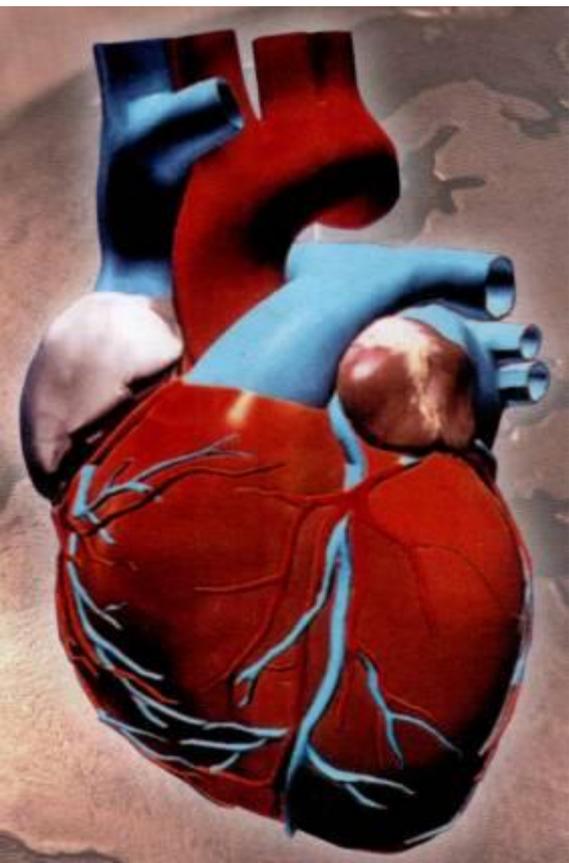


# КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАБОТА НАД ОШИБКАМИ



Пырочкин В.М.

*Гродно 2013г.*

# Что важно в лечении АГ?

- Только снижение и контроль АД?
- Все ли гипотензивные препараты одинаковы?
- Тканевые эффекты гипотензивных ЛС?
- Снижение АД и органопротекция?
- Взаимодействие ЛС?
- Метаболизм ЛС?

# Как выбирать антигипертензивные средства ?

Помимо снижения АД стратегия антигипертензивной терапии должна учитывать также:

- **Субклиническое поражение органов-мишеней**
  - например, гипертрофию миокарда левого желудочка, микроальбуминурию
- **Клинические проявления**
  - например, перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, сердечную недостаточность
- **Состояния**
  - например, метаболический синдром и/или сахарный диабет

Рекомендации поднимают вопрос о том, что часть полезного эффекта от лечения связана со специфическими эффектами лекарственного средства

В медицинской практике лечение по снижению АД часто откладывается пока не начнется поражение органов, когда полная обратимость уже не достижима. Более широкое использование оценки субклинического поражения органов может помочь принять своевременное решение о начале лечения, способствуя его успеху

Дополнения к рекомендациям ЕОАГ/ЕОК, 2009

**ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ  
ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ  
СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И  
КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

**Субклиническое поражение органов**

**ГЛЖ**

**ИАПФ, АК, БРА**

**Асимптомный  
атеросклероз**

**АК, ИАПФ**

**МАУ**

**ИАПФ, БРА**

**Почечная дисфункция**

**ИАПФ, БРА**

# ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

## Состояния:

ИСАГ (у пожилых)	Диуретики, АК
МС	ИАПФ, БРА, АК
СД	ИАПФ, БРА
Беременность	АК, ББ, метилдопа
Черная раса	Диуретики, АК

**НАЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ  
СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ  
ОРГАНОВ И КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

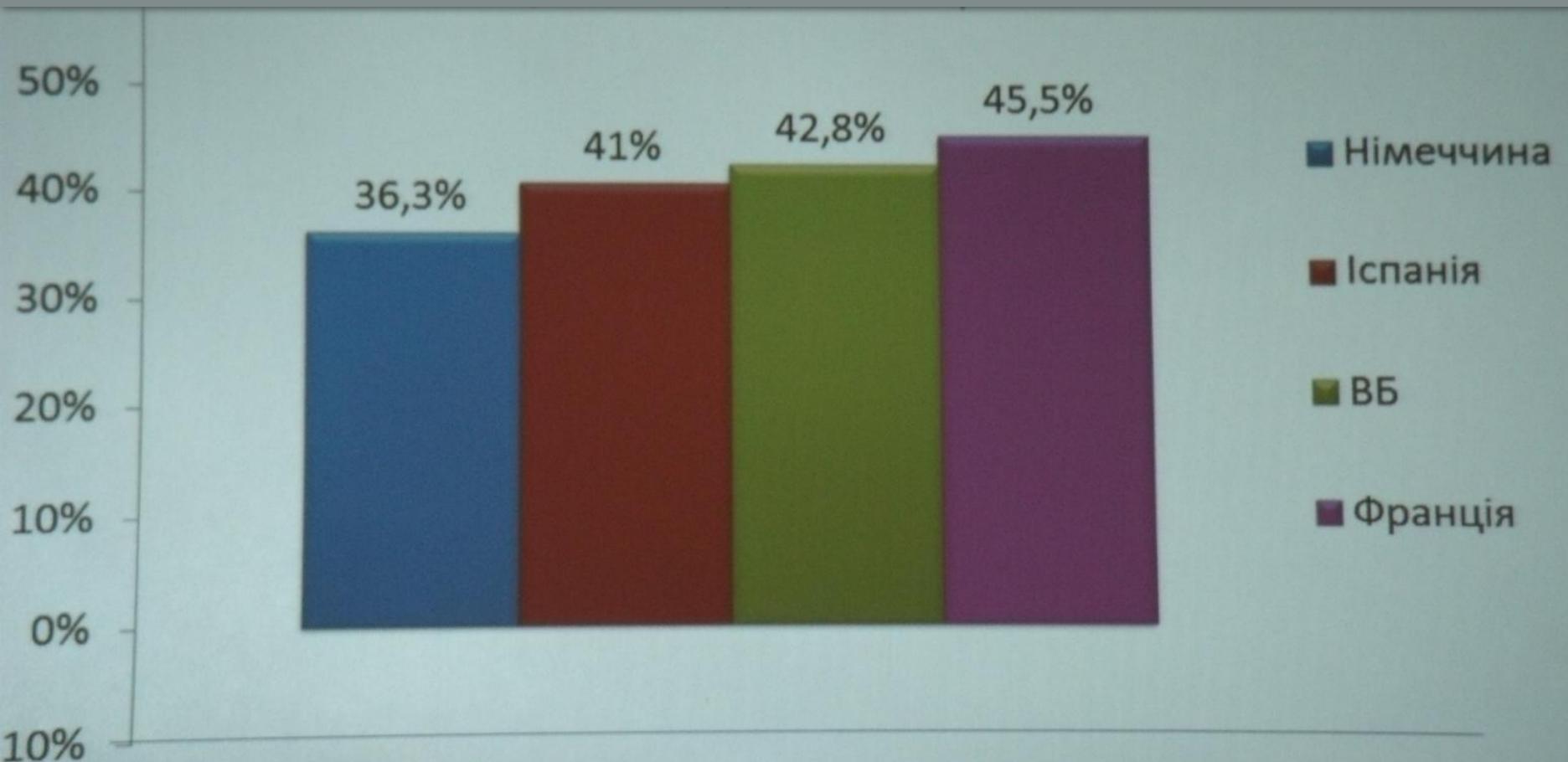
**Клинические события**

<b>Перенесенный инсульт</b>	<b>Все классы гипотензивных препаратов</b>
<b>Перенесенный ИМ</b>	<b>ББ, ИАПФ, БРА</b>
<b>Стенокардия</b>	<b>ББ, АК</b>
<b>СН</b>	<b>Диуретики, ББ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона</b>
<b>Фибрилляция предсердий: пароксизмальная постоянная</b>	<b>БРА, ИАПФ ББ, недигидропиридиновые АК</b>
<b>Почечная недостаточность /протеинурия</b>	<b>ИАПФ, БРА, петлевые диуретики</b>
<b>Заболевания периферических сосудов</b>	<b>АК</b>

**А ЧТО ПОКАЗЫВАЕТ  
РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ  
ПРАКТИКА ?**

# Исследование EVRIKA

Достижение целевого уровня АД в клинической практике  
в разных странах  
Европы

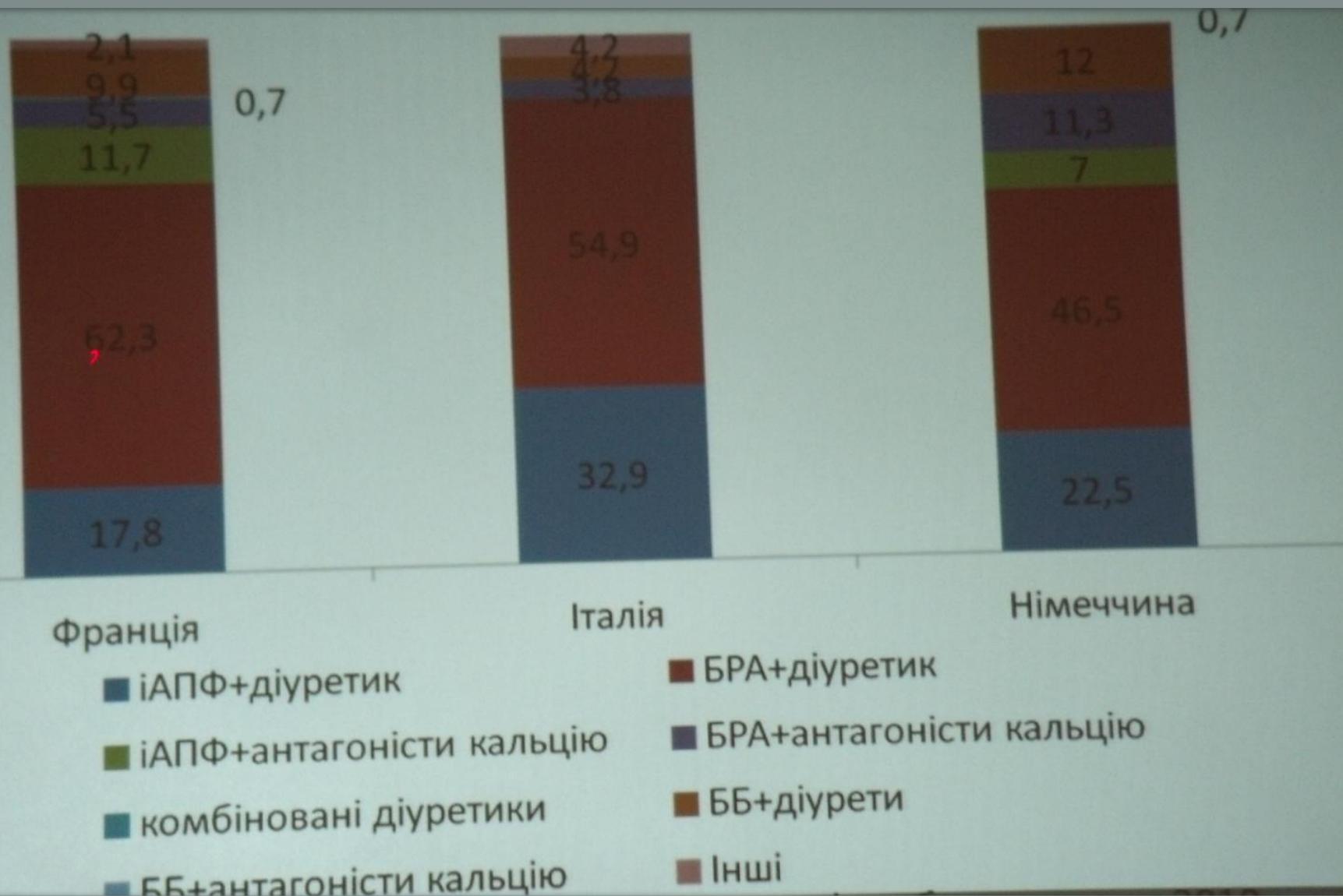


# Соотношение приема иАПФ и блокаторов АРА в отдельных странах Европы в 2010 году

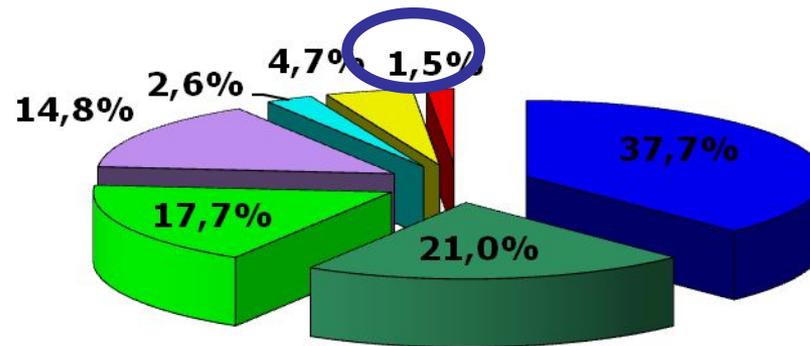
На 100 назначений



# Частота использования фиксированных комбинаций в % в некоторых странах Европы



## **Структура применения антигипертензивных лекарственных средств (по данным анализа амбулаторных карт пациентов с АГ)**



■ ИАПФ

■ БАБ

■ Диуретики

■ АК

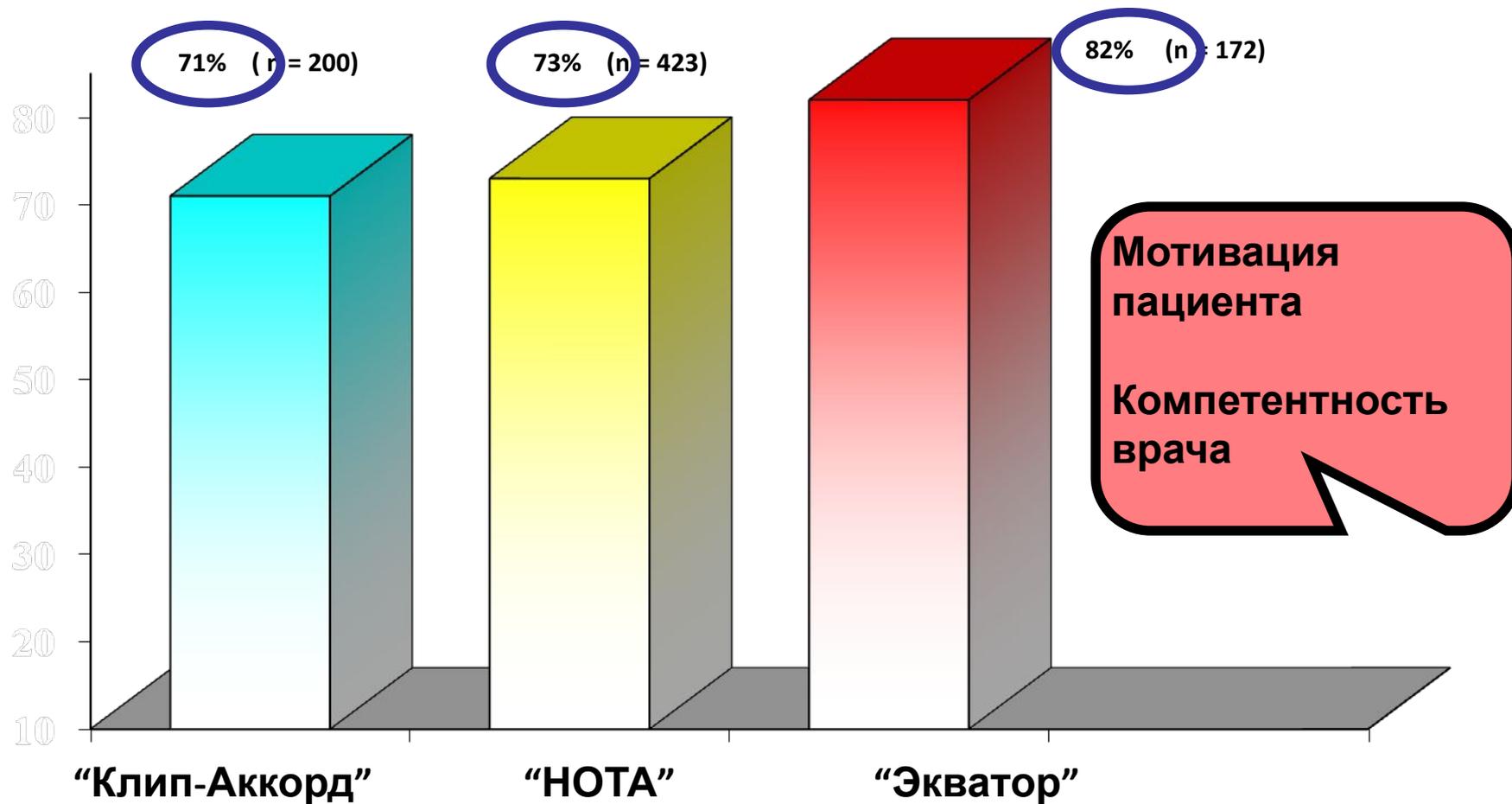
■ Ср.центр.действия

■ Комб.пр-ты

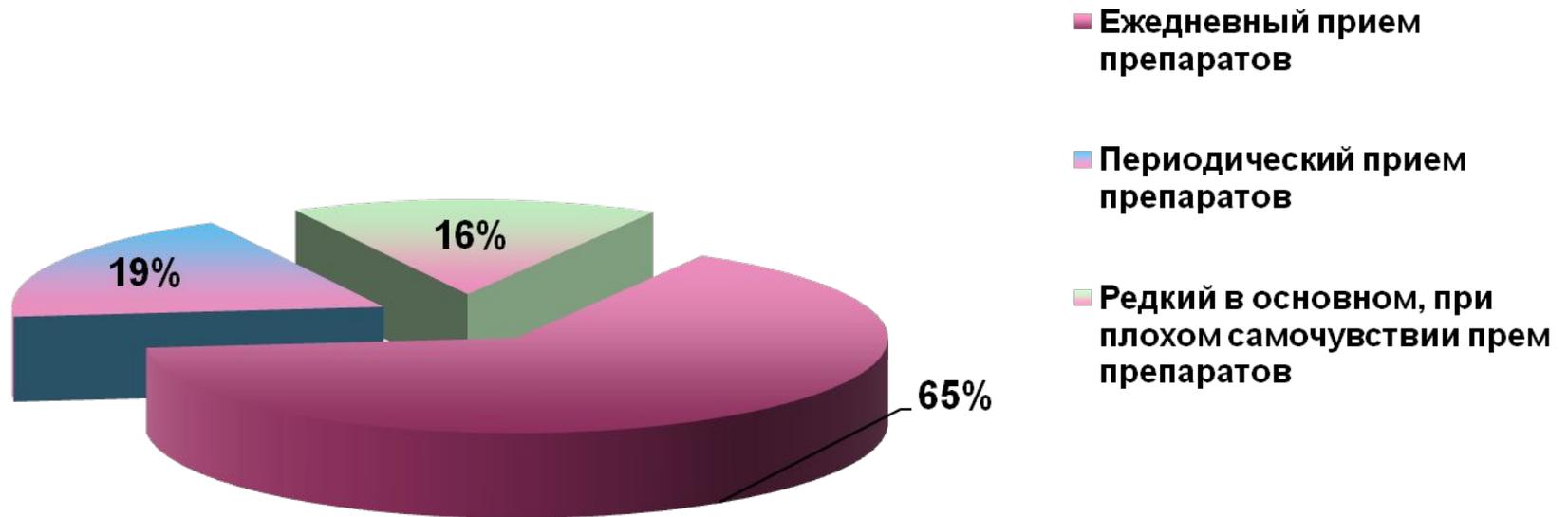
■ АРА

# Достижение целевого уровня АД многоцентровых исследованиях, проведенных в Республике Беларусь

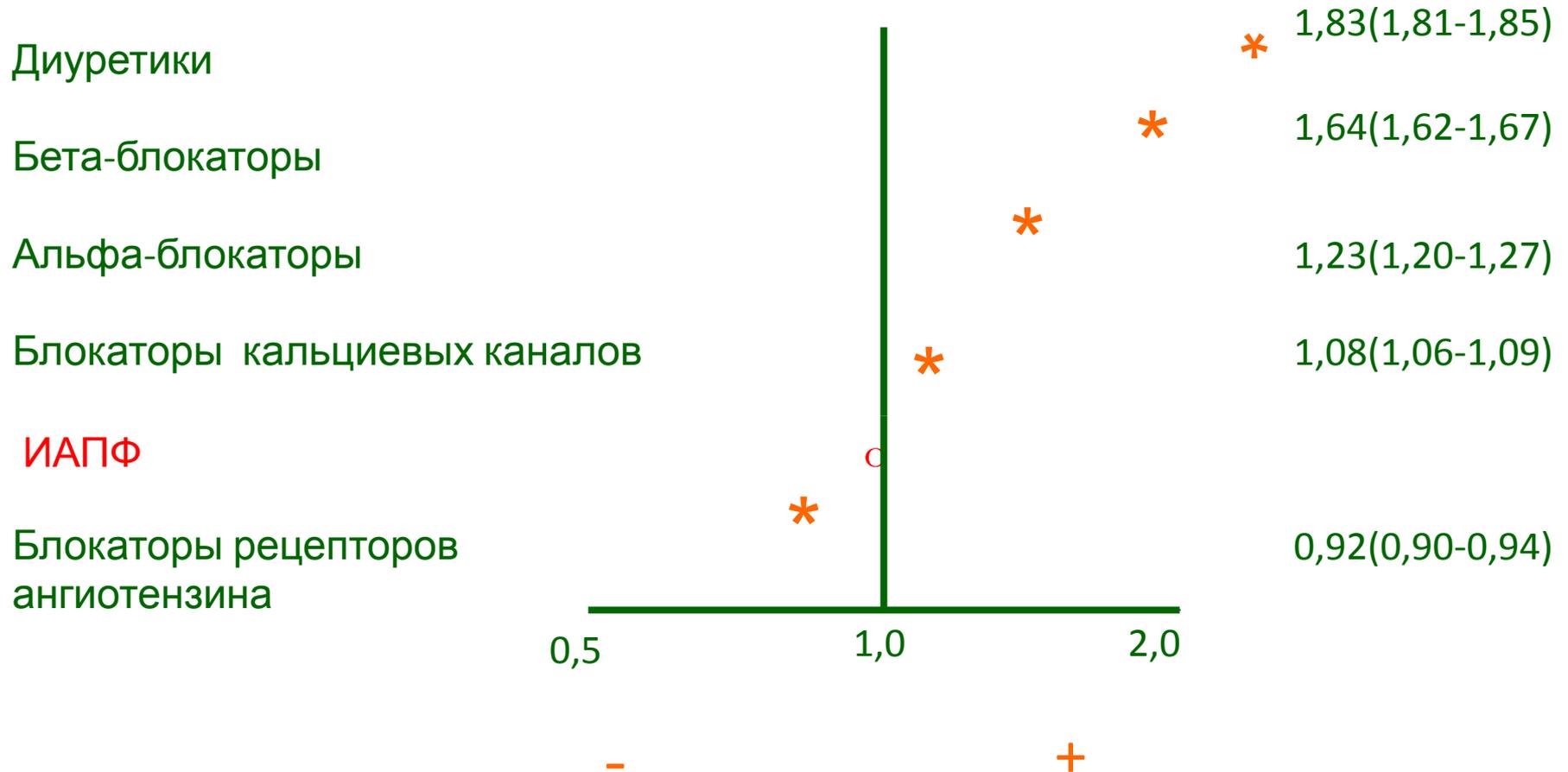
в



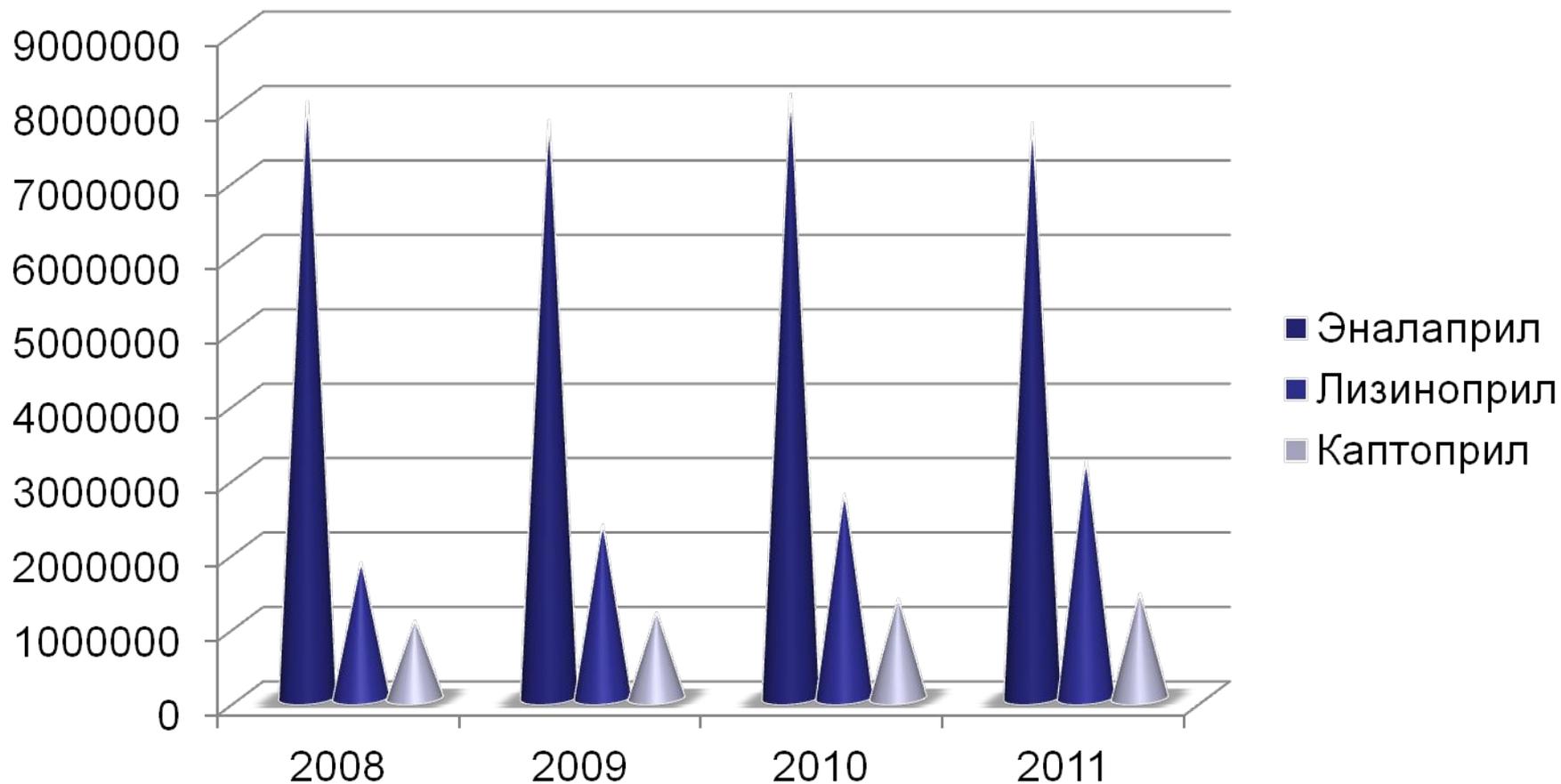
# Антигипертензивное лечение по данным проведенного анкетирования больных (n = 1035)



# Отказ от антигипертензивной монотерапии в течение года наблюдения (n= 445,356)



# ИАПФ – лидеры продаж в РБ (Фармэксперт в РБ)



# Рейтинг и АПФ по МНН (Фармэксперт в РБ)

		YTD/2012/MTN09/QRT3		YTD/2011/MTN09/QRT3	
		Сумма Упаковок	Доля Упаковок (%)	Сумма Упаковок	Доля Упаковок (%)
1	ЭНАЛАПРИЛ	5 273 304	-5,0	6 070 378	61,11
2	ЛИЗИНОПРИЛ	2 563 452	+3,58	2 354 484	23,70
3	КАПТОПРИЛ	1 115 937		1 116 829	11,24
4	РАМИПРИЛ	289 101		239 242	2,41
5	ПЕРИНДОПРИЛ	122 716		104 689	1,05
6	ФОЗИНОПРИЛ	27 332		39 683	0,40
7	КВИНАПРИЛ	6 656		8 513	0,09
	ИТОГО	9 398 499		9 933 816	

Наименьшие дозы, которые обеспечивают снижение АД, близкое к максимальному

лизиноприл – 10 мг,

рамиприл – 5 мг,

эналаприл – 20 мг.

Для некоторых иАПФ степень снижения АД может возрастать при увеличении дозы (дозозависимый эффект). Например, для лизиноприла с 10 до 80 мг. **Для других иАПФ при увеличении дозы не наблюдается существенного снижения АД, как, например, для рамиприла с 5 до 10 мг или спираприла с 6 до 12 мг.**

# Лизиноприл позволяет достичь целевого АД у большего числа пациентов АГ 1-2 ст.



Визир В.А. с соавт., Артериальная гипертензия, 3(5)2009, оригинальные исследования

# 1- 3 кварталы 2012 года

Увеличилась продажа каптоприла

1 квартал – 399608 ед.

2 квартал – 455775 ед.

О чем это говорит?

Какой можно сделать вывод?

# Опрос: по каким параметрам выбирается конкретный ИАПФ?

- Опрос терапевтов— всего 146
- 2 – фармакокинетика
- 27 – возраст пациента
- 34 – сопутствующие заболевания (патология почек)
- 82 – без ответа



# Схема соотношения между фармакокинетическими и фармакодинамическими аспектами действия лекарственных веществ

## Фармакокинетика

- Режим дозирования

## Концентрация

- В плазме крови

## Фармакодинамика

- Терапевтические и др. эффекты

## В месте действия

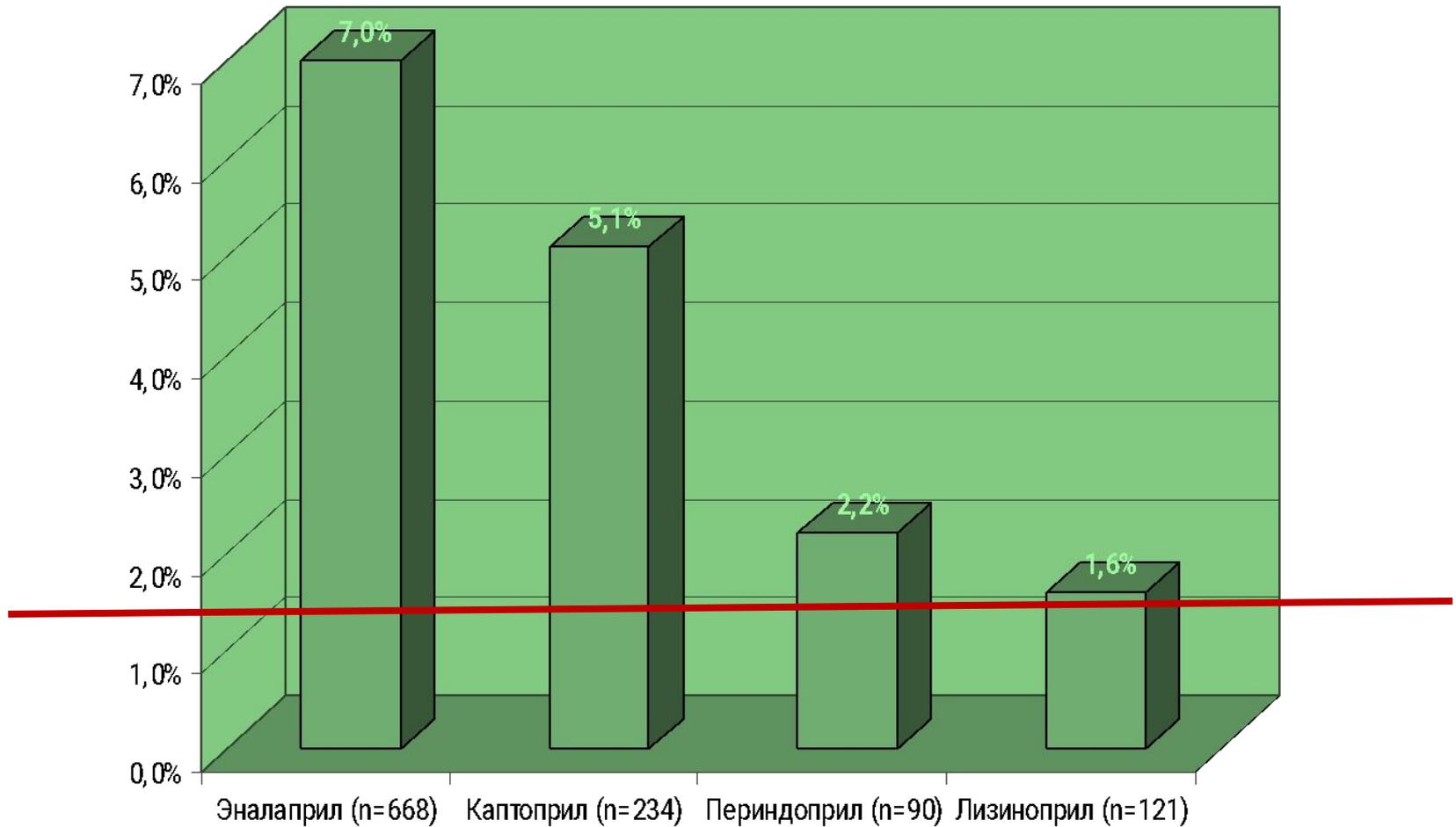
Диссоциативный период полувыведения:

Лизиноприл - 105 минут

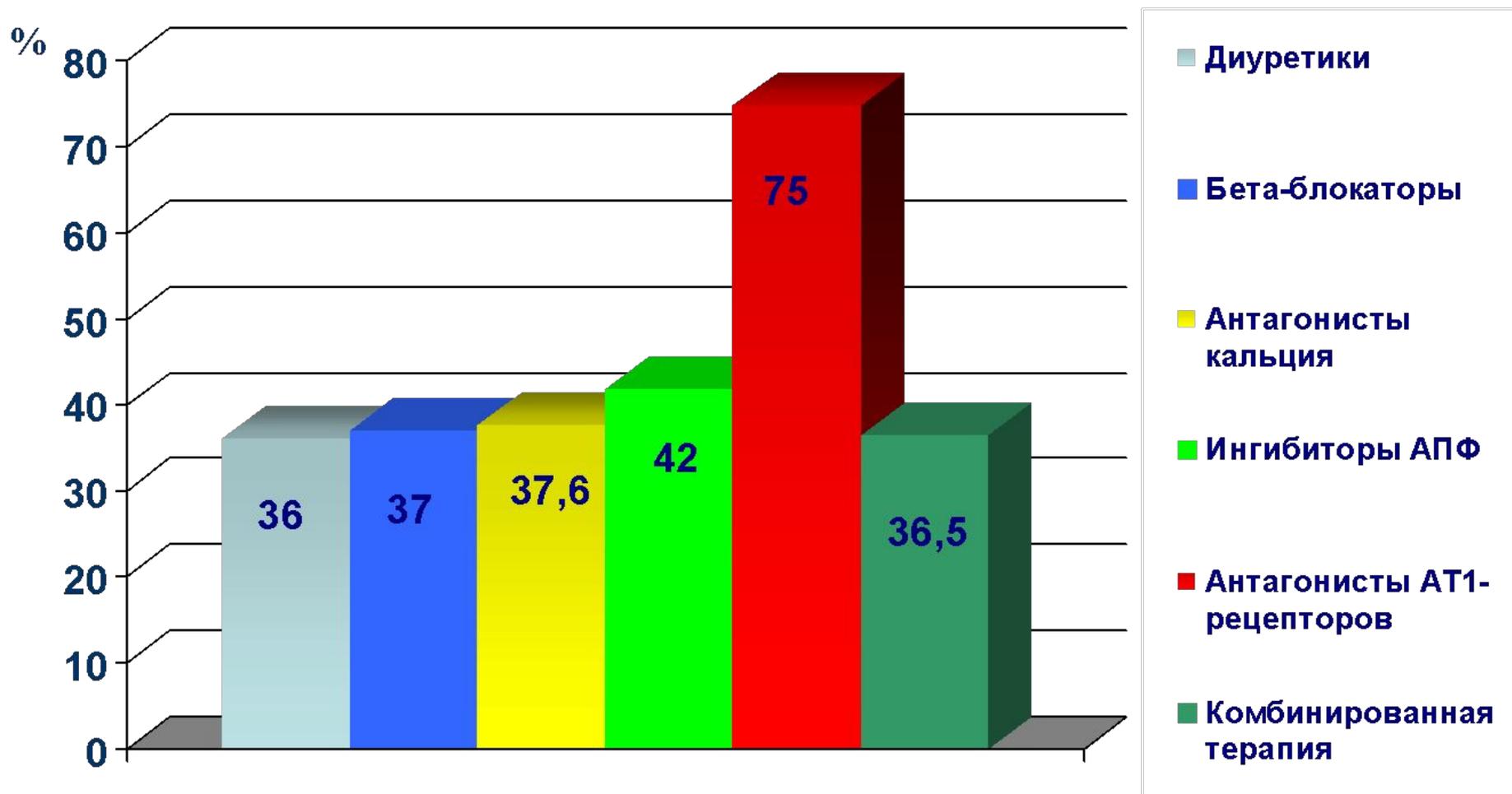
Эналаприл - 26 минут

Каптоприл - 9 минут

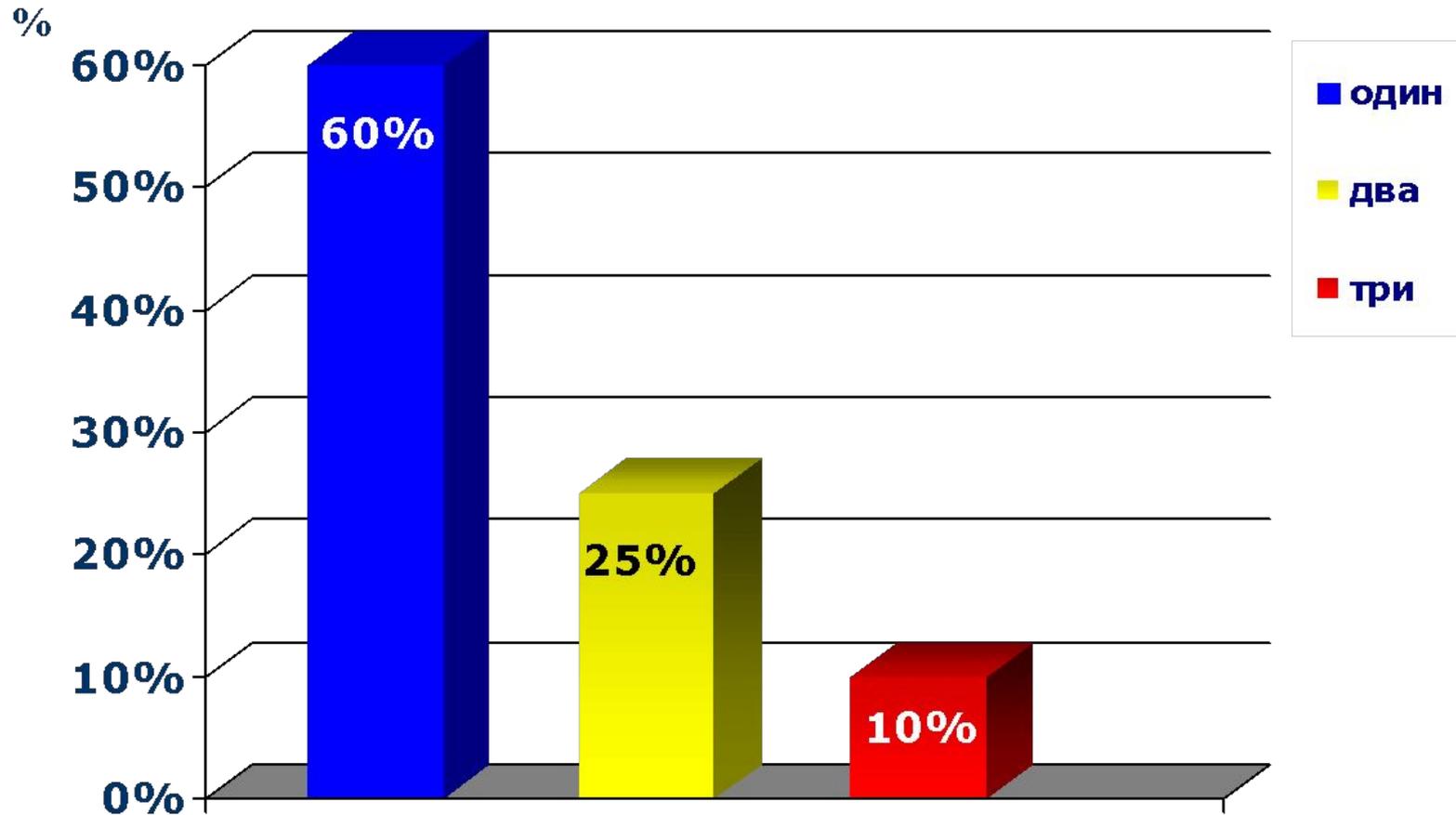
# ПЕРЕНОСИМОСТЬ иАПФ



## Приверженность к антигипертензивной терапии в течение 2 лет



***Приверженность к антигипертензивной  
терапии в течение года  
в зависимости от количества препаратов***





- **иАПФ + БКК или**
- **иАПФ +тиазидный диуретик**

**что эффективнее**

# ACCOMPLISH (2007): дизайн

Б-е ГБ (97% ранее лечив.)  
Ср. возраст – 68,4 г; пациенты  
с высоким CV риском, с ИБС,  
инсультами, заб-ями почек

Беназеприл 20-40 мг  
± амлодипин 5-10 мг

Беназеприл 20-40 мг  
± гидрохлортиазид 12,5-25 мг

± β блокатор, ± α блокатор, ± клонидин,  
± петлевой диуретик для АД <140/90 (у б-х  
диабетом < 130/80) добавляли после 3 месяца

n = 11 506

$\Delta$  САД/ДАД = 0,9/1,1 мм рт.ст., p < 0.001

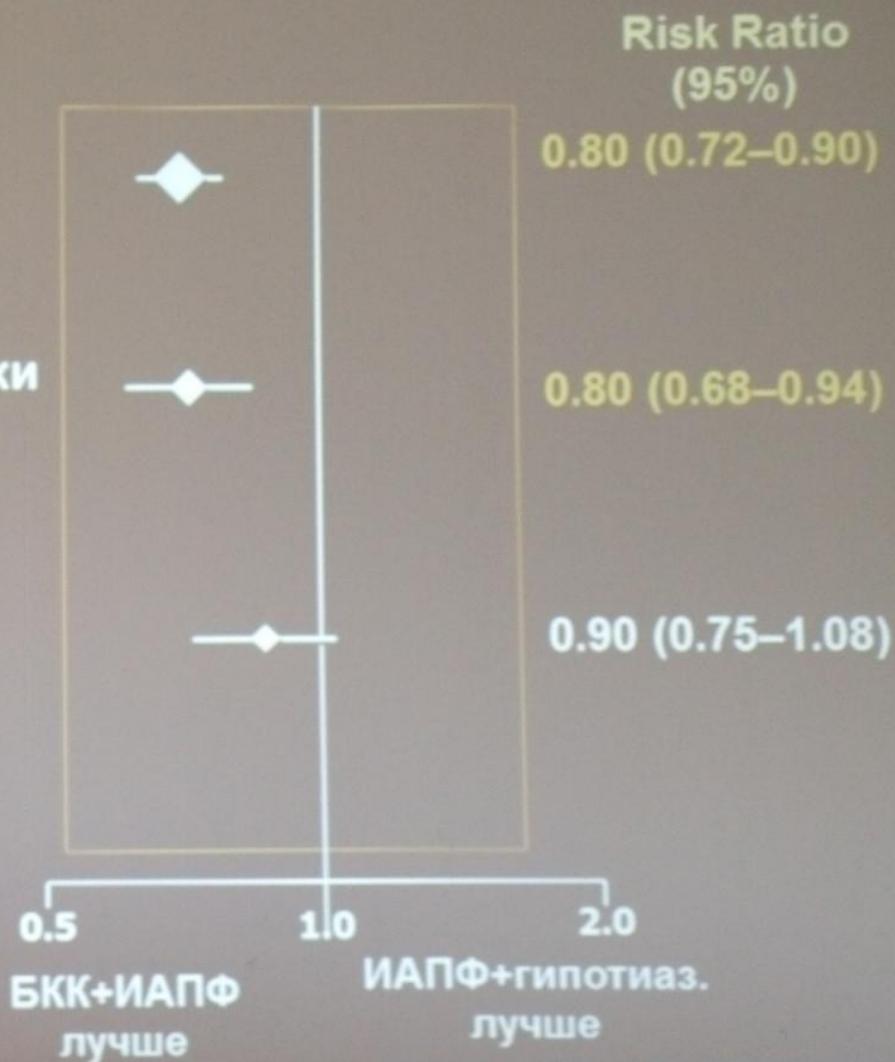


# ACCOMPLISH: конечные точки

Вся СС заболеваемость и  
смертность

Жесткие кардиоваскулярные точки  
(СС смерть, не фат ИМ, не фат  
инсульт)

Общая смертность



Jamerson KA et al. *NEJM* 2008



Несомненно, основная нагрузка по лечению АГ и сопутствующих заболеваний ложится на участкового терапевта и недостаточно беглого анализа, чтобы понять необходимость кардинального пересмотра методики работы с информацией на всех этапах – начиная с университетов и заканчивая головными консультационными центрами.

Менеджер по кадрам

Маркетинг менеджер

Менеджер по логистике

Начальник охраны

IT менеджер

Менеджер по связям

Менеджер проекта

Начальник отдела

PR менеджер

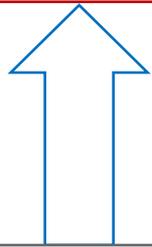
Менеджер по разработкам

Вася



# Основная цель лечения АГ

максимальное снижение общего  
риска сердечно - сосудистых осложнений и  
продление жизни пациентов



Снижение  
АД до  
целевого  
уровня

Коррекция всех  
модифицируемых  
ФР

Защита  
органов –  
мишеней

Лечение  
ассоциированных  
и сопутствующих  
заболеваний

# Лечение больного с АГ в 2012 году



Антигипертензивный препарат  
(комбинированный)

Статин

Антитромбоцитарный препарат  
(по показаниям)

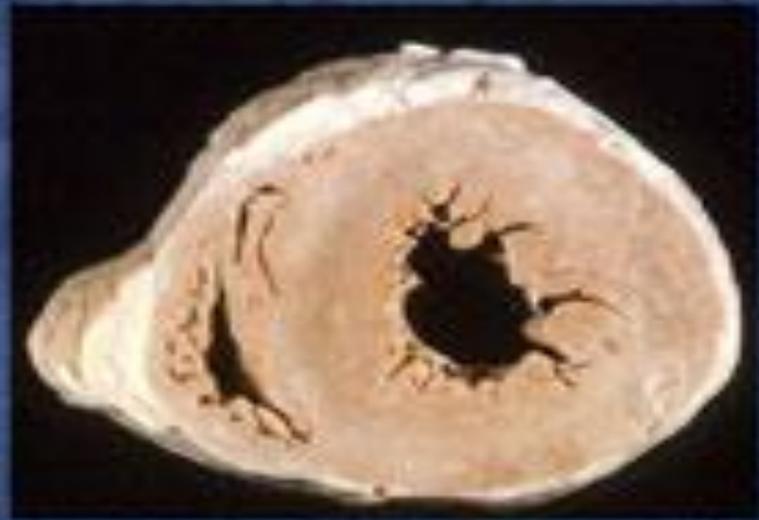
# **Ремоделирование сердца при артериальной гипертонии**

- Гипертрофия миокарда**
- Диастолическая дисфункция**
- Нарушение коронарного кровотока**
- Ишемия миокарда**
- Систолическая дисфункция**

# Гипертрофия ЛЖ



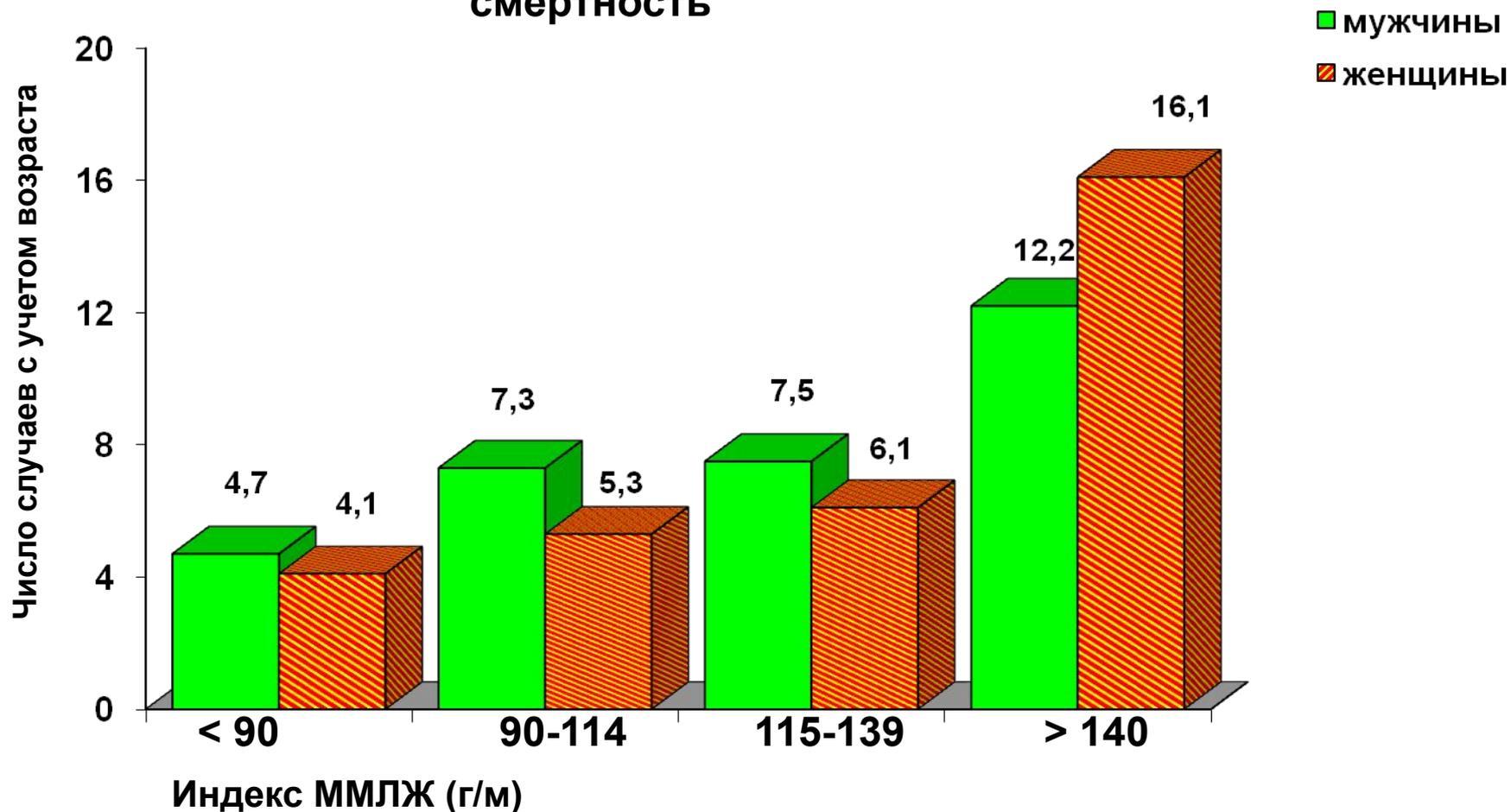
**Normal**



**LVH**  
*hypertension*

# Гипертрофия левого желудочка и прогноз

## Сердечно-сосудистая смертность



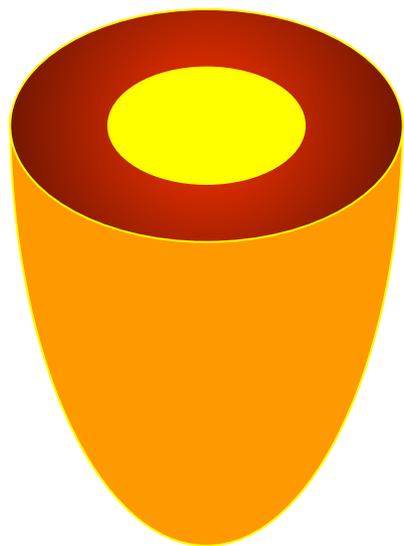
# Ангиотензин II - ведущий независимый фактор развития ГЛЖ

Ещё до появления первых признаков АГ:  
популяционное исследование 84 здоровых лиц 16- 24 лет

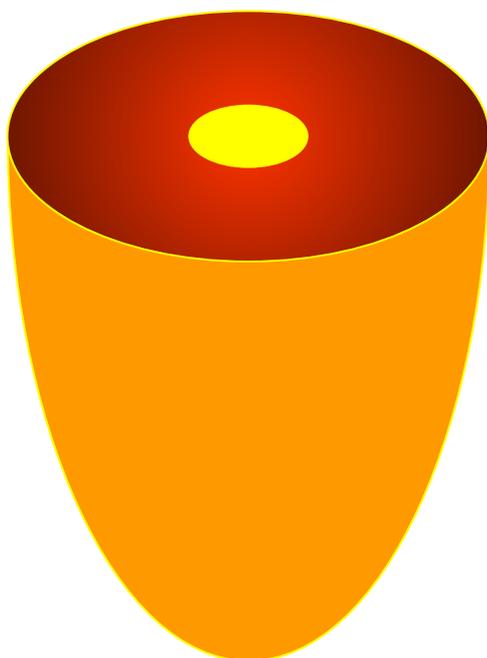
Показатель	r	p
А II	0,39	0.0001
Сист. АД	0,35	0.0001
Ренин	0,32	0.01
АПФ	0,22	0.05
Диаст. АД	0,13	>0.1
Альдостерон	-0,06	.0.1

# Гипертрофия ЛЖ

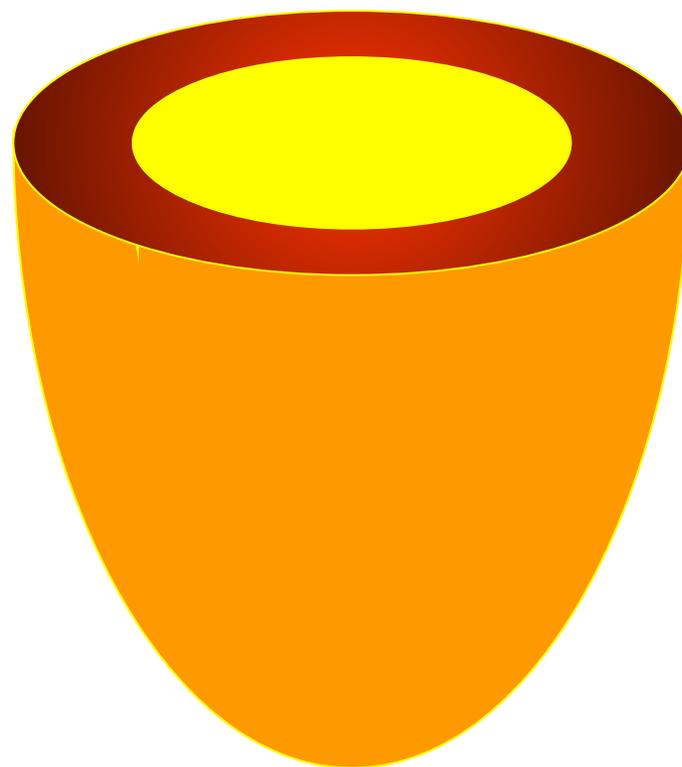
Норма



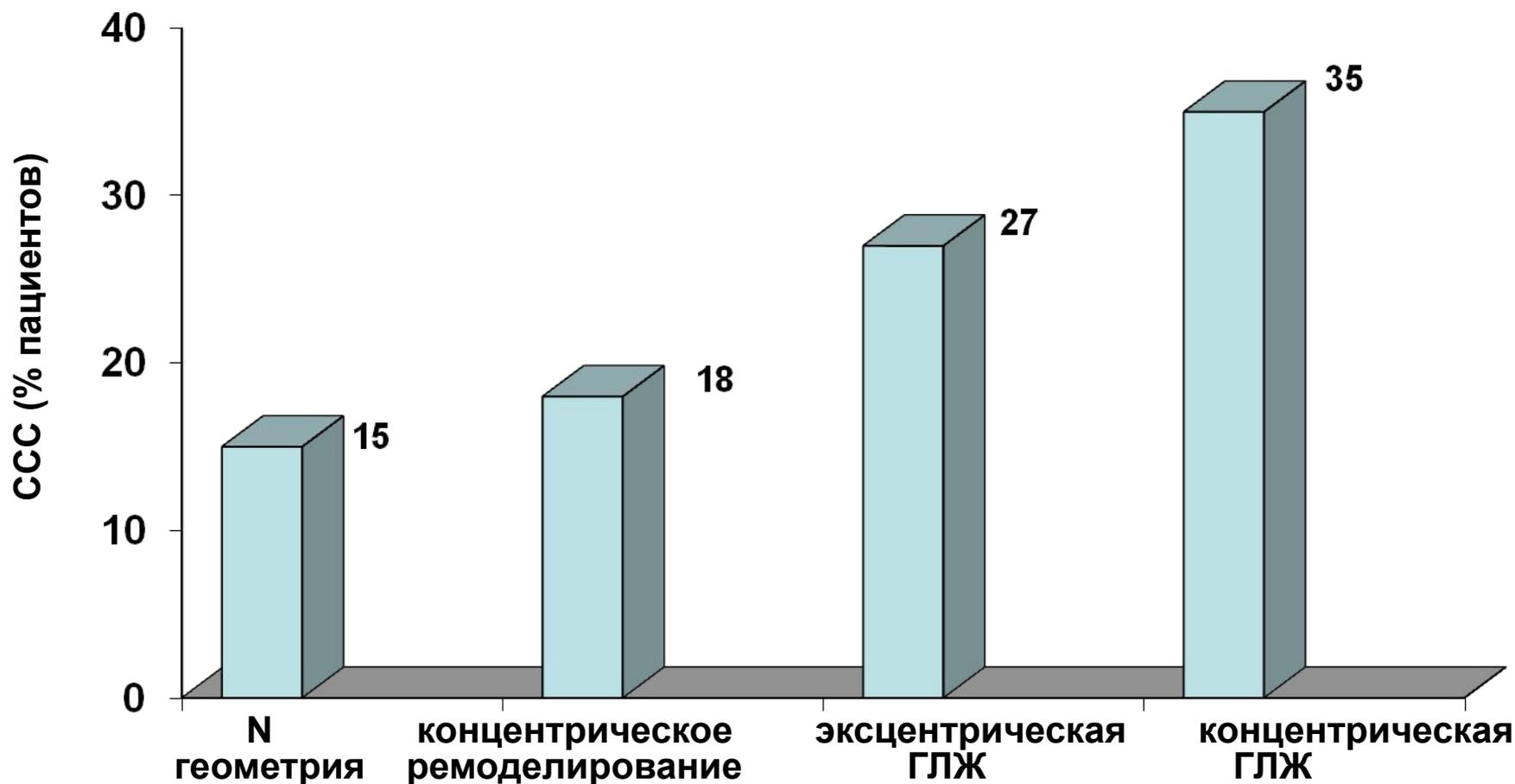
Концентрическая



Эксцентрическая

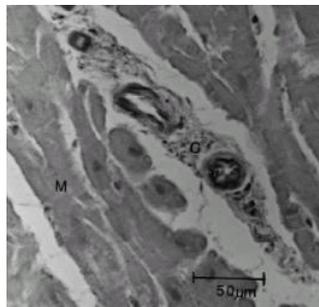


# Гипертрофия левого желудочка и прогноз

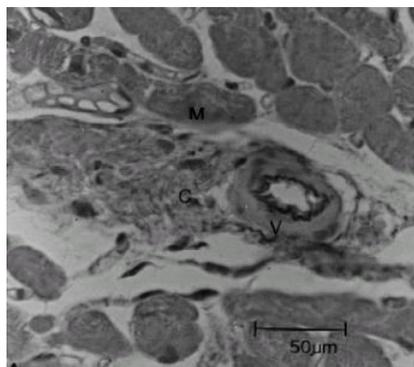


# Структура артериол и миокарда при ГЛЖ

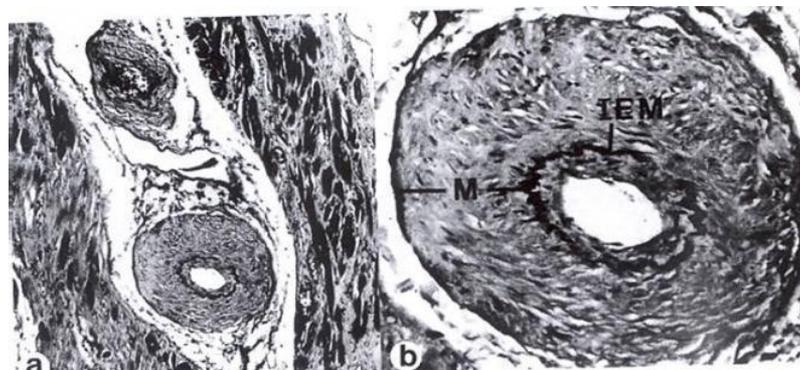
## Норма



## Гипертензия



## Гипертрофическая кардиомиопатия



- Гипертрофия миоцитов
- Фиброз
- Утолщение стенки миокардиальных артериол: увеличение соотношения стенка/просвет

# Поражение сосудов при артериальной гипертензии

- Атеросклероз
- Воспаление
- Жесткость сосудистой стенки
- Гипертрофия левого желудочка

- Артериоло - капиллярная рарефикация
- Снижение тканевой перфузии (почки, сердце, мозг, сетчатка)

Крупные артерии

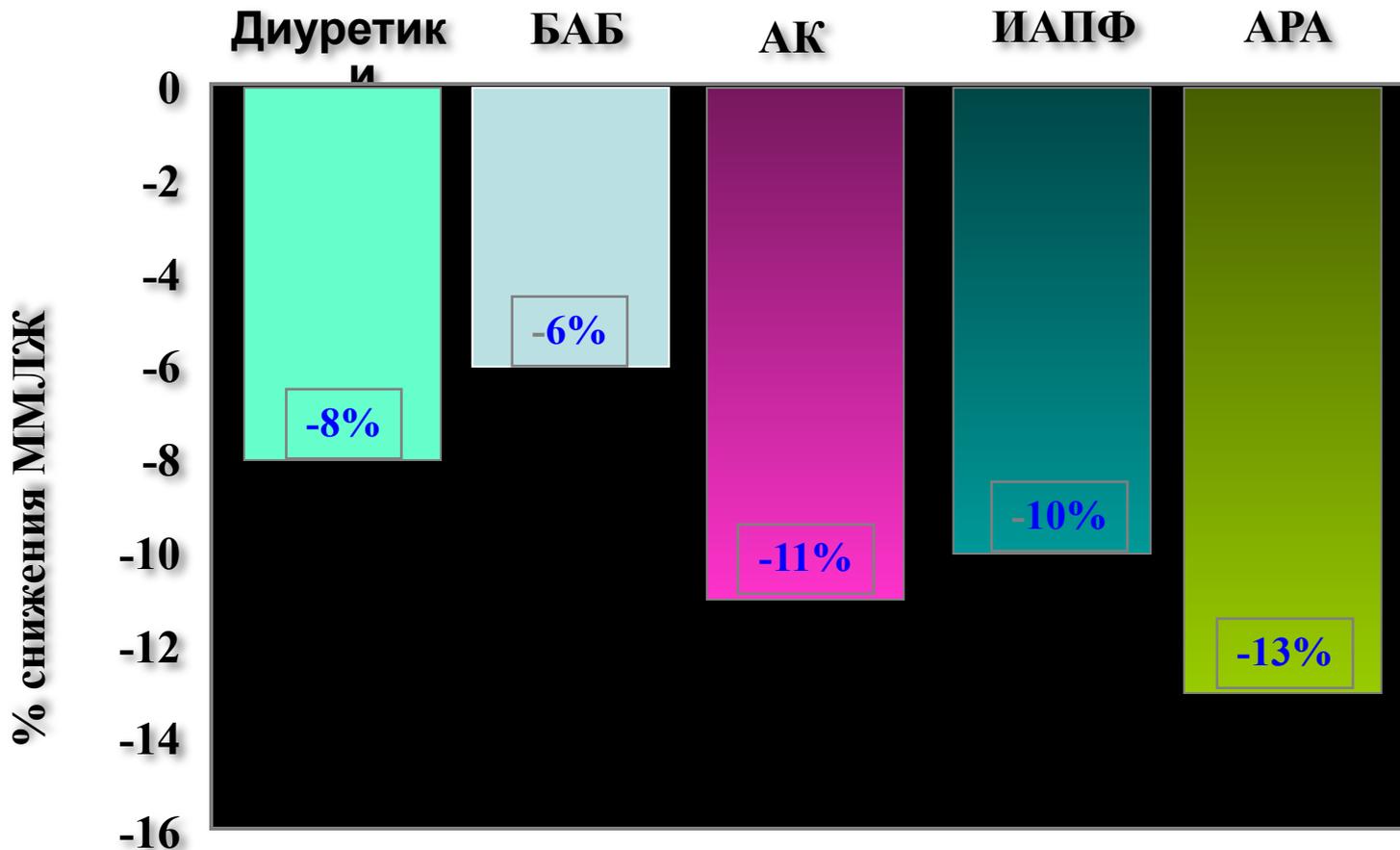
ПАД  
▣ поражение органов-мишеней  
▣ С-сосудистый риск

Микроциркуляция

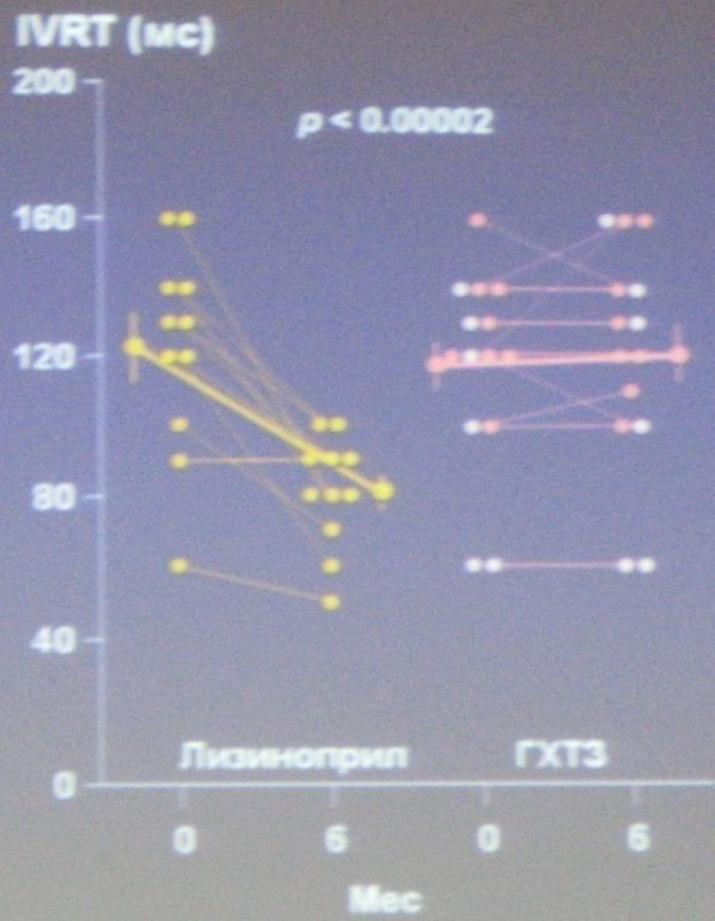
# Верхушка айсберга



# Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по влиянию терапии на регресс ГЛЖ при АГ

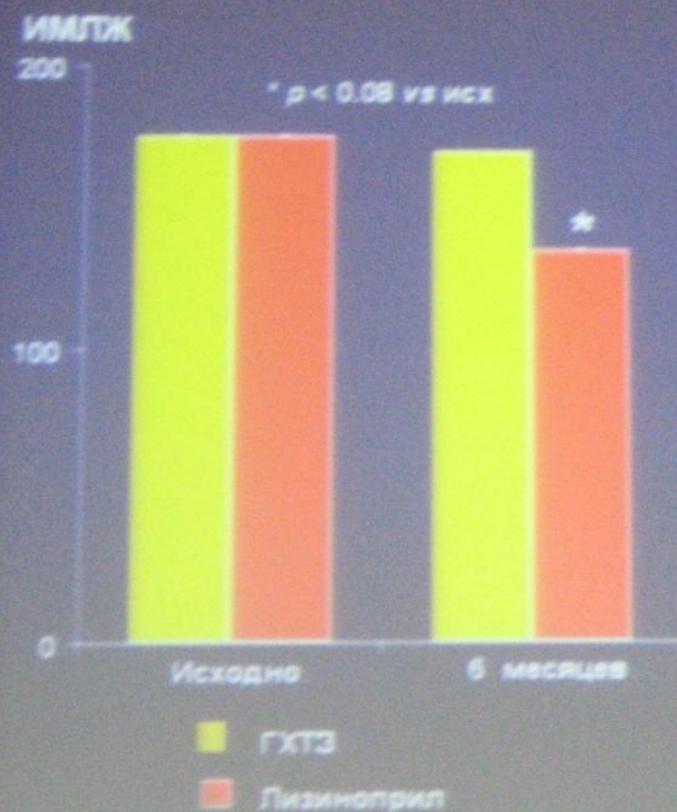


# Лизиноприл вызывает улучшение диастолической функции у больных АГ и ГЛЖ

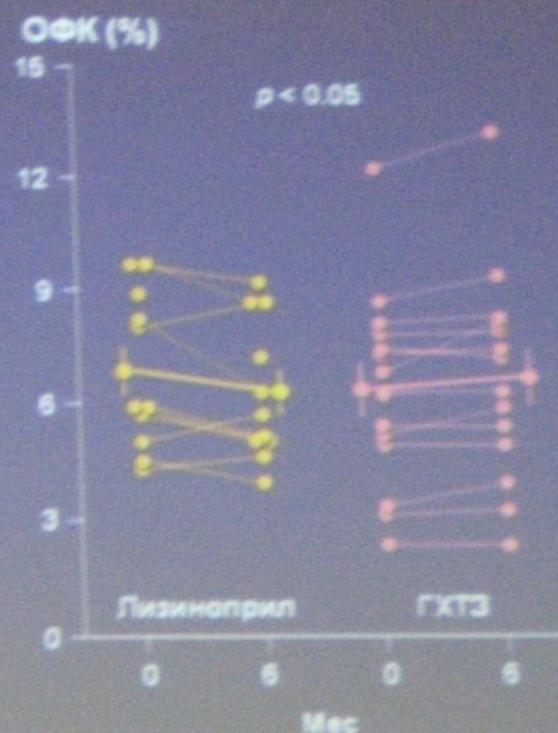


## Лизиноприл вызывает снижение объема фракции коллагена у больных АГ и ГЛЖ

### Изменения ИМЛЖ (ЭхоКГ)

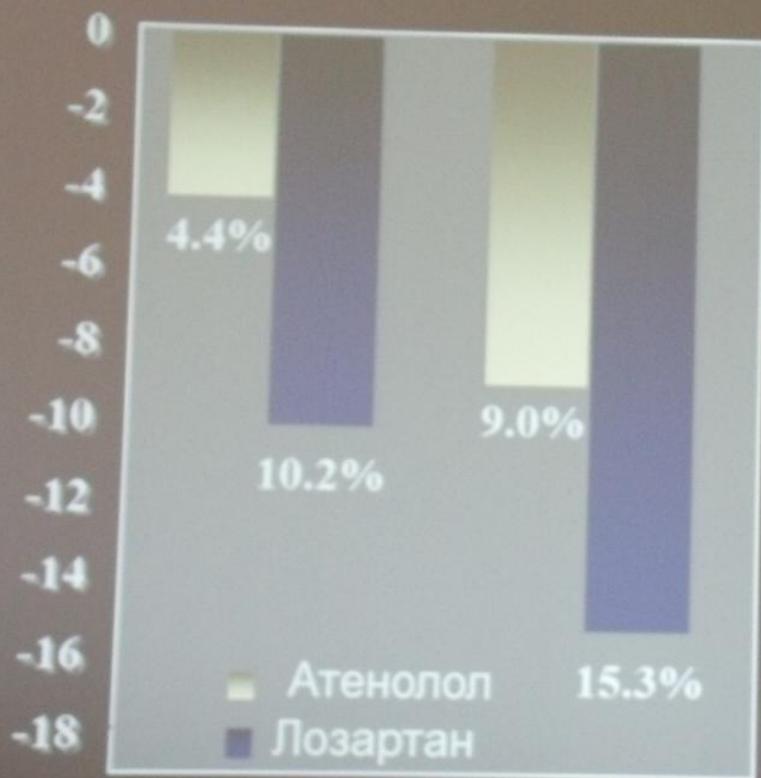


### Объем фракции коллагена (ОФК) (морфометрия эндомиокардиальных биоптатов)



# Регресс ГЛЖ и исходы заболевания

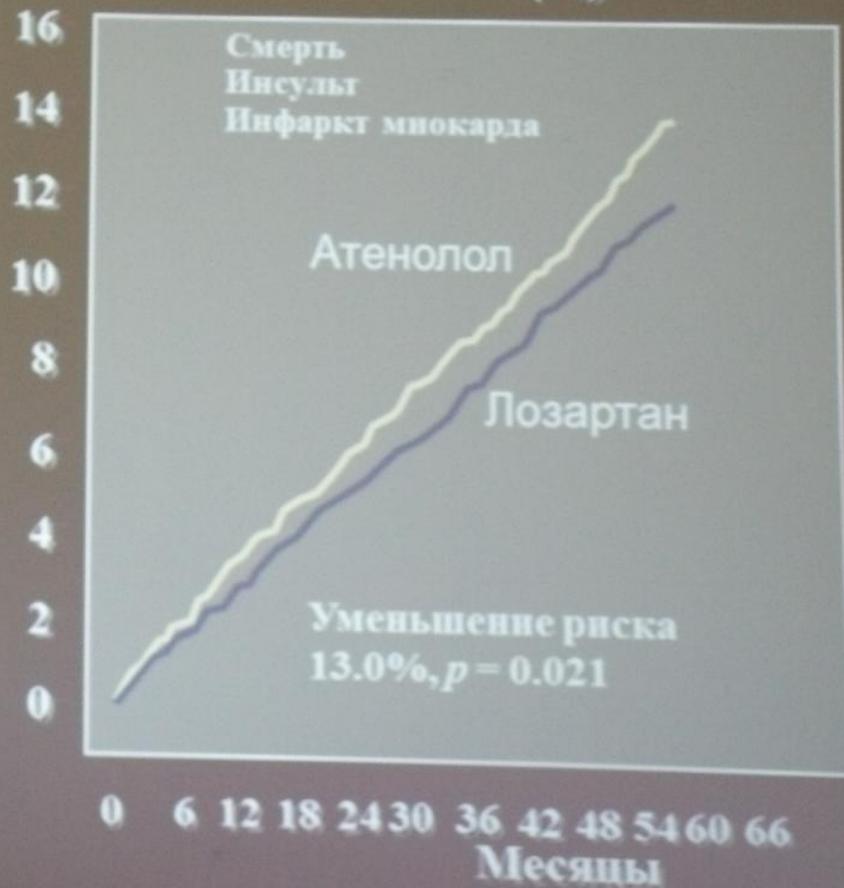
Уменьшение ГЛЖ (%)



Cornell  
Product

Sokolow-Lyon  
Voltage

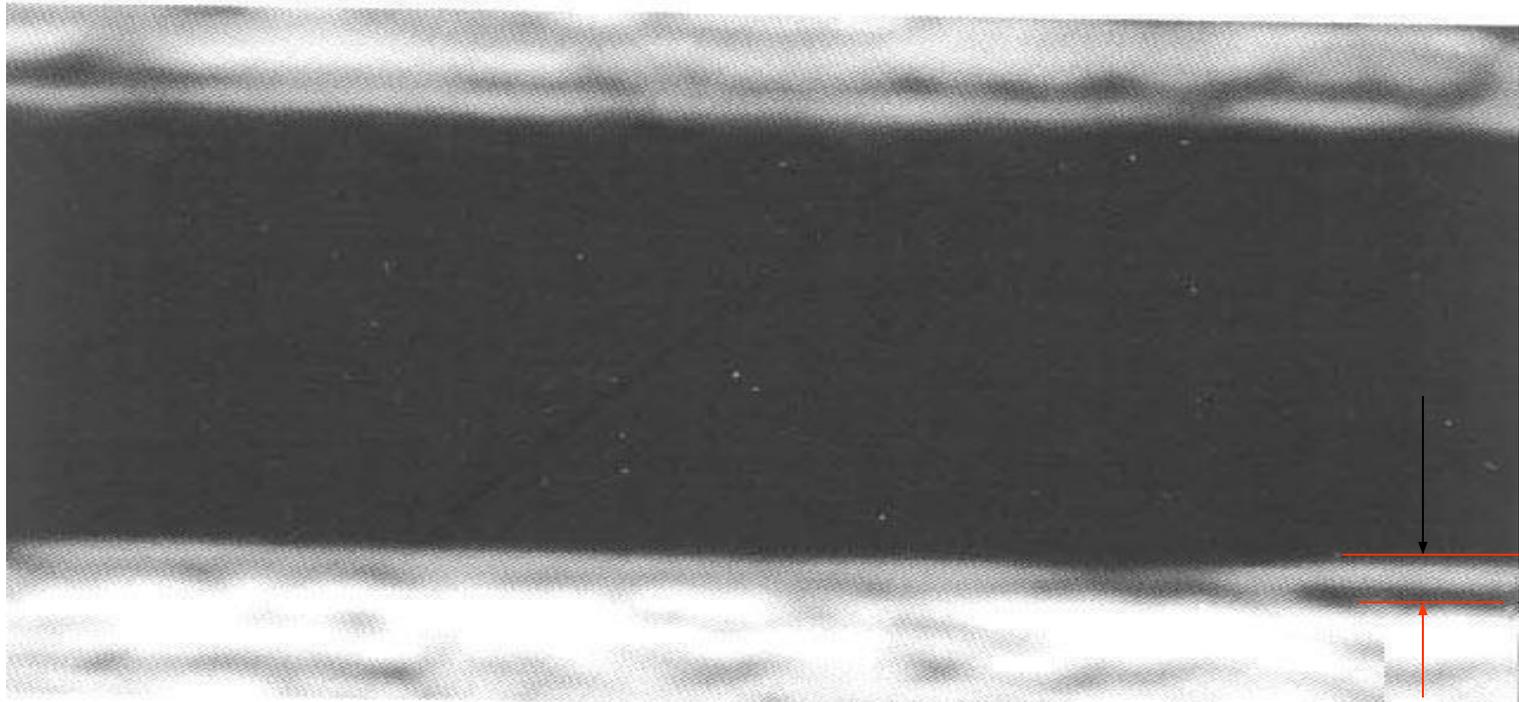
Количество больных с осложнениями (%)



0 6 12 18 24 30 36 42 48 54 60 66  
Месяцы

# Продольный срез ОСА у здорового пациента

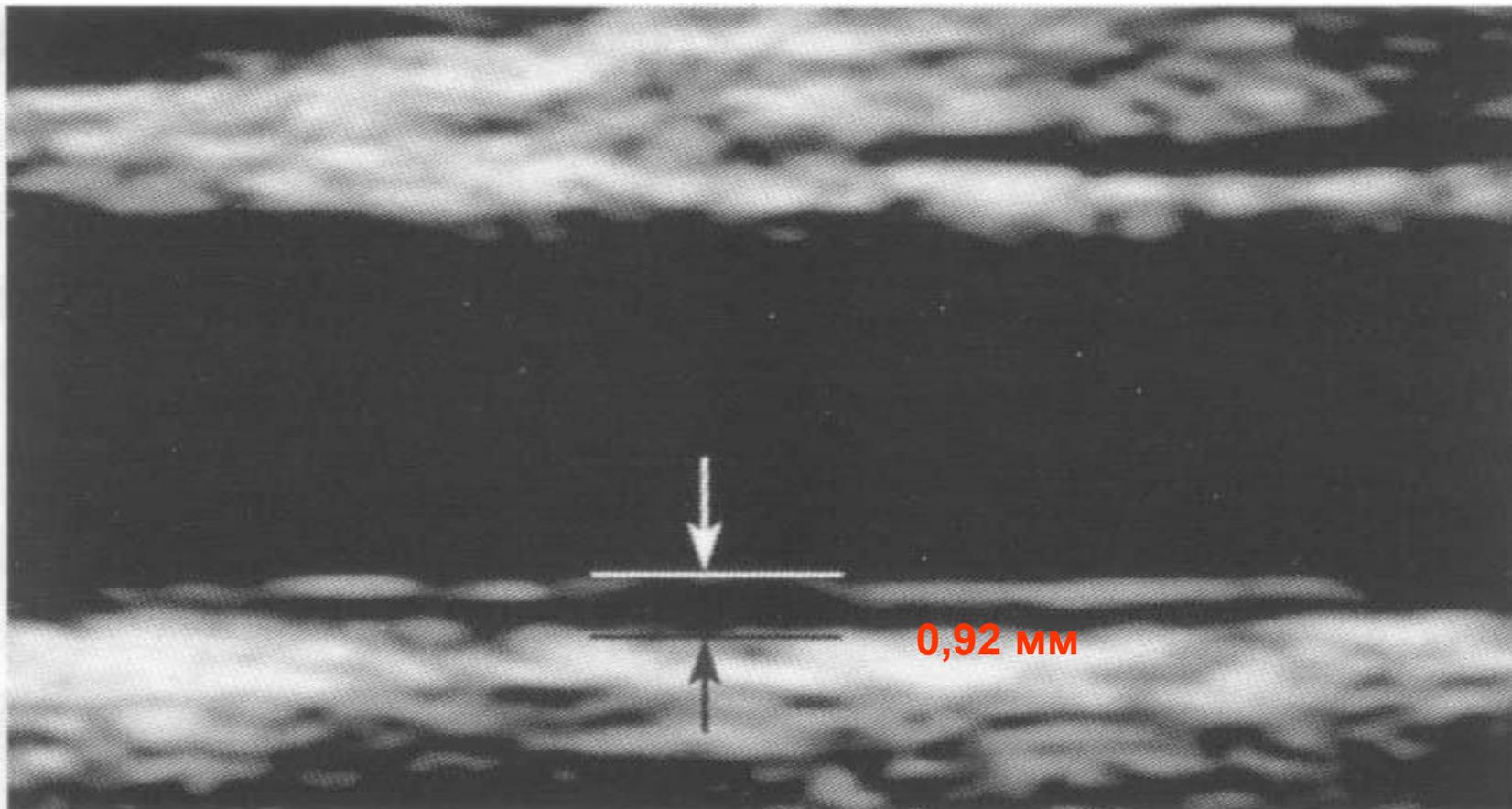
Просвет сосуда без патологических  
изменений



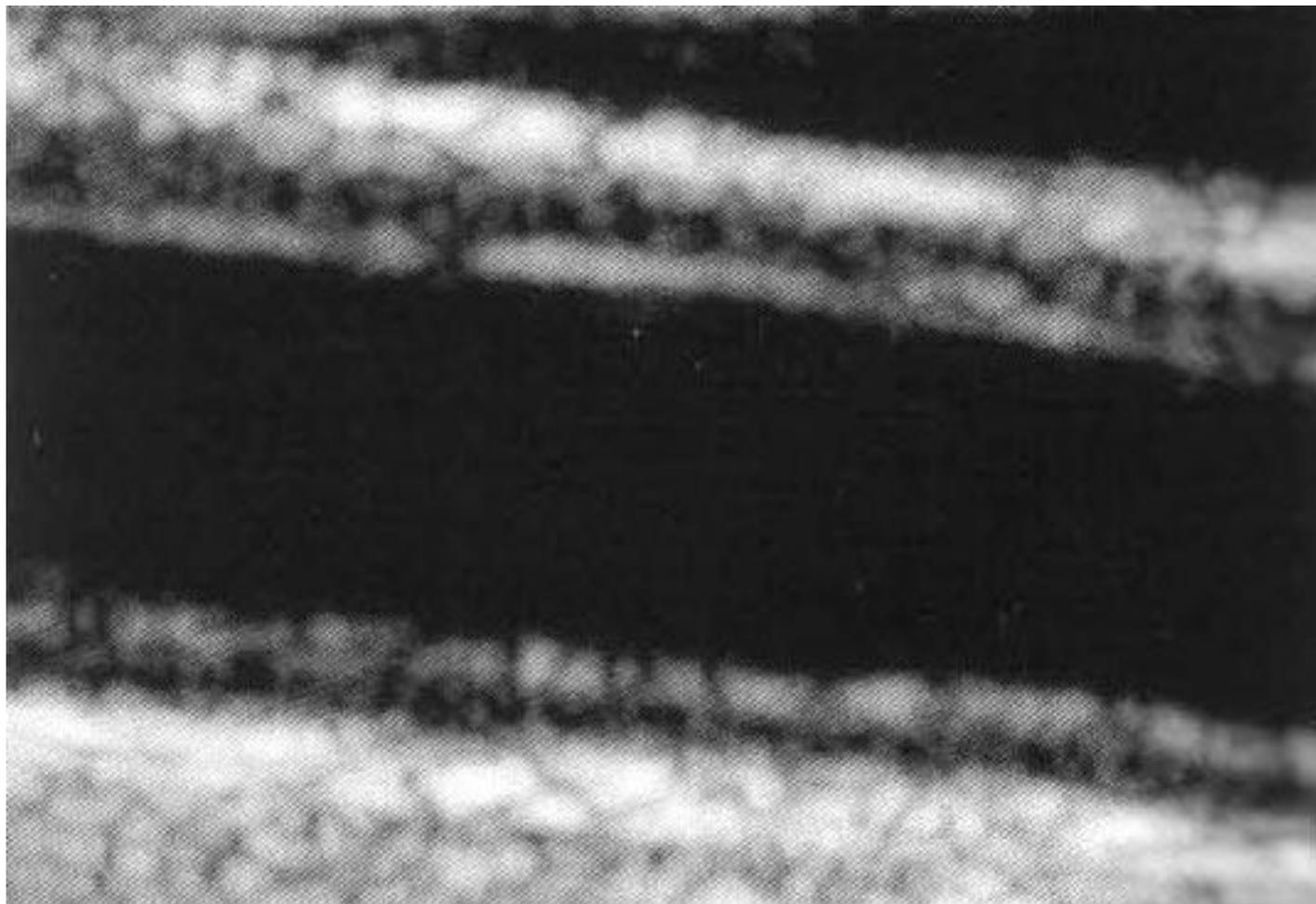
**ИЗМЕРЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ КИМ**

# Увеличение толщины КИМ ОСА у больных с АГ II ст.

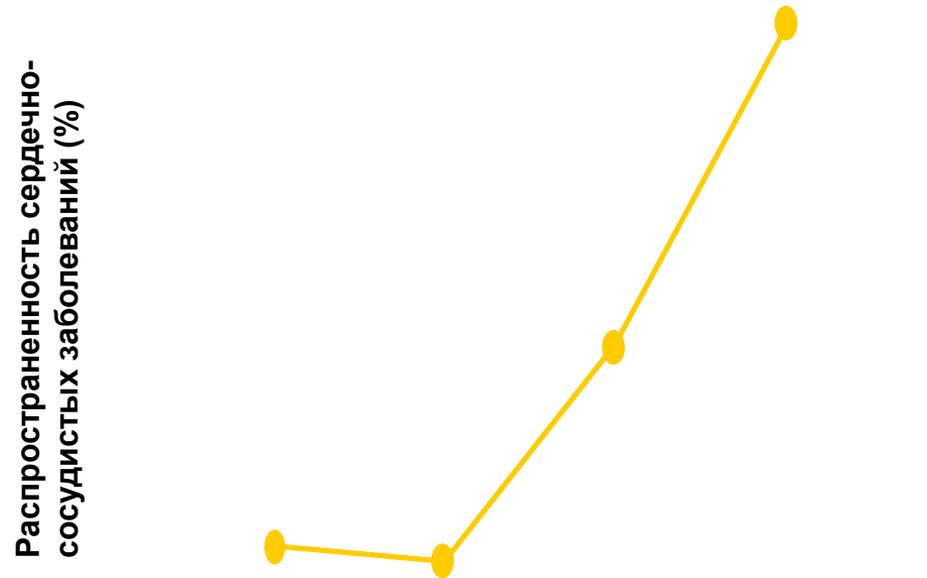
- **ОСА**



# АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОСА



## Связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и толщиной стенки сонной артерии



(тонкая min)

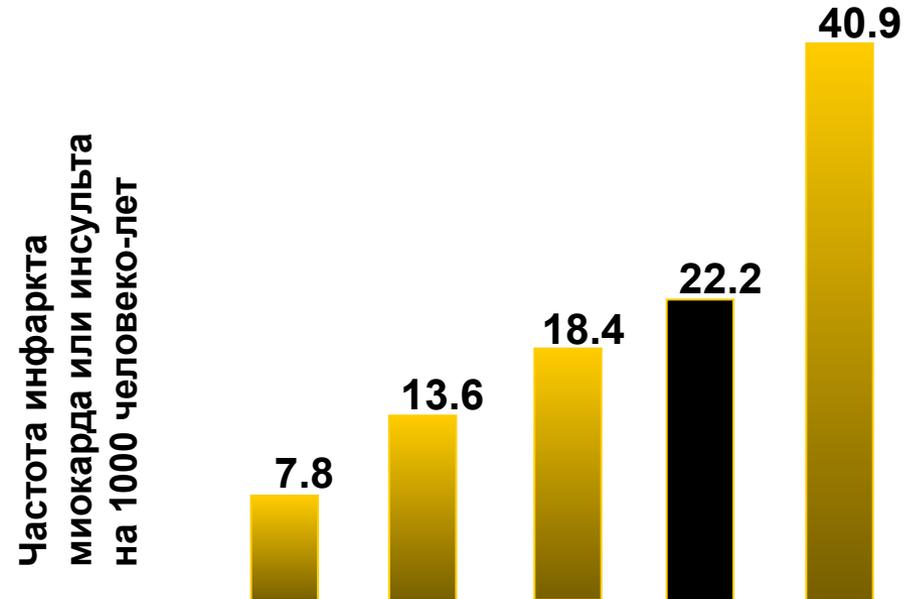
(толстая max)

Квартили толщины стенки сонной артерии

*Burke et al, 1995*

## Связь между возникновением инфаркта миокарда или инсульта и ТИМ сонной артерии

895 человек пожилого возраста, увеличение ТИМ на 1 SD сочетается с увеличением риска на 33-43% после нормирования на пол и возраст



Квантили толщины комплекса интима-медиа, измеренной как комбинированные максимальные изменения в общей и внутренней сонной артерии

*O'Leary et al, NEJM, 1999*

# **Ингибиторы АПФ и растяжимость артерий**

- **Рамиприл по 2,5 мг /сутки на протяжении 12 недель вызывал значимое увеличение пластичности и растяжимости сонной артерии**
- **Уменьшал прогрессирование атеросклероза сонной артерии (SECURE)**

# Блокада рецепторов ангиотензина: революция в защите органов

## Сосуды:

- ↓ окислительный стресс и воспаление сосудов, улучшается функционирование эндотелия
- ↓ морфологические изменения, синтез ДНК и клеточная пролиферация, вызывающие атеросклероз

# Блокада рецепторов ангиотензина:

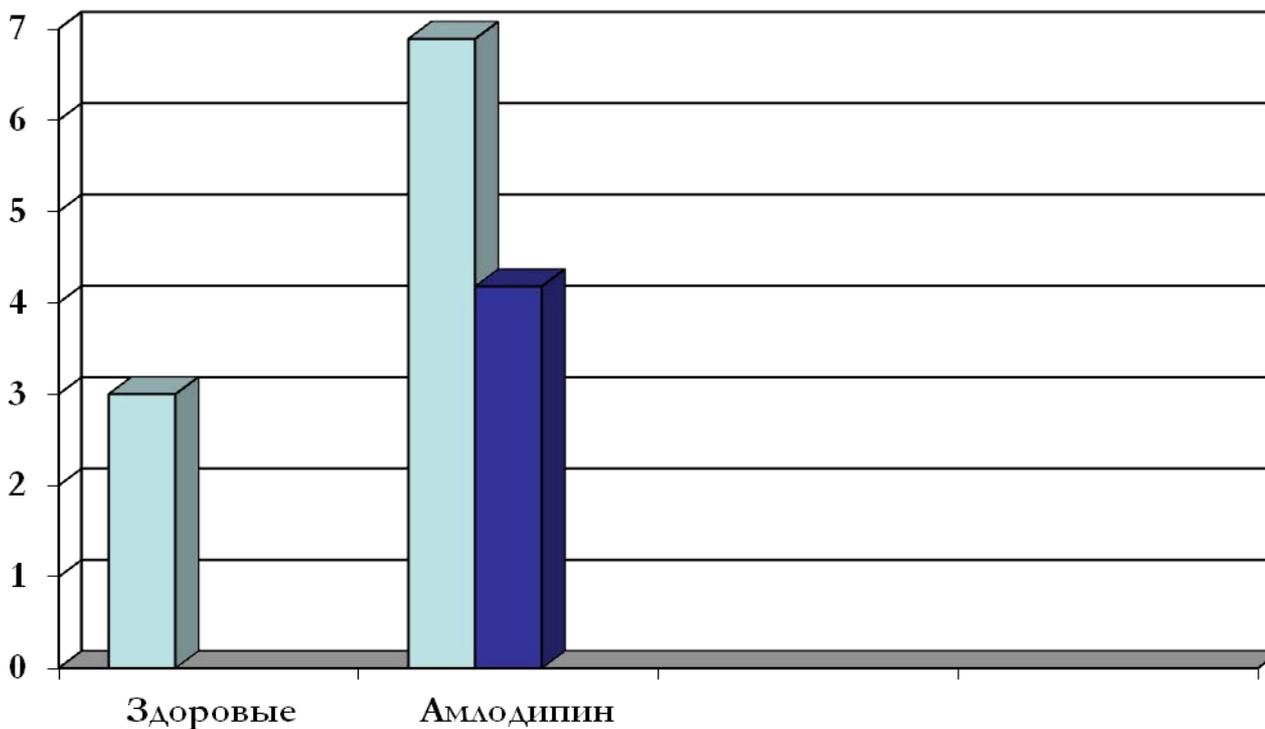
## революция в защите органов

### Сердце:

- ↓ ГЛЖ и улучшается функция левого желудочка
- ↓ повторный стеноз в эндопротезе сосуда и необходимость повторного вмешательства
- ↓ частота развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность по причине этих заболеваний
- ↓ частота инсультов
- ↓ частота госпитализаций по причине сердечной недостаточности

# Динамика параметров растяжимости ОСА у больных АГ II степени под влиянием нормодипина

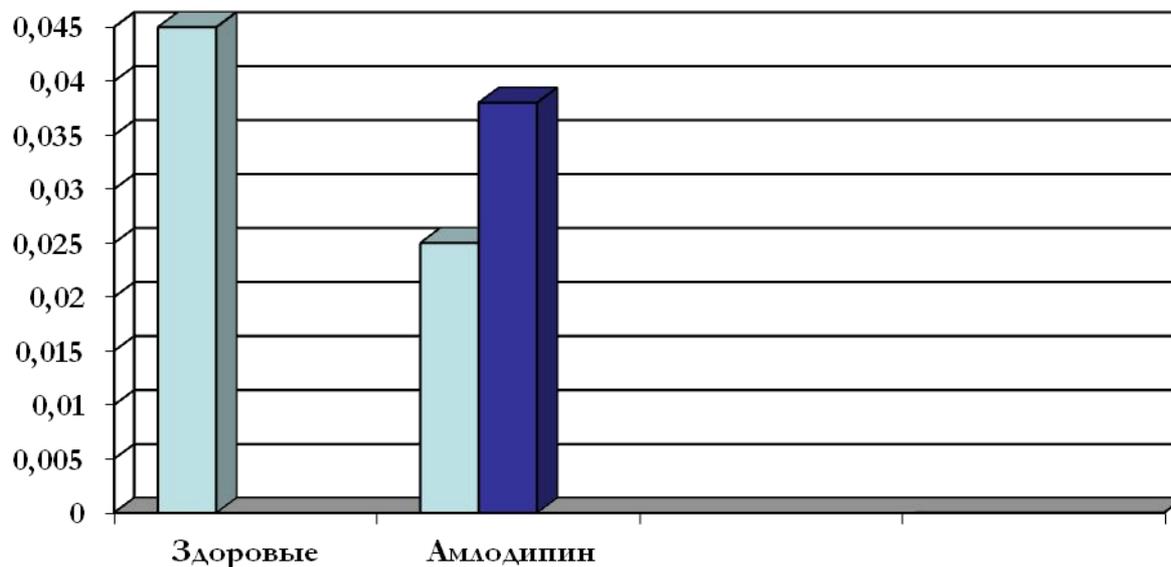
- ОСА КУ



# Динамика параметров растяжимости ОСА у больных АГ II степени под влиянием нормодипина

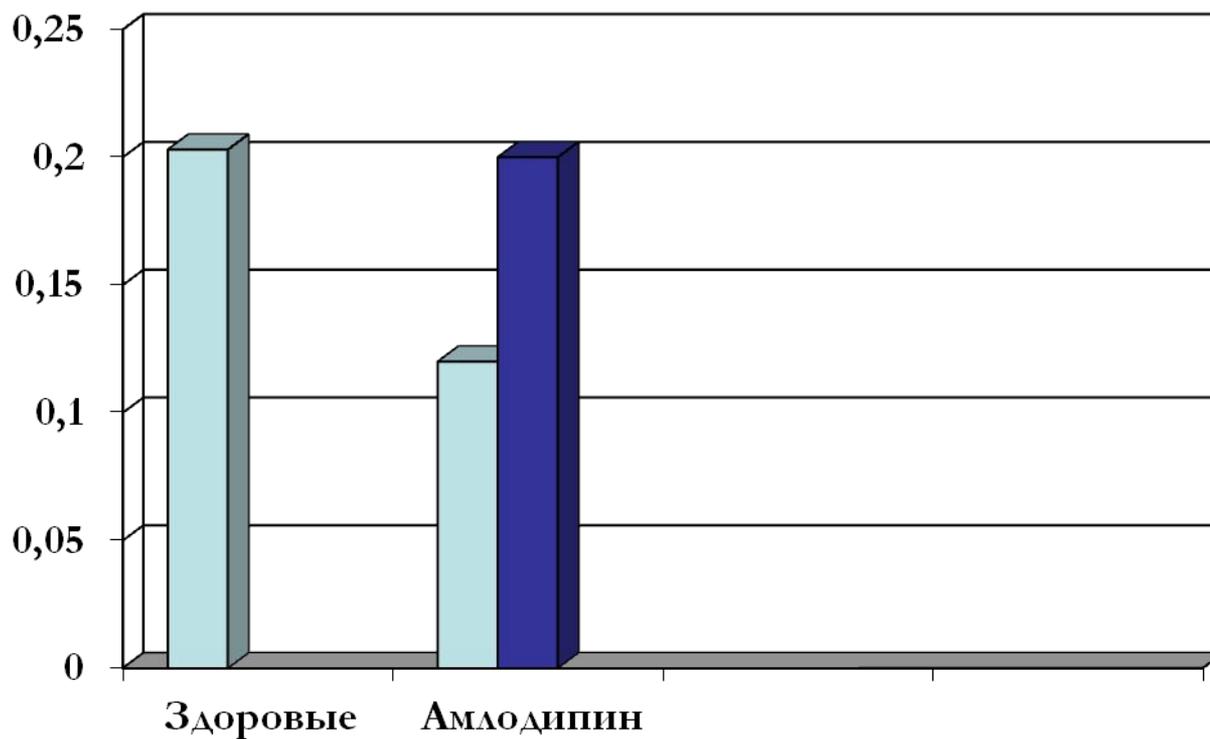
• ОСА

КР



# Динамика параметров растяжимости ОСА у больных АГ II степени по влиянием нормодипина

- **ОСА**                      **КЭ**



# Амлодипин – самый изученный антагонист кальция

- ✓ Амлодипин снижает смертность и осложнения АГ
- ✓ Снижает риск инсульта на 50%
- ✓ Амлодипин