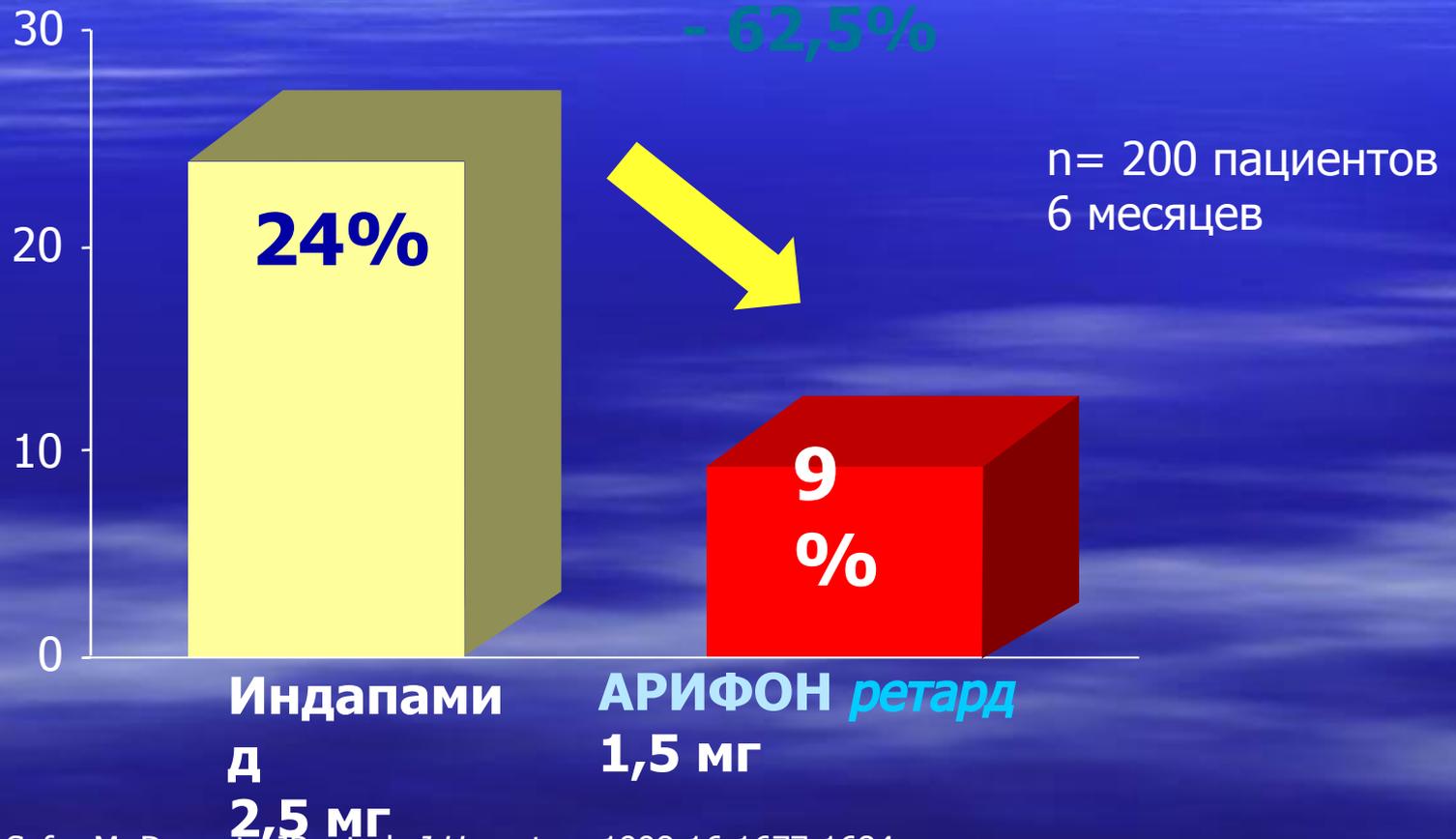
# Оптимальный фармакокинетический профиль



Отсутствие пика концентрации препарата в крови – защита от гипотонии

# Ариффон ретард обеспечивает более высокую безопасность в отношении гипокалиемии

Частота гипокалиемии  
ниже 3,4 ммоль/л (%)



Ambrosioni E, Safar M, Degauté JP, et al. *J Hypertens* 1998;16:1677-1684.

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ДИУРЕТИК С ВЫСОКОЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ**

# Частота развития побочных эффектов (%)

	Плацебо (n=58)	Арифон-Р (n=57)
Гол. боль	8,6	5,2
Головокружения	6,9	7,0
Утомляемость	5,2	3,5
Похудание и полиурия	1,7	1,7
Кож. высыпания	1,7	1,7
Миалгия	1,7	0

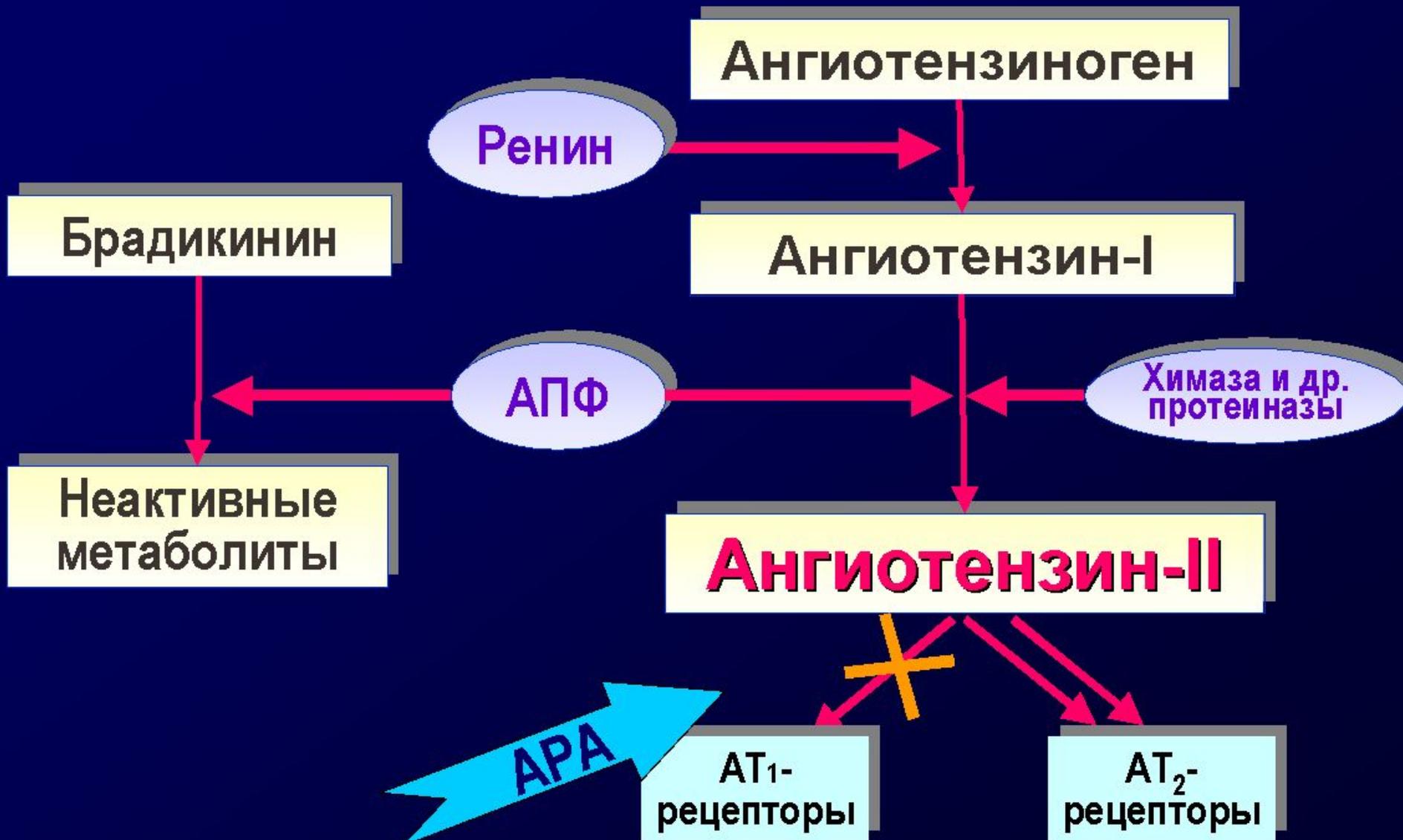
# Распространенные ошибки при применении диуретиков

- Преждевременная смена тактики терапии – гипотиазид 12 нед, индапамид – 6 нед.
- Назначение тиазидов или калийсберегающих диуретиков при ХПН
- Назначение тиазидов при низком СВ
- Сопутствующая терапия: НПВС, аспирин, стероиды, антиаритмики 1 и 3 класса, теофилина и  $\beta$ 2-адреномиметиков

## Показания и противопоказания для назначения диуретиков при АГ (ВНОК, 2004 г.)

	Показания	Противопоказания	
		Абсолютные	Относительные
Тиазидные диуретики	ХСН ИСАГ АГ у пожилых	Подагра	Беременность Дислипидемия
Диуретики петлевые	ХПН ХСН		
Антагонисты альдостерона	ХСН После ИМ	ХПН Гиперкалиемия	

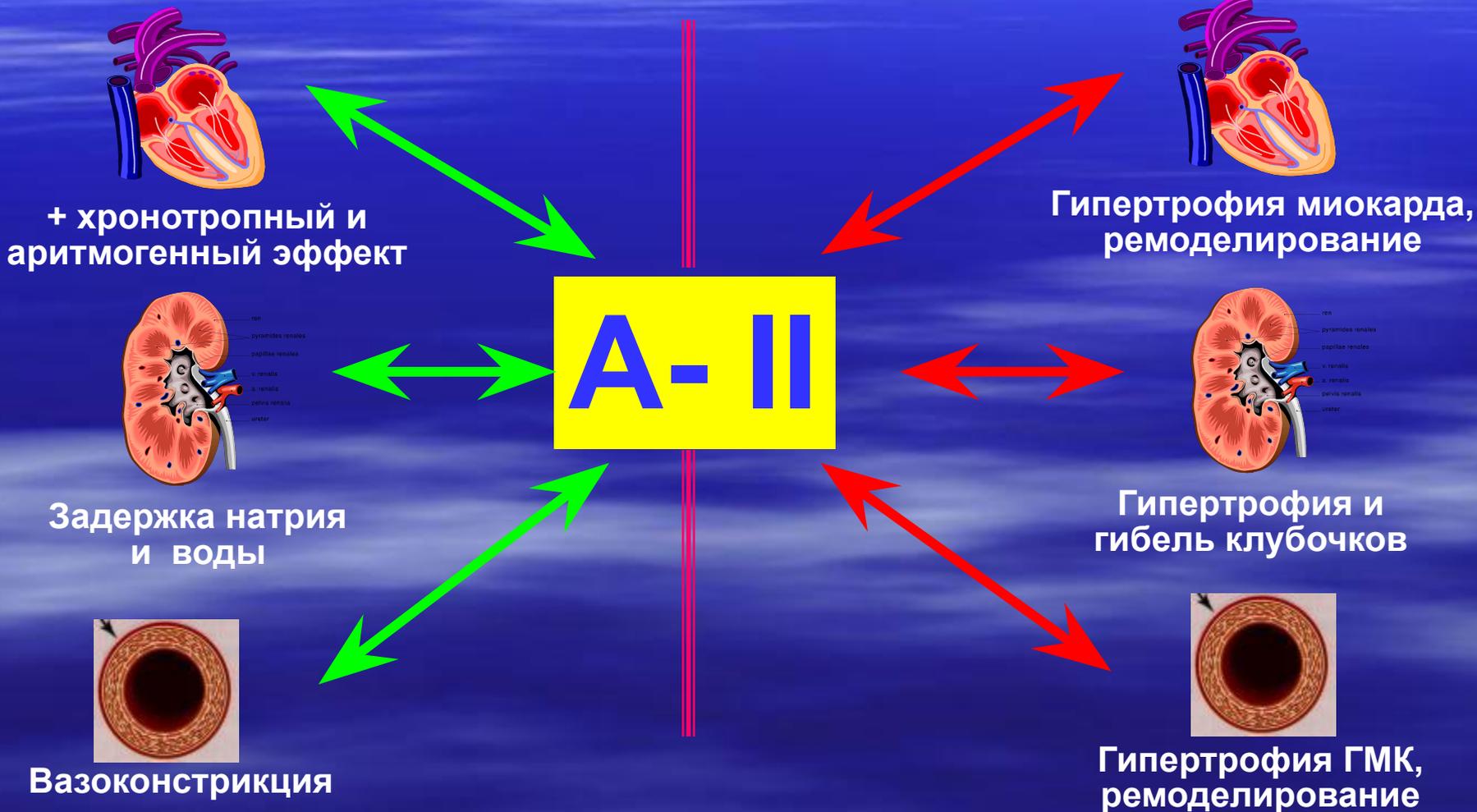
# Фармакологическая блокада РАС



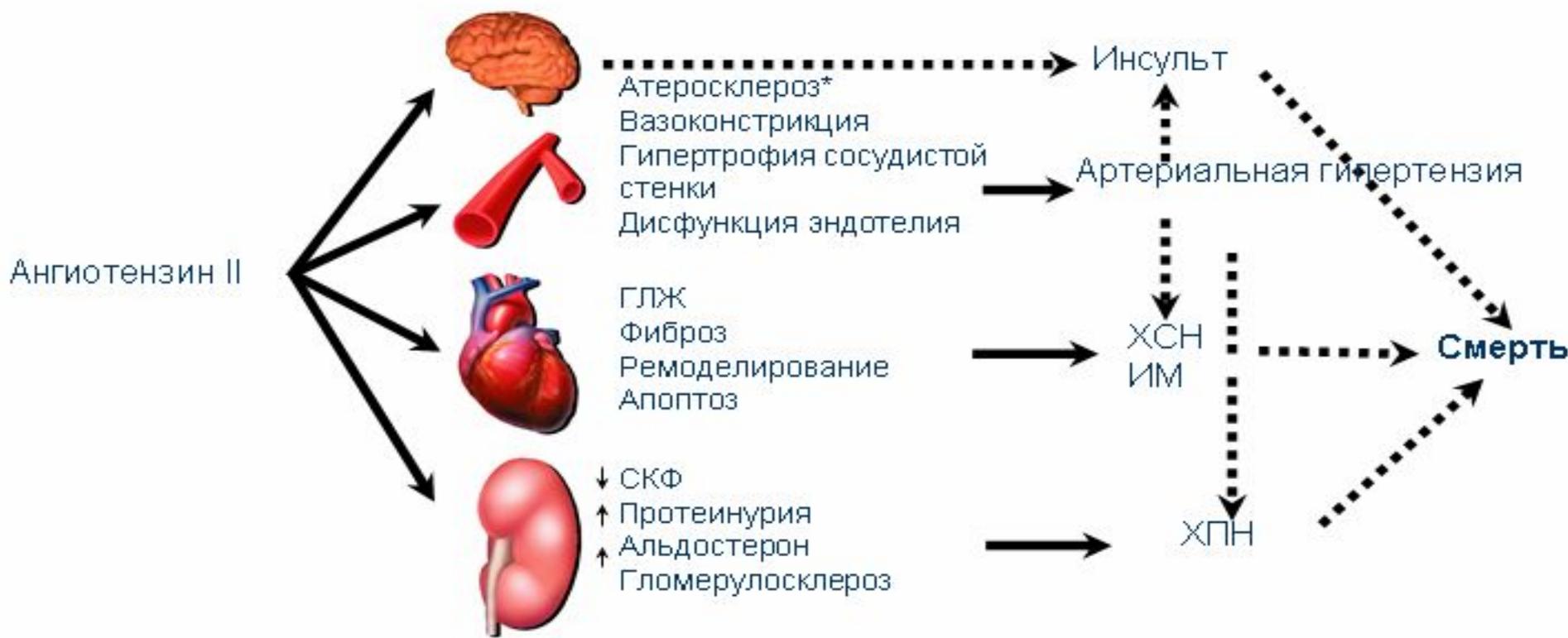
# Роль циркулирующей и тканевой РААС при ХСН

**Плазменная РААС  
(кратковременные эффекты)**

**Тканевая РААС  
(долговременные эффекты)**



## Роль ангиотензина II в повреждении органов-мишеней при АГ



**ГЛЖ** –гипертрофия левого желудочка, **ХСН**- хроническая сердечная недостаточность, **ИМ** – инфаркт миокарда, **ХПН** – хроническая почечная недостаточность, **СКФ** – скорость клубочковой фильтрации

# ИАПФ: механизмы антигипертензивного действия



## Эффекты ИАПФ при АГ

### УСТАНОВЛЕННЫЕ

- ✓ ↓ АД
- ✓ ↓ Прогрессирования диабетической нефропатии
- ✓ ↑ Выживаемости при сердечной недостаточности
- ✓ ↑ выживаемости после ИМ
- ✓ Вторичная профилактика после инсульта (комбинация с диуретиком)

### ВОЗМОЖНЫЕ

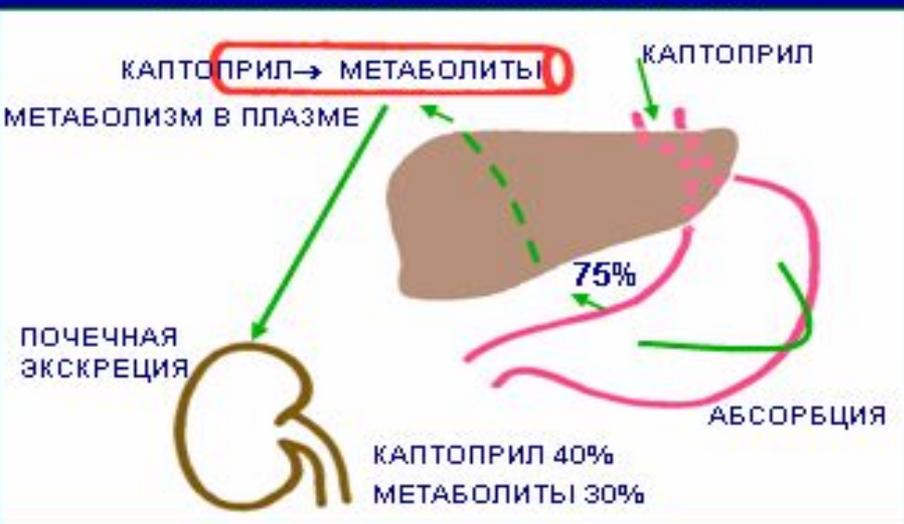
- ✓ ↓ ГЛЖ
- ✓ Улучшение систолической функции
- ✓ Улучшение диастолической функции
- ✓ Улучшение прогноза при назначении в раннем постинфарктном периоде
- ✓ Предупреждение повторных ИМ
- ✓ ↓ Недиабетической нефропатии
- ✓ ↓ Диабетической ретинопатии
- ✓ Антиатеросклеротическое действие

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ

- ✓ ↓ Диабетической нейропатии

# Фармакокинетическая классификация ИАПФ

## ТИП 1: КАПТОПРИЛ-ПОДОБНЫЕ



## ТИП 2: ПРО-ЛЕКАРСТВА



## ТИП 3: НЕМЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕСЯ



ЭНАЛАПРИЛ  
ФОЗИНОПРИЛ  
ПЕРИНДОПРИЛ  
КВИНАПРИЛ  
РАМИПРИЛ  
СПИРАПРИЛ

# Фармакокинетическая классификация иАПФ

<b>Класс I.</b> Липофильные лекарства, неактивные метаболиты которых имеют почечный путь выведения	Каптоприл
<b>Класс II –</b> Липофильные пролекарства  <b>Подкласс II A –</b> препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки  <b>Подкласс II B –</b> препараты, активные метаболиты которых имеют почечный и печеночный пути элиминации	Периндоприл Эналаприл  Рамиприл
<b>Класс III –</b> гидрофильные лекарства, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизменном виде	Лизиноприл

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

Препарат	Стартовая доза	Поддерживающая доза
Беназеприл	2, 5 мг	5-10 мг 2 раза
Каптоприл	6,25 мг 3 раза	25-50 мг 3 раза
Квинаприл	2,5-5 мг	5-10 мг
Лизиноприл	2,5 мг	5-20 мг
Периндоприл	2 – 4 мг	4 – 8 мг
Рамиприл	1,25-2,5 мг	2,5-5 мг 2 раза
Трандолаприл	1 мг	4 мг
Фозиноприл	10 мг	20 мг
Цилазаприл	0,5 мг	1-2,5 мг
Эналаприл	2,5 мг	10 мг 2 раза в сутки

# НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ

## НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ

- снижение внутриклубочковой гипертензии
- увеличение скорости клубочковой фильтрации
- увеличение  $\text{Na}^+$ -уреза и уменьшение  $\text{K}^+$ -уреза
- уменьшение протеинурии
- рост диуреза

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ

- усиление распада ЛОНП и снижение синтеза ТГ
- увеличение синтеза ЛПВП
- повышение чувствительности рецепторов к инсулину
- усиление потребления глюкозы

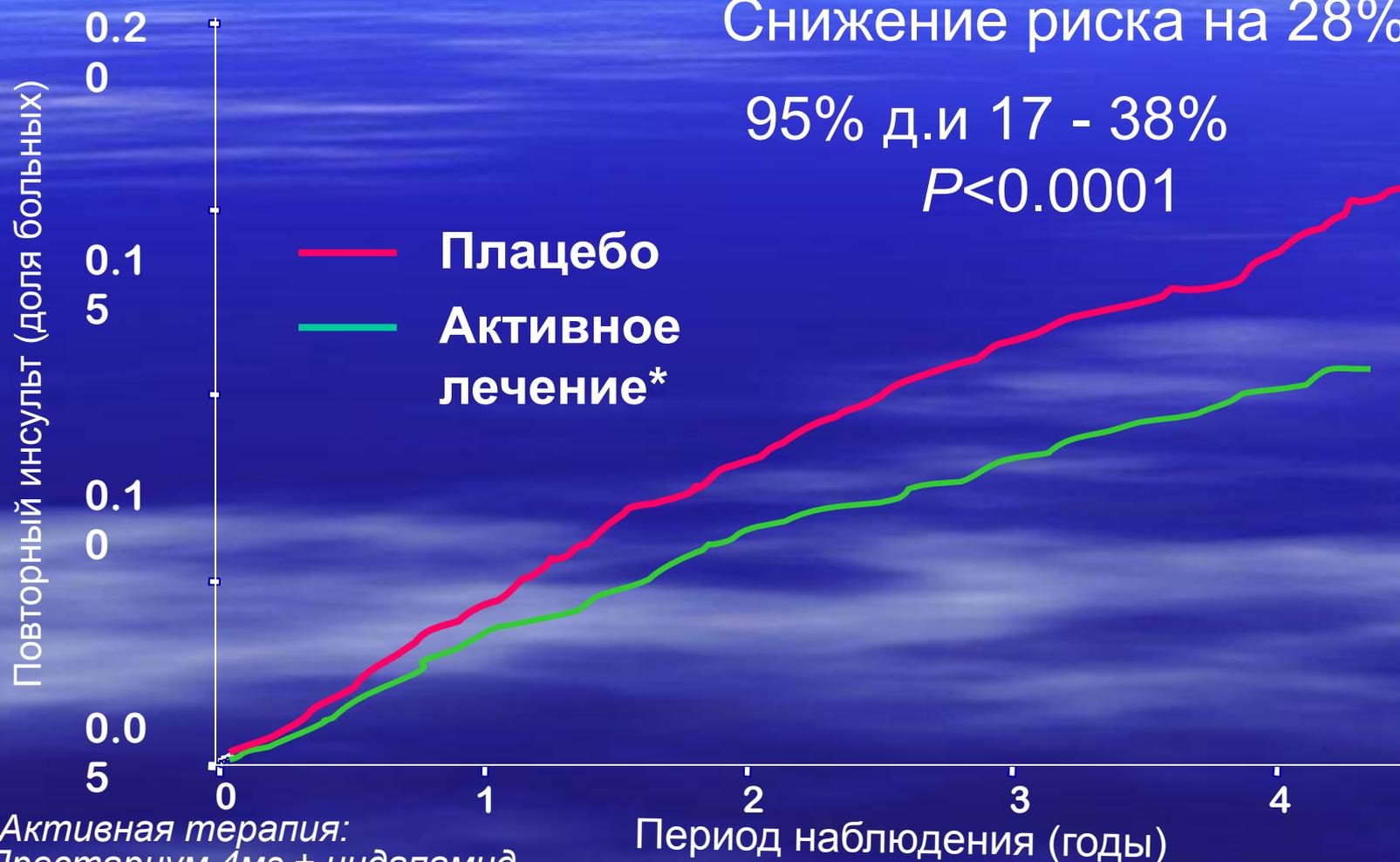
Рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности гипотензивной терапии в предупреждении повторного мозгового инсульта или других сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и лиц с нормальным артериальным давлением, имеющих в анамнезе цереброваскулярные заболевания (7121 больной)

# СНИЖЕНИЕ РИСКА МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

Снижение риска на 28%

95% д.и 17 - 38%

$P < 0.0001$



\*Активная терапия:  
Престариум 4мг ± индапамид

# PROGRESS: комбинированная терапия снижает риск повторного инсульта

6105 пациента с инсультом в анамнезе

У пациентов, получавших  
дополнительно терапию индапамидом,  
было достоверное снижение риска  
инсульта – на 43%, по сравнению с  
плацебо или монотерапией  
периндоприлом

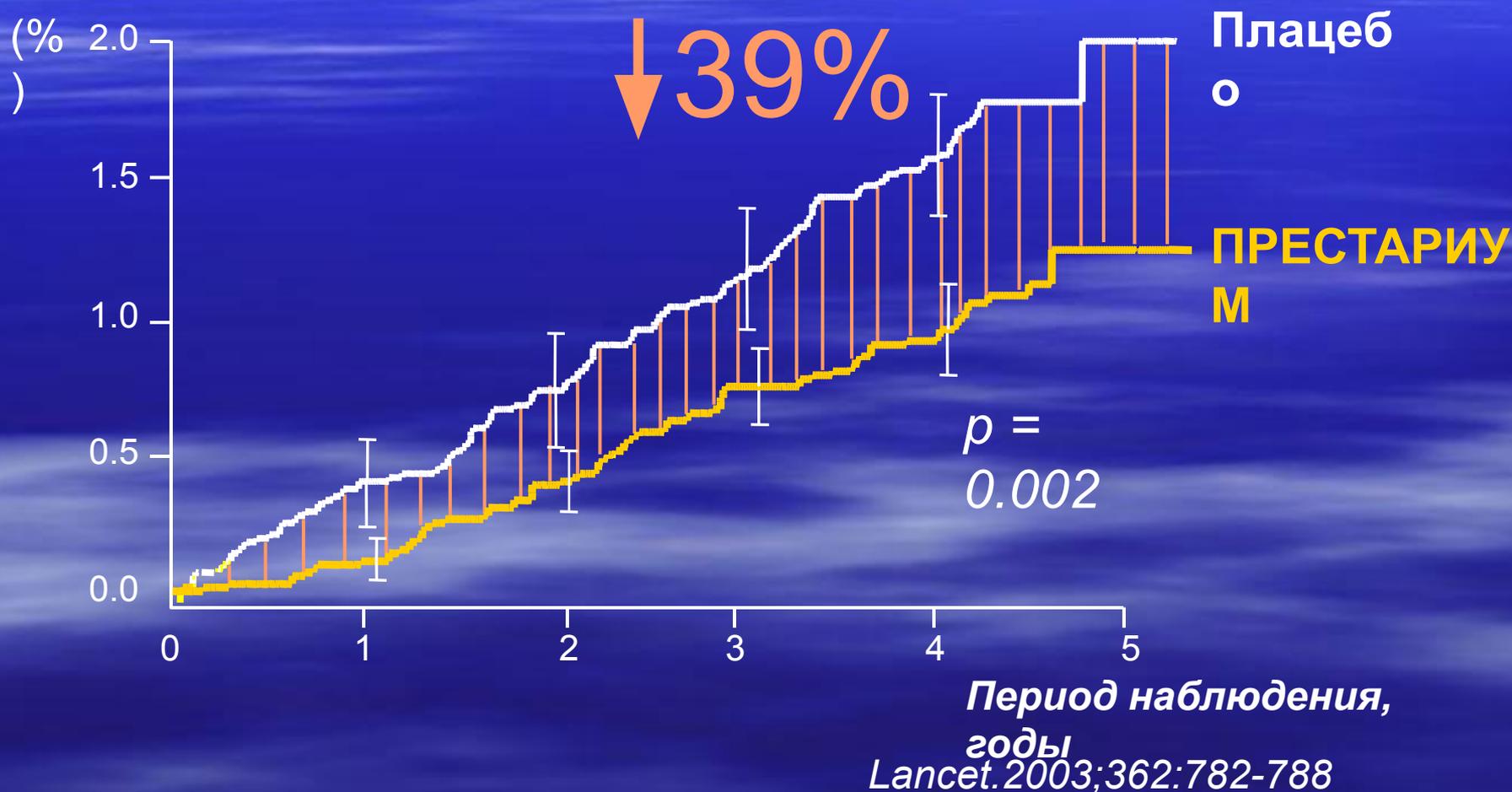
У больных после перенесенного инсульта терапия на основе **ПРЕСТАРИУМА А** значительно снижает:

- Риск фатальных и инвалидизирующих инсультов - 33%
- Риск основных сердечно-сосудистых осложнений - 25%
- Риск основных коронарных осложнений - 22%
- Риск инфаркта миокарда - 33%

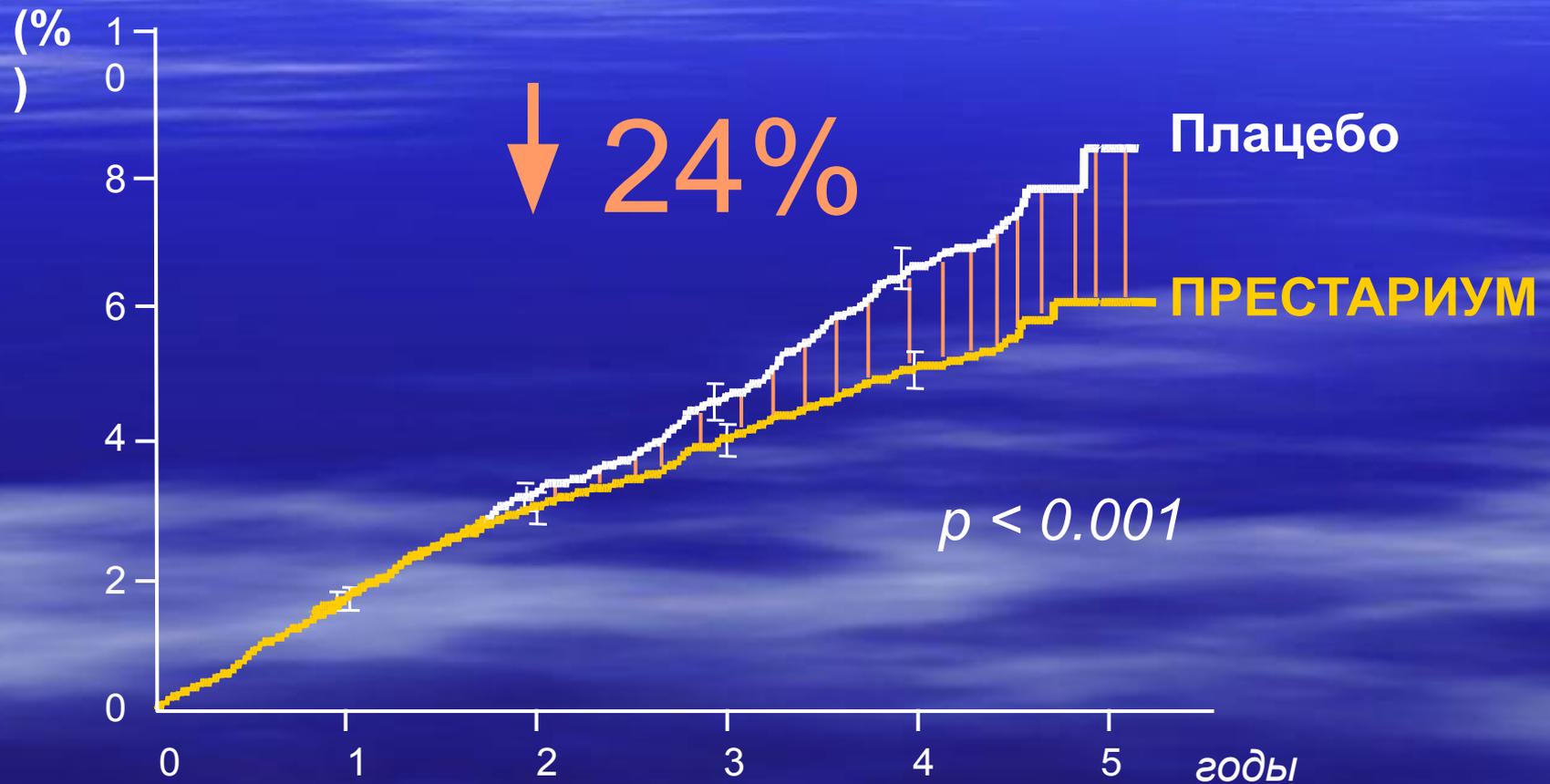
Все преимущества были получены на фоне стандартного лечения, включавшего антиагреганты и антигипертензивные препараты



# Снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН



# Снижение фатального и нефатального инфаркта миокарда



# НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ

## НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ

- снижение внутриклубочковой гипертензии
- увеличение скорости клубочковой фильтрации
- увеличение  $\text{Na}^+$ -уреза и уменьшение  $\text{K}^+$ -уреза
- уменьшение протеинурии
- рост диуреза

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ

- усиление распада ЛОНП и снижение синтеза ТГ
- увеличение синтеза ЛПВП
- повышение чувствительности рецепторов к инсулину
- усиление потребления глюкозы

# Показания и противопоказания для назначения ингибиторов АПФ при АГ (ВНОК, 2004 г.)

## Показания

## Противопоказания

### Абсолютные

### Относительные

ХСН

Дисфункция ЛЖ

После перенесенного ИМ

Диабетическая и  
гипертоническая  
нефропатия

Протеинурия

Беременность

Гиперкалиемия

Двусторонний  
стеноз почечных  
артерий

## Принципы применения ИАПФ у больных с хронической патологией почек

- Назначение ИАПФ при выявлении микроальбуминурии или протеинурии даже при нормальном уровне АД
- Начало с небольшой дозы с постепенным увеличением
- Обязательно соблюдение низкосолевой диеты (<5 г/сутки)
- Терапия под контролем АД, креатинина, калия
- Основание для отмены ИАПФ: ↑ креатинина > 30% от исходного в течение 1.5-2 мес, несмотря на ↓ дозы препарата вдвое
- Соблюдение осторожности в группах высокого риска

# Ингибиторы АПФ: достоинства и недостатки

## ДОСТОИНСТВА

- Доказанность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (CAPP, HOPE, STOP-2)
- Почти 30-летний опыт применения
- Хорошая переносимость
- Метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на ремоделирование сердечно-сосудистой системы
- Особенно показаны при сердечной недостаточности дисфункция ЛЖ, после ИМ, диабетической нефропатии

## НОВОСТИ

- Подтверждение предполагаемого антиатеросклеротического эффекта (HOPE, EUROPA)

## НЕДОСТАТКИ

- Неспецифический механизм действия
- Жизнеугрожающие побочные эффекты
- Кашель 13-25%
- Гипотония первой дозы (особенно при снижении оцж)
- Нарушение функции почек
- Сомнительная ценность при стенозе почечной артерии
- Относительно высокая стоимость, наличие

## Механизм антигипертензивного действия АРАII

- Прямой механизм - селективное устранение эффектов ангиотензина II, опосредуемых через AT1-рецепторы,
- Опосредованный механизм - усиление эффектов ангиотензина II, опосредуемых через AT2-рецепторы

# Эффекты стимуляции AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub> рецепторов ангиотензином II

Ангиотензин II

AT<sub>1</sub>

*Блокируются АРА II*

AT<sub>2</sub>

Вазоконстрикция  
Высвобождение альдостерона  
Окислительный стресс  
Высвобождение вазопрессина  
Активация СНС  
Ингибирование  
высвобождения ренина  
Реабсорбция Na и воды в  
почках  
Рост и пролиферация ГМК

Вазодилатация  
Антипролиферация  
Апоптоз  
Антидиурез/антинатриурез  
Продукция брадикинина  
Высвобождение NO

# Клиническое значение блокады $AT_1$ рецепторов ангиотензина II



## Классификация АРА II

1. Классификация АРА II по химической структуре
  - Бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан, тазосартан)
  - Небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан, телмисартан)
  - Негетероциклические соединения (валсартан)
2. Классификация АРА II в зависимости от наличия активного метаболита
  - Пролекарства (лозартан, кандесартан, тазосартан)
  - Активные лекарственные формы (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан)
3. Классификация АРА II в зависимости от типа антагонизма с ангиотензином II
  - Конкурентный (лозартан, тазосартан, эпросартан)
  - Неконкурентный (валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан)

# Фармакокинетика АРА

Препарат (активный метаболит)	T1/2, часы	Биодоступность, %	Влияние приема пищи	Связь с рецептором	Коэффициент липофильности	Экскреция (печ / поч, %)
Ирбесартан АПРОВЕЛЬ	11-15	60-80	Нет	неконк	1,48	78 / 22
Лозартан (EXP 3174) КОЗААР, MSD	2 (6-9)	33	Мин	неконк	-2,45	90 / 10
Валсартан ДИОВАН, Novartis	6	25	↓ 40-50 %	неконк	-0,95	72 / 28
Кандесартан АТАКАНД, Astra-Zeneca	9	15	Нет	неконк	-0,96	68 / 33
Телмисартан	24	42-58	↓ 6%	неконк	3,20	98 / 1

# Эффекты блокады АТ1 рецепторов ангиотензина II

## Сосуды



- ↓ Окислительный стресс, воспаление
- Улучшение функции эндотелия
- ↓ Атерогенез

## Почки



- Замедляет прогрессирование МАУ в протеинурию
- ↓ частоту развития новых случаев СД
- Замедляет прогрессирование нарушения функции почек

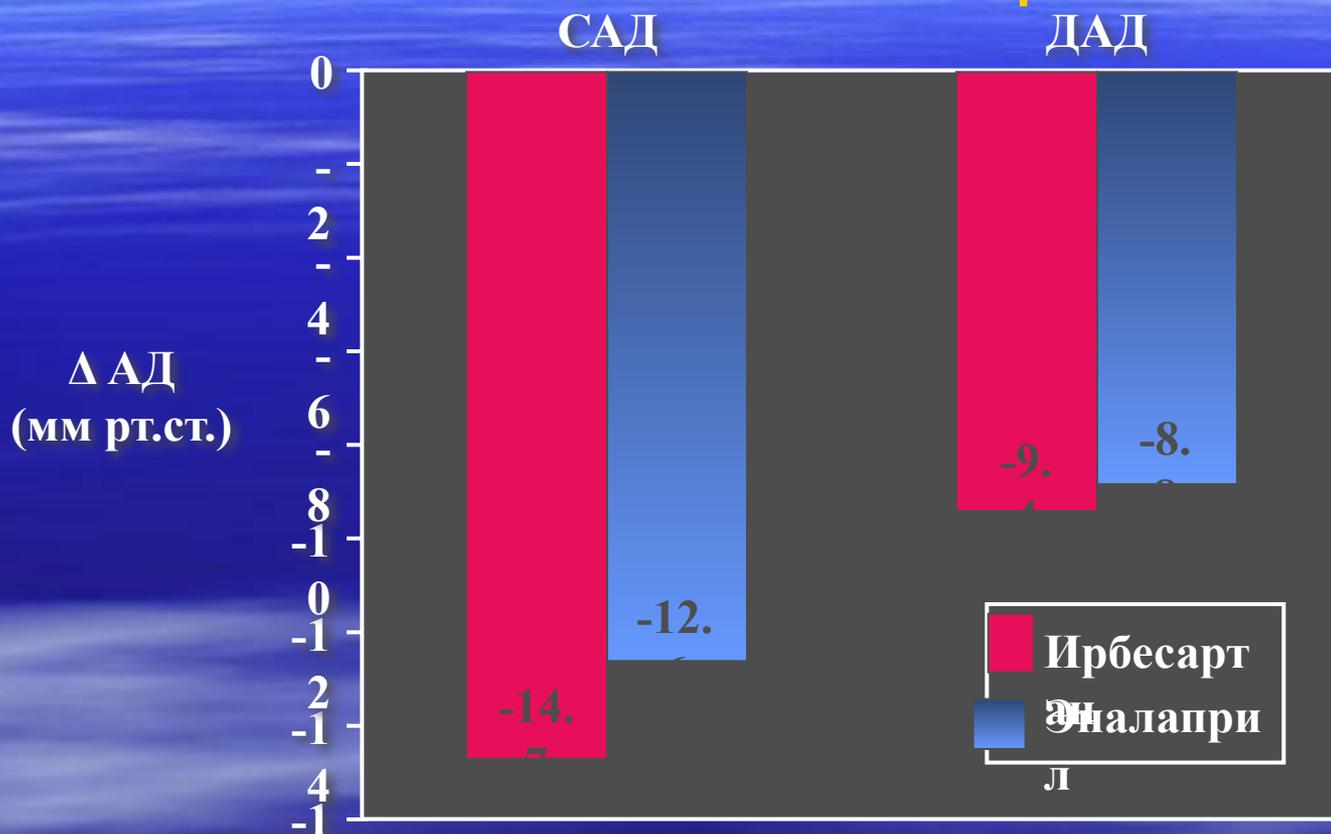
## Сердце



- Регресс ГЛЖ и улучшение функции ЛЖ
- Уменьшает частоту рестенозов и потребности в повторных вмешательствах
- ↓ сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность
- ↓ частоту инсультов
- ↓ госпитализаций в связи с ХСН

# Ирбесартан vs. эналаприл

Апровель 150-300 эффективен  
не менее Эналаприла 10-20

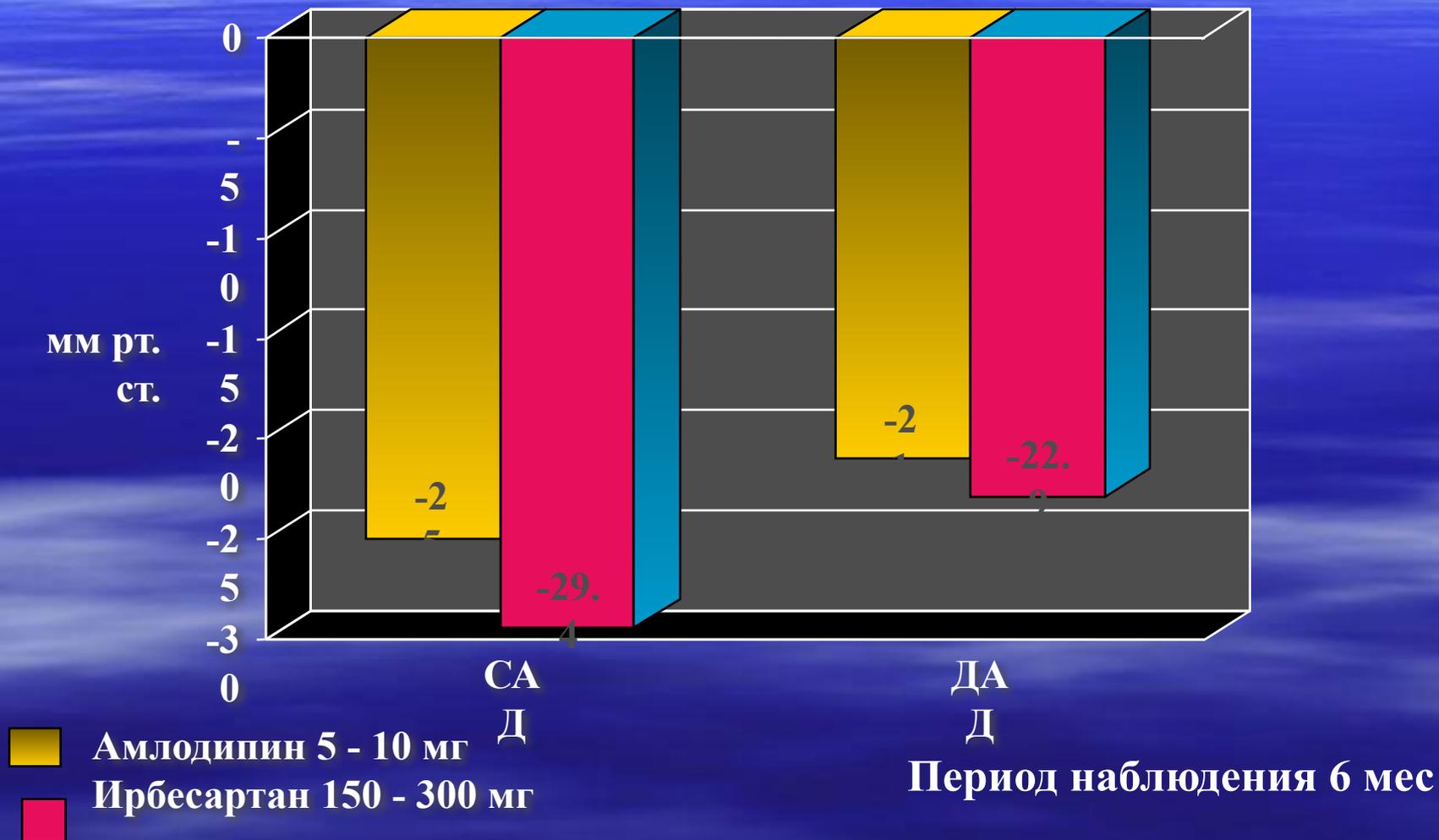


Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, 12 нед., сравнительное исследование.

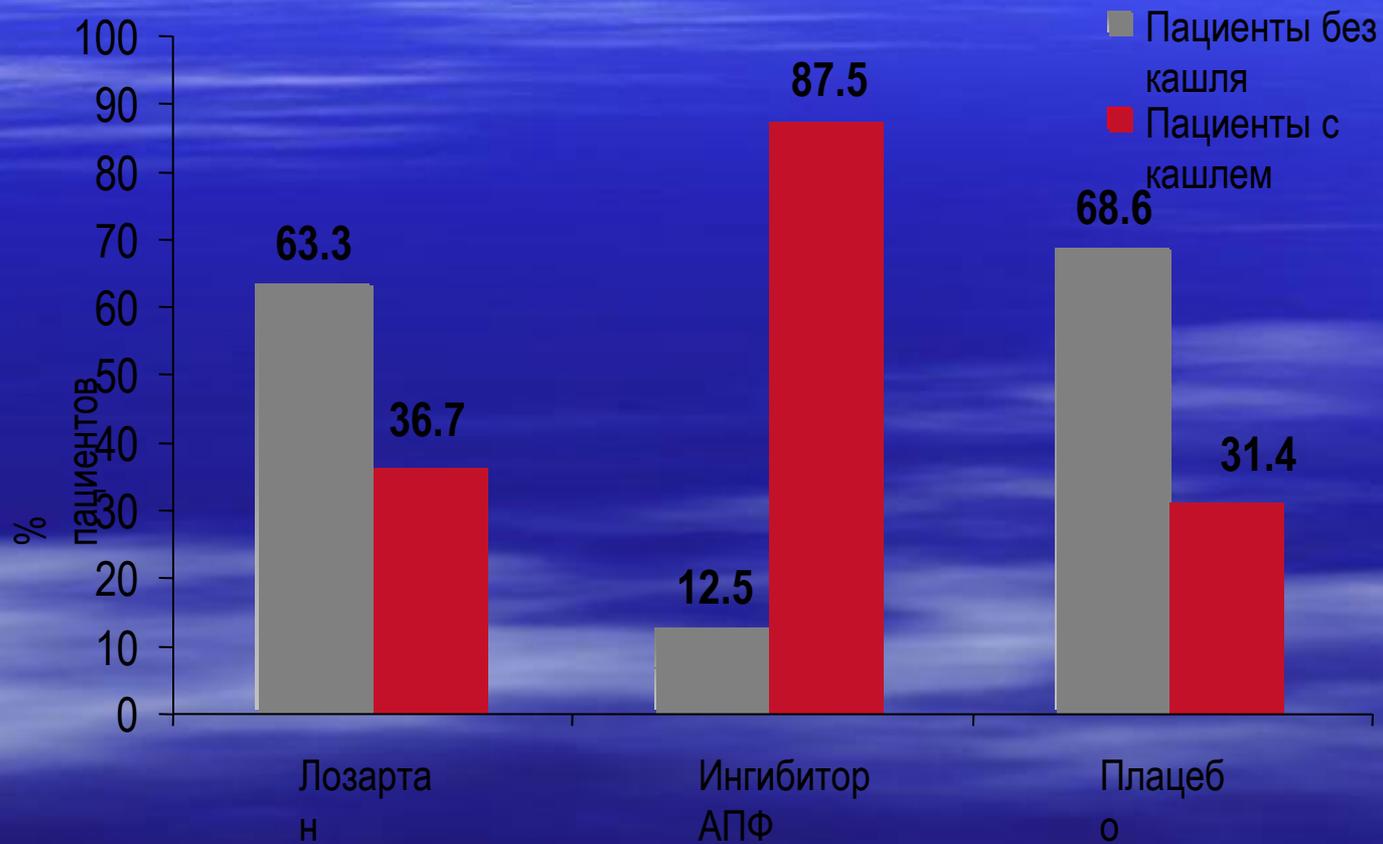
Пациенты получали ирбесартан 150–300 мг/сут (n = 111) или эналаприл 10–20 мг/сут (n = 116) Coca A et al. *Clinical Therapeutics* 2002;1:12–38.

# Ирбесартан vs. амлодипин

Апровель 150-300 эффективен  
не менее Амлодипина 5-10



# Частота развития кашля в сравнении с плацебо



# Лозартан – препарат выбора у пациентов с АГ, имеющих гипертрофию левого желудочка

**Цель исследования LIFE: сравнение влияния лозартана и атенолола на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов (n = 9193) с АГ и ГЛЖ.**

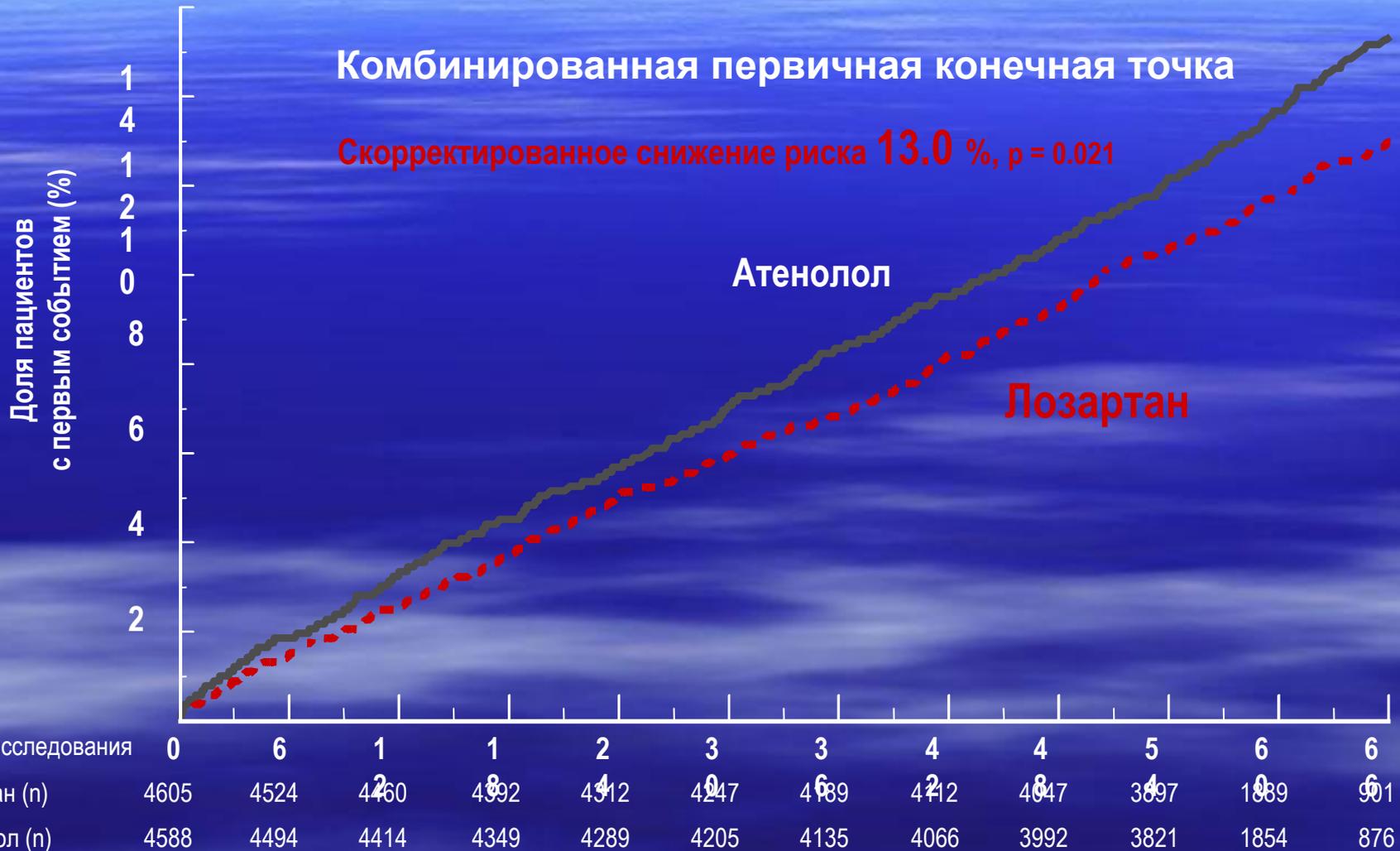
**Первичная конечная точка** (комбинированная): сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный инсульт

- ✓ Средняя суточная доза лозартана (n = 4605): **82 мг**
- Средняя суточная доза атенолола (n = 4605): **79 мг**
- Средний период наблюдения – **4,8 лет.**

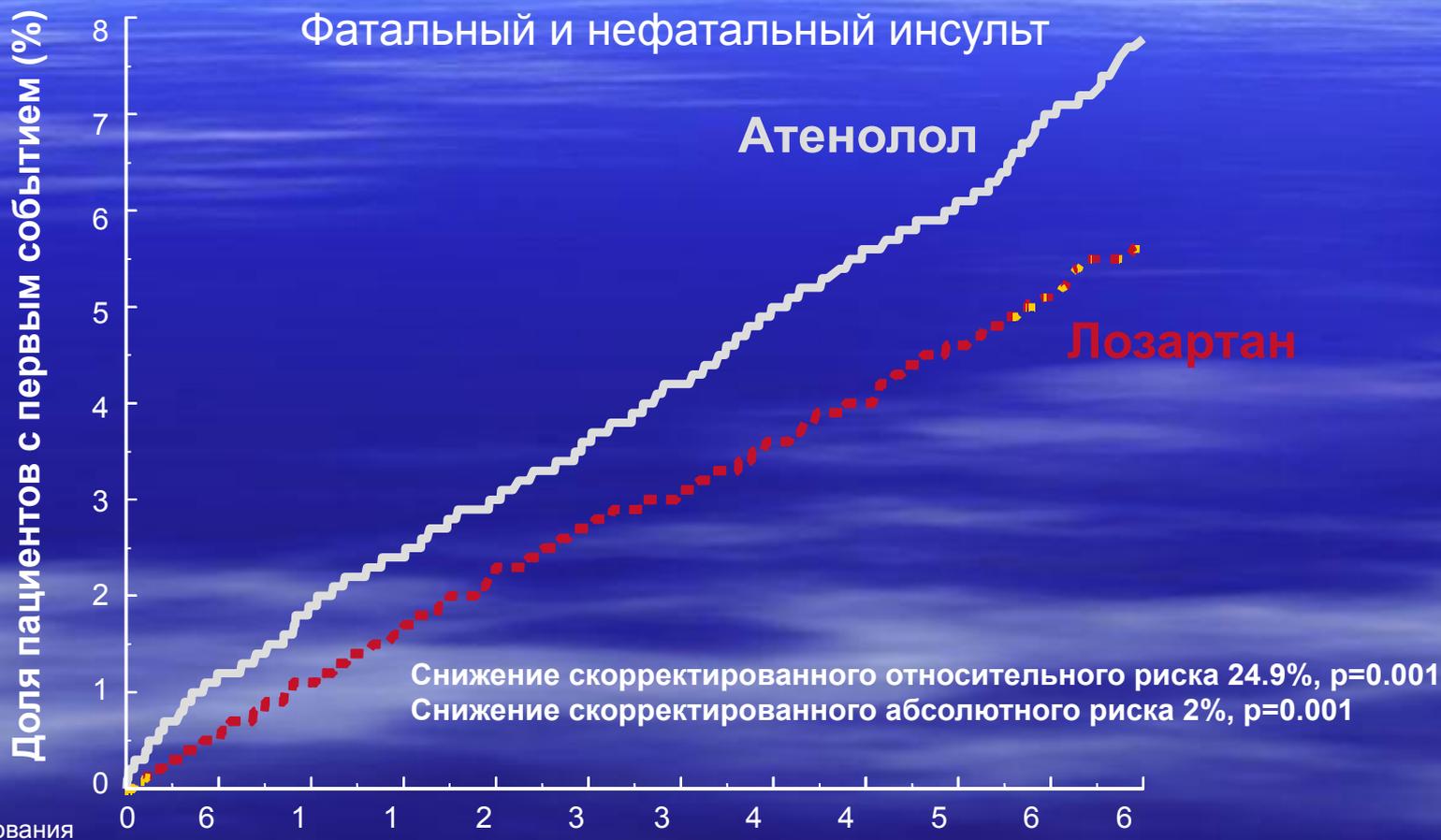
LIFE - Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

# Лозартан снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность на 13%



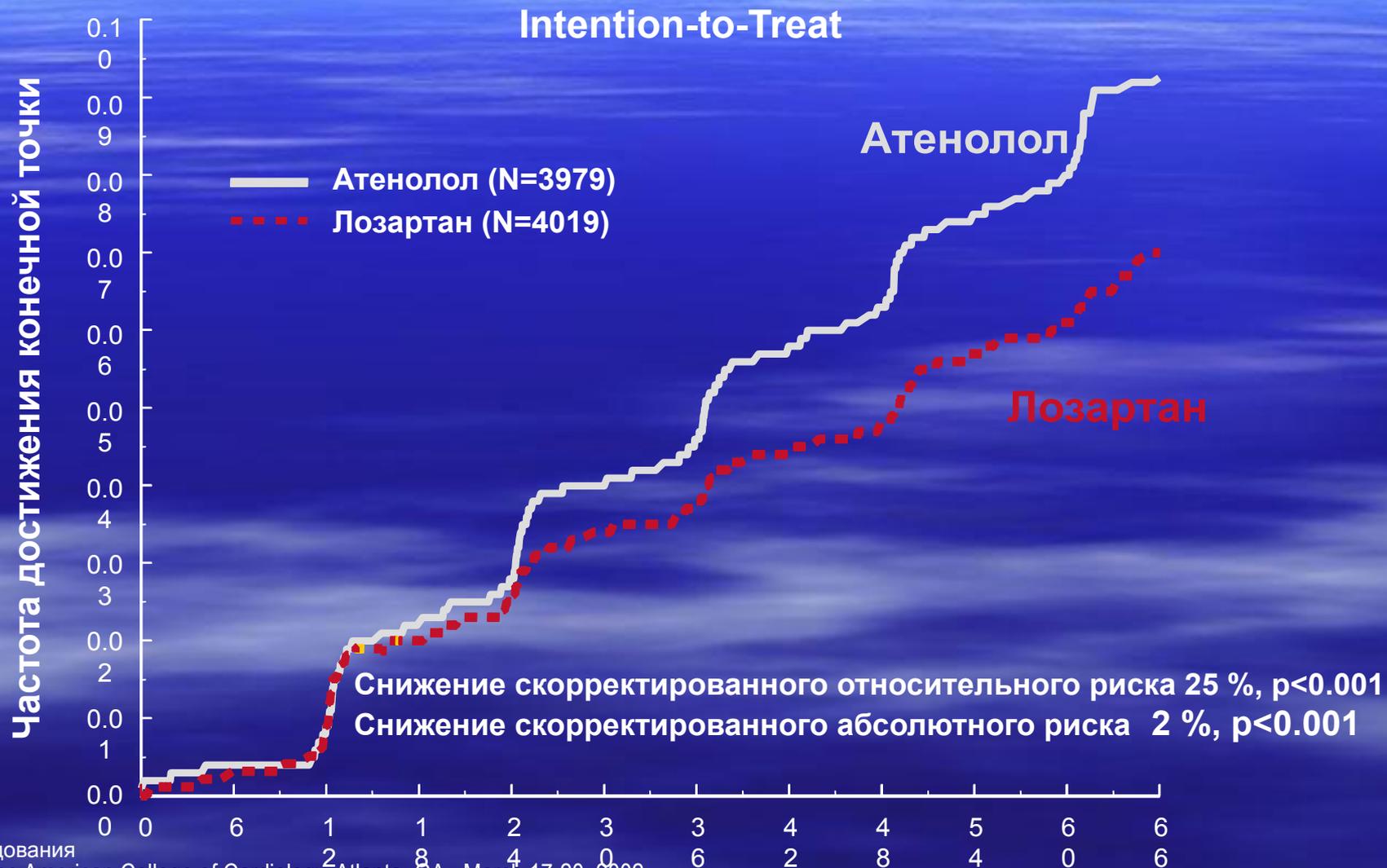
# Лозартан снижает риск развития инсульта на 25%



Число с риском

Месяц исследования	0	6	1	1	2	3	3	4	4	5	6	6
Лозартан	4605	4528	4469	4408	4332	4273	4224	4166	4117	4074	4028	925
Атенолол	4588	4490	4424	4372	4317	4245	4180	4119	4055	3894	1901	897

# Снижение риска развития сахарного диабета на 25 %



# Показания и противопоказания для назначения АРА II при АГ (ВНОК, 2004 г.)

## Показания

## Противопоказания

### Абсолютные

### Относительные

Диабетическая нефропатия при СД 2 типа  
Диабетическая МАУ  
Протеинурия  
ГЛЖ  
Кашель, вызванный ИАПФ

Беременность  
Гиперкалиемия  
Двусторонний стеноз почечных артерий

## Типы и последствия блокады бета-адренорецепторов

$\beta_1$	$\beta_2$
Сердце Почки (выработка ренина)	Гладкие мышцы бронхов Сосуды Печень Поджелудочная железа (обмен глюкозы)

### Последствия блокады

- ↓ сократимости миокарда
- ↓ сердечного выброса
- ↓ ЧСС
- ↓ атрио-вентрикулярной проводимости
- ↓ высвобождения ренина
- ↓ высвобождения свободных жирных кислот

- Бронхоконстрикция
- Вазоконстрикция
- ↓ глюкогонолиза с нарушением метаболизма глюкозы
- ↓ высвобождения инсулина поджелудочной железой
- ↑ сократимости миометрия
- ↓ тремора

# Бета-адреноблокаторы: механизмы эффектов

- ↓ ЧСС и сердечного выброса
  - ↓ Сократимости миокарда
  - ↓ Высвобождения ренина
  - ↓ Центрального симпатического тонуса,
  - ↓ Постсинаптических периферических бета-рецепторов
- ↑ Барорецепторной чувствительности

# Проблемы при применении традиционных бета-блокаторов:

- ✓ Окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно
- ✓ Обструктивный бронхит, бронхит курильщика
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Дислипидемии
- ✓ Сердечная недостаточность
- ✓ Беременность (тонус матки)
- ✓ Портальная гипертензия
- ✓ Импотенция
- ✓ Снижение мозгового кровотока у пожилых
- ✓ Снижение качества жизни (эффекты на Ц.Н.С.)

**Вывод: *предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-блокаторам***

# СЕЛЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ β-БЛОКАТОРОВ



# Небиволол:

одна молекула / 2 механизма действия:

Суперселективная

бета- адреноблокада ( $\beta_1/\beta_2 = 293$ )

+

- ✓ NO – зависимая вазодилатация
- ✓ ангиопротективный
- ✓ органопротективный эффекты

- 1/2-1 таблетка = 1 день лечения
- У пожилых больных и с почечной недостаточностью:  
Начальная доза - 1/2 табл. (2,5 мг) в день

**14 таблеток по 5 мг**

# Свойства *d*-небиволол

## Изомер *d*-небиволол:

- является наиболее селективным  $\beta_1$ -блокатором<sup>1</sup>
- обладает люситропным действием, улучшающим диастолическую податливость левого желудочка<sup>2</sup>
- ассоциируется с низким риском возникновения бронхоспазма, связанного с возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов<sup>3</sup>
- не вызывает  $\alpha$ -адренергическую блокаду<sup>4</sup>
- связан с низким риском развития брадикардии<sup>5</sup>
- сохраняет ударный объём левого желудочка<sup>2</sup>
- не обладает внутренней симпатомиметической активностью<sup>6</sup>
- обладает слабым отрицательным инотропным действием<sup>1</sup>

# Свойства L-небиволола

## Изомер L-небиволол:

- расслабляет гладкую мускулатуру сосудов<sup>1</sup>
- улучшает функцию эндотелия<sup>2</sup>
- обладает антиоксидатным действием<sup>3</sup>
- ингибирует агрегацию тромбоцитов<sup>4</sup>
- обладает противовоспалительным действием<sup>5</sup>
- оказывает антипролиферативное действие<sup>6</sup>
- снижает жесткость крупных артерий (7)

# Небилет: новые перспективы для больных с сочетанной патологией

- ✓ **Не нарушает метаболический профиль:**
  - толерантность к углеводам
  - чувствительность к инсулину
  - холестерин, липидный спектр крови
- ✓ **Не подавляет низкий сердечный выброс**
- ✓ **Не ухудшает:**
  - качество жизни (внимание, эректильную функцию)
  - мозговой кровоток
  - бронхиальную проходимость

# Комбинированная терапия: эффективность

## Комбинация небиволол + ГХТЗ:

- обладает дополнительным эффектом, снижающим артериальное давление
- улучшает гипотензивное действие и контроль за артериальным давлением
- является биоэквивалентной комбинацией, как при фиксированных, так и при индивидуально подобранных сочетаниях
- сохраняет благоприятные фармакологические свойства небиволола

# Комбинированная терапия: эффективность

## Комбинация небиволол + ГХТЗ:

- обладает дополнительным эффектом, снижающим артериальное давление
- улучшает гипотензивное действие и контроль за артериальным давлением
- является биоэквивалентной комбинацией, как при фиксированных, так и при индивидуально подобранных сочетаниях
- сохраняет благоприятные фармакологические свойства небиволола

# Российские Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ



## Комбинированная терапия

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК; дигидропиридиновый АК +  $\beta$ -АБ; АК + диуретик;  $\beta$ -АБ + диуретик;  $\beta$ -АБ +  $\alpha$ -АБ. При выборе комбинации  $\beta$ -АБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут. или индапамидом ретард, и избегать назначения этой комбинации больным с МС и СД. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов.

# ЛОДОЗ

Бисопролол 2,5/5/10 мг +  
ГХТ 6,25 мг



# Показания и противопоказания для назначения бета-адреноблокаторов при АГ (ВНОК, 2004 г.)

Показания	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Стенокардия После ИМ ХСН (начиная с низких доз) Беременность Тахиаритмии	АВ блокада II-III ст. ХСН	Атеросклероз периферических артерий НТГ ХОБЛ*** Бронхиальная астма Спортсмены и физически активные лица

## Побочные эффекты бета-адреноблокаторов

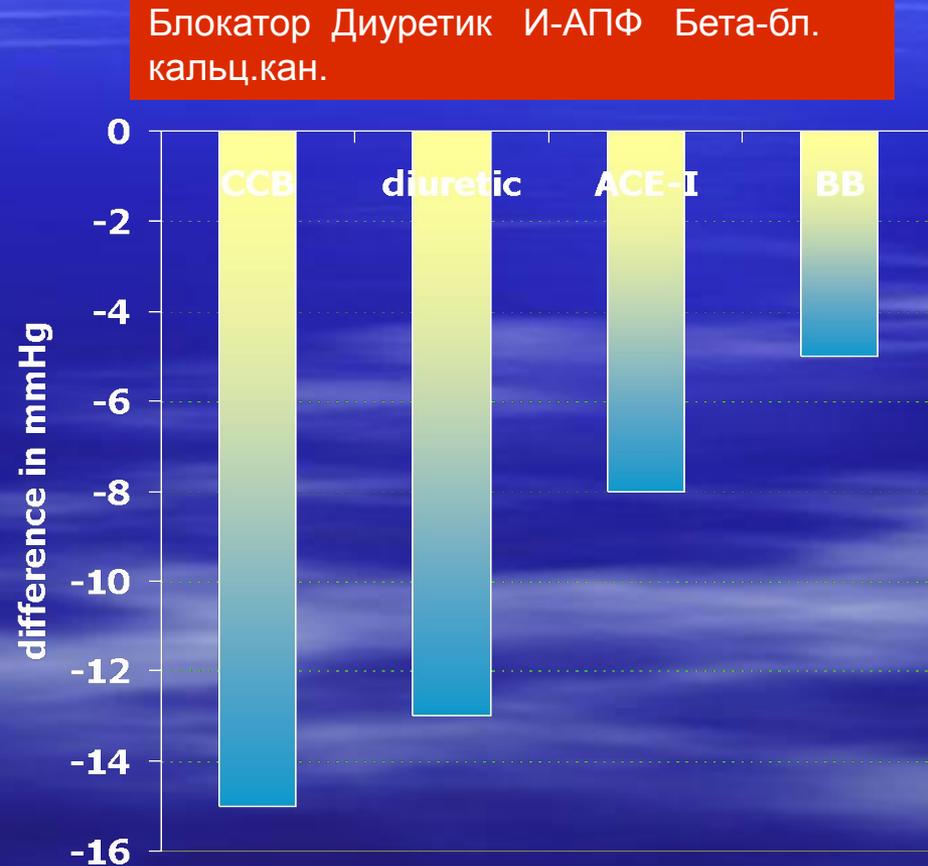
- Синусовая брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада
- Систолическая дисфункция
- Усиление бронхиальной обструкции
- Мышечная слабость, особенно при ФН
- Артериальная гипотензия
- Констрикция периферических артерий (с-м Рейно)
- Угнетение глюкогонолиза, гипергликемия
- Гипогликемия у больных СД, получающих С/А
- Метаболические эффекты: повышение массы тела, триглицеридов, ХС

## Побочные эффекты бета-адреноблокаторов (2)

- Увеличение базальной секреции и обострения язвенной болезни
- Проникновение через гемато-энцефалический барьер – депрессии
- Снижение почечного кровотока
- Снижение либидо, эректильная дисфункция
- Проникновение через маточно-плацентарный барьер – урежение ЧСС у плода, гипотрофия
- Повышение тонуса матки – угроза выкидыша

# Антагонисты кальция – самые мощные гипотензивные средства

- В австралийском исследовании проверили, препараты какого класса наиболее эффективно снижают систолическое АД
- Наиболее эффективными в снижении систолического АД оказались антагонисты кальция



# Классификация антагонистов кальция

Группа	Первое поколение	Второе поколение Новые активные вещества и/или новые формы		Третье поколение
Дигидропиридины (артерии>сердце)	Нифедипин Никардипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Бенидипин Исрадипин Манидипин Нивалдипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензотизепины (артерии=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламины (артерии<сердце)	Верапамил	Верапамил SR Галлопамил		

ER – с длительным высвобождением активного вещества, GITS – ЖКТ-терапевтическая система, SR-замедленного высвобождения

## Фармакодинамика АК

Механизм действия реализуется через

- Потенциал-зависимые каналы (типы L, T, N, P)
- Рецептор-зависимые каналы
- Разные группы действуют на разные рецепторы
- Чем выше уровень АД, тем выраженнее его снижение
- Максимальное  $\downarrow$  АД при низко-рениновой, объемзависимой АГ
- Антигипертензивный эффект усиливается при сочетании со всеми препаратами

## Селективность воздействия и тканевая специфичность АК

ПРЕПАРАТ	МИОКАРД	СОСУДЫ	ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА	СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ
ВЕРАПАМИЛ	+	+	+	-
ДИЛТИАЗЕМ	+	+	+	-
НИФЕДИПИН	+	++	+	-
АМЛОДИПИН	+	+++	-	-
ФЕЛОДИПИН	+	++++	-	-
ИСРАДИПИН	+	+++	-	-

## Побочные эффекты антагонистов кальция

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ	ВЕРАПАМИЛ	ДИЛТИАЗЕМ	НИФЕДИПИН
• ГИПОТОНΙΑ	+	+	+
• ГИПЕРЕМΙΑ	++	+	+++
• ГОЛОВНАЯ БОЛЬ	+	+	++
• ОТЕКИ	+	+	+
• СЕРДЦЕБИЕНИЕ, БОЛИ В ГРУДИ	+	+	+
• НАРУШЕНИЕ ПРОВОДИМОСТИ	++	+	-
• СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	+	+	-
• БРАДИКАРДИЯ	++	+	-
• ТОШНОТА	+	+	-
• ЗАПОРЫ	+	+	+
• ДИАРЕЯ	-	-	+

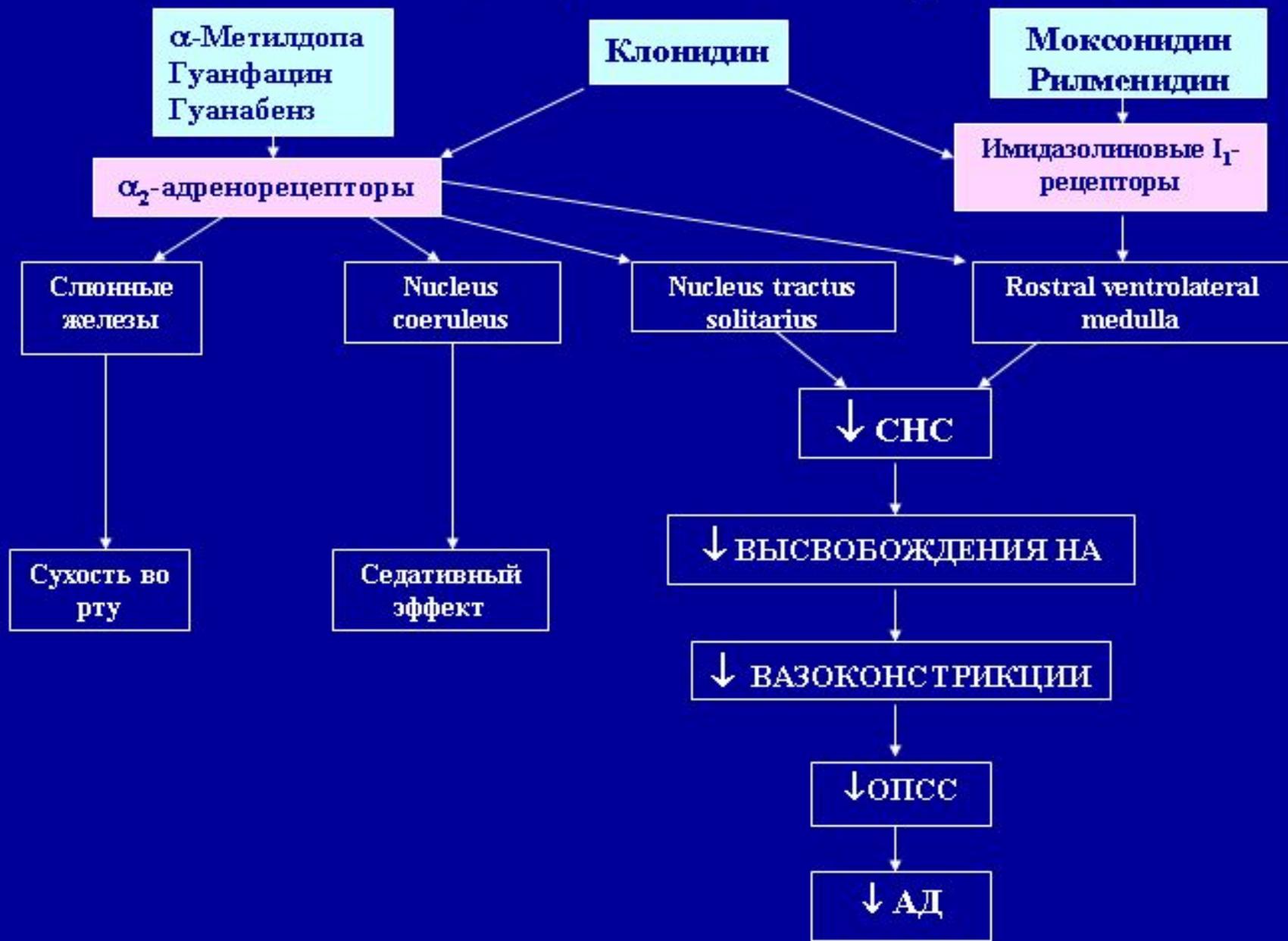
# Антагонисты кальция: клинически значимые взаимодействия

УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ	ОСЛАБЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ	ВЛИЯНИЕ НА ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ
<p>ГРЕЙФРУТОВЫЙ СОК ЦИМЕТИДИН, РАНИТИДИН (АК МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕСЯ В ПЕЧЕНИ)</p>	<p>ПРЕПАРАТЫ, ИНДУЦИРУЮЩИЕ ПЕЧЕНОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ (РИФАМПИЦИН, ФЕНОБАРБИТАЛ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ДИЛТИАЗЕМ И ВЕРАПАМИЛ ПОВЫШАЮТ УРОВЕНЬ ЦИКЛОСПОРИНА</li> <li>• НЕДИГИДРОПИРИДИНЫ ПОВЫШАЮТ УРОВЕНЬ ПРЕПАРАТОВ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХСЯ С УЧАСТИЕМ ТЕХ ЖЕ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ ПЕЧЕНИ (ДИГОКСИН, ХИНИДИН, СУЛЬФАНИЛАМИДЫ, ТЕОФИЛЛИН)</li> <li>• ВЕРАПАМИЛ - СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ЛИТИЯ</li> </ul>

# Показания и противопоказания для назначения антагонистов кальция при АГ (ВНОК, 2004 г.)

	Показания	Противопоказания	
		Абсолютные	Относительные
<b>Дигидропиридиновые антагонисты кальция</b>	<b>ИСАГ АГ у пожилых Стенокардия Атеросклероз сонных артерий беременность</b>		<b>Тахиаритмии ХСН</b>
<b>Недигидропиридиновые антагонисты кальция</b>	<b>Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Суправентрикулярная тахикардия</b>	<b>АВ блокада II-III ст. ХСН</b>	

# Механизм действия центрально действующих препаратов



# Основные последствия стимуляции I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов

Локализация I<sub>1</sub>-  
имидазолиновых рецепторов

Эффекты стимуляции

Продолговатый мозг

Снижение тонуса СНС  
Повышение тонуса блуждающего нерва

Почки

Уменьшение реабсорбции натрия и воды  
в проксимальных канальцах

Надпочечники

Уменьшение высвобождения  
катехоламинов из хромафинных клеток

Поджелудочная железа

Уменьшение секреции инсулина ответ  
на стимуляцию глюкозой

Адиipoциты

Усиление липолиза

Каротидный клубочек

Усиление баро- и хеморефлекторной  
функции (реакции на снижение АД и  
гипоксию)

# Показания и противопоказания для назначения агонистов I1-имидазолиновых рецепторов при АГ (ВНОК, 2004 г.)

## Показания

Метаболический синдром  
Сахарный диабет

## Противопоказания

### Абсолютные

### Относительные

Тяжелая ХСН  
АВ блокада II-III ст.

# Спасибо за внимание!



ГЕДЕОН РИХТЕР



# Комбинированная гипотензивная терапия

## Эффективные комбинации

- ✓ Диуретик + бета-адреноблокатор
- ✓ Диуретик + ИАПФ
- ✓ Бета-адреноблокатор + дигидропириidinный АК
- ✓ Ингибитор АПФ + АК
- ✓ Бета-адреноблокатор + альфа-1-блокатор
- ✓ Антагонист кальция + диуретик
- ✓ Бета-адреноблокатор + ингибитор АПФ

## Нерациональные комбинации

- ✓ Бета-адреноблокатор + верапамил или дилтиазем
- ✓ Антагонист кальция + альфа-1-блокатор

## Компенсаторные механизмы повышения АД и возможности их блокады

Препарат А	Возможные последствия применения препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация симпатической нервной системы, сердцебиение	Бета-адреноблокатор
Дигидропиридиновые АК	Периферические отеки	ИАПФ
Диуретик	Гипокалиемия, гипомагниемия, инсулинорезистентность (?), активация PАС и /или СНС	ИАПФ Антагонисты рецепторов ангиотензина II
Андренергические препараты	Задержка жидкости, отеки, псевдорезистентность	Диуретик
Диуретик	Дислипидемия	Альфа-блокатор
Бета-блокатор	Задержка натрия, возможное снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
Альфа-блокатор	Вазодилатация, гипотония первой дозы, постуральная гипотония	Бета-адреноблокатор

## Уменьшение выраженности побочных эффектов при комбинированной гипотензивной терапии

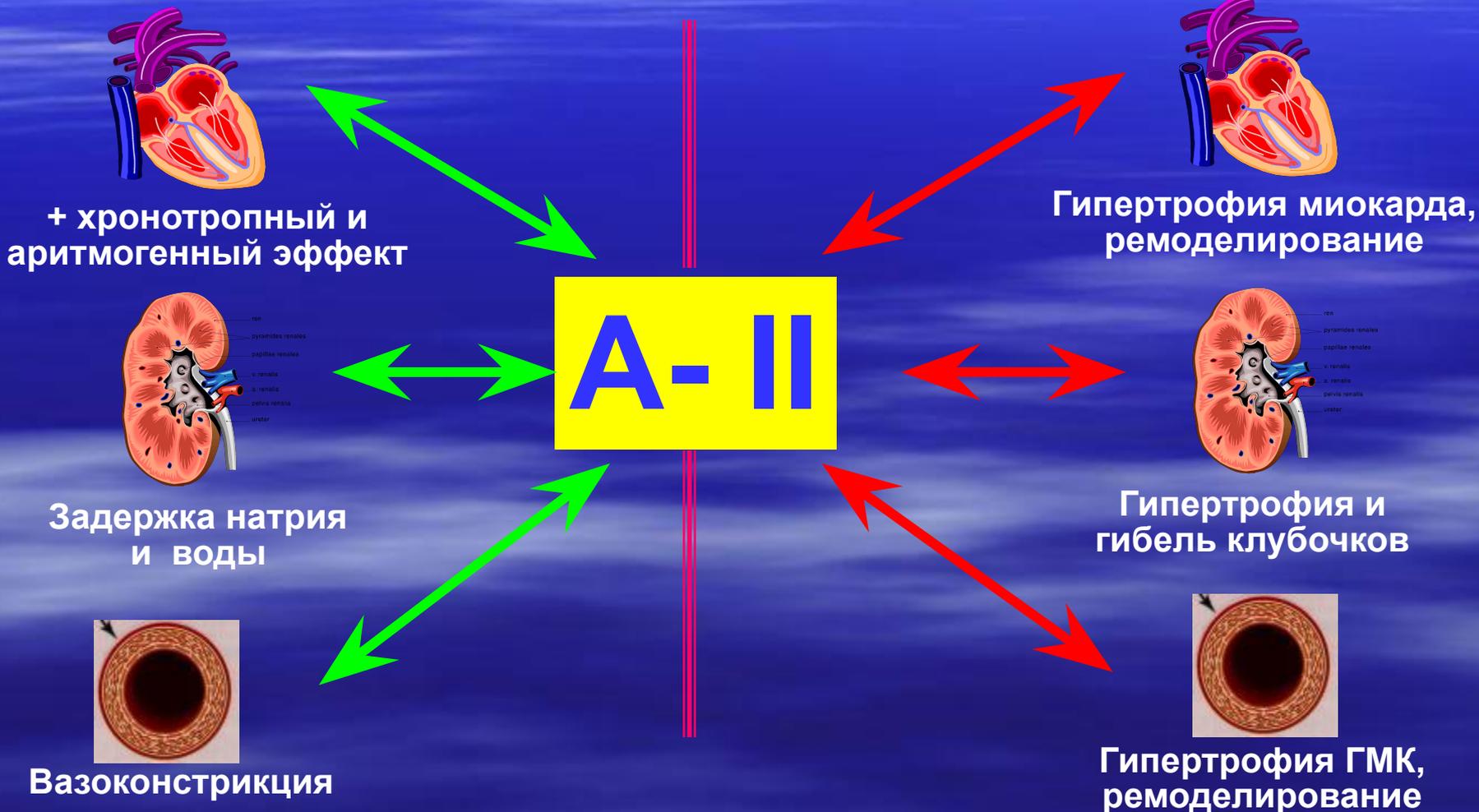
Препарат А	Препарат Б	Препарат Б уменьшает
Дигидропиридиновые АК	Бета-адреноблокаторы	Сердцебиение
Дигидропиридиновые АК	ИАПФ	Периферические отеки
Диуретики	ИАПФ	Гипокалиемия Инсулинорезистентность

# Неотложная антигипертензивная терапия в острейшей фазе инсульта (1-7-й день)

# Роль циркулирующей и тканевой РААС при ХСН

**Плазменная РААС  
(кратковременные эффекты)**

**Тканевая РААС  
(долговременные эффекты)**



## Бета-адреноблокаторы: механизмы эффектов

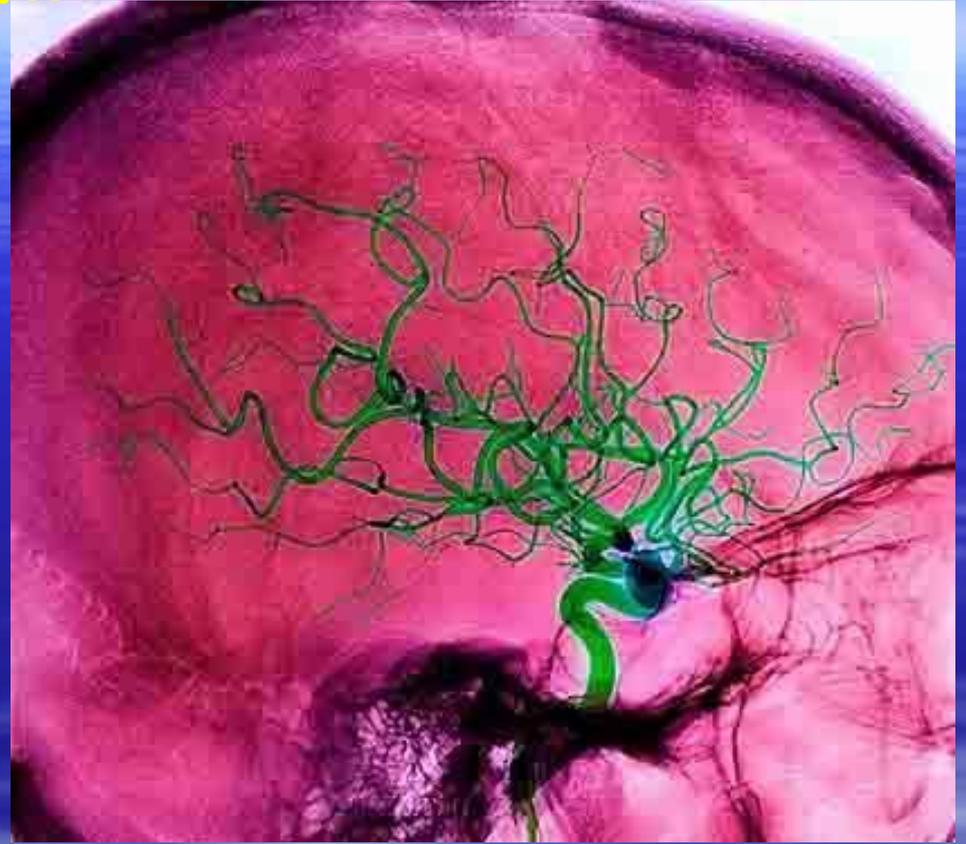
- ↓ ЧСС и сердечного выброса
- ↓ Сократимости миокарда
- ↓ Высвобождения ренина
- Центральное ↓ симпатического тонуса
- ↓ Постсинаптических периферических бета-адренорецепторов
- Конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание
- ↑ Уровня простагландинов в сосудах
- ↑ Барорецепторной чувствительности

# Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2007: стратификация риска

Факторы риска	Поражение органов мишеней
<ul style="list-style-type: none"> <li>• величина пульсового АД (у пожилых)</li> <li>• возраст (мужчины &gt; 55 лет; женщины &gt; 65 лет)</li> <li>• курение</li> <li>• дислипидемия: ОХС &gt; 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛНП &gt; 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛВП &lt; 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и &lt; 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ &gt; 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)</li> <li>• глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)</li> <li>• НТГ</li> <li>• семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин &lt; 55 лет; у женщин &lt; 65 лет)</li> <li>• АО (ОТ &gt; 102 см для мужчин и &gt; 88 см для женщин) при отсутствии МС *</li> </ul>	<p>ГЛЖ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ: признак Соколова-Лайона &gt; 38 мм; Корнельское произведение &gt; 2440 мм х мс</li> <li>• ЭхоКГ: ИММЛЖ <math>\geq 125</math> г/м<sup>2</sup> для мужчин и <math>\geq 110</math> г/м<sup>2</sup> для женщин</li> </ul> <p>Сосуды</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗ признаки утолщения стенки артерии (ТИМ &gt; 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов</li> <li>• скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии &gt; 12 м/с</li> <li>• лодыжечно/плечевой индекс &lt; 0,9</li> </ul> <p>Почки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• небольшое повышение сывороточного креатинина: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) для мужчин или 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) для женщин</li> <li>• низкая СКФ &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD формула) или низкий клиренс креатинина &lt; 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта)</li> <li>• МАУ 30-300 мг/сут;</li> <li>• отношение альбумин/креатинин в моче <math>\geq 22</math> мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и <math>\geq 31</math> мг/г (3,5 мг/ммоль) для</li> </ul>

# Последствия резкой гипотонии, чрезмерного повышения АД

Инфаркт



Инсульт

# Тактика начала антигипертензивной терапии



## Комбинированные антигипертензивные препараты (2)

- Нолипрел би- форте: периндоприл А 10 мг+ индапамид 2,5 мг
- Ко-эксфорж: амлодипин (6,94 мг или 13,87 мг)+вальсартан 160 мг+ ГХТ-12,5 мг
- Кадуэт: амлодипин 5 мг + зокор 10 мг ,
- Амлодипин 10 мг+ зокор 10 мг

# Побочные эффекты бета-адреноблокаторов

- Сердце: депрессия миокарда, брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада
- Проникновение через ГЭБ - центральные эффекты
- Проникновение через плаценту: возможны преждевременные роды
- ЖКТ: тошнота, диарея, запоры, вздутие живота,
- Ишемический колит
- Усиление бронхоспазма
- Констрикция периферических сосудов
- Угнетение глюकोгенолиза
- Синдром отмены <
- Многочисленные значимые взаимодействия с препаратами
- Гипергликемия
- Гипогликемия : при диабете, после анестезии, при диализе, после интенсивной нагрузки
- Гипертриглицеридемия
- Гиперурикемия
- Гиперкалиемия
- Мышечная слабость, особенно при нагрузке
- Импотенция и снижение либидо
- Парадоксальная гипертензия при избытке катехоламинов (при феохромоцитоме, гипогликемии, синдроме отмены клонидина)
- Снижение почечного кровотока и плазмотока, гломерулярной фильтрации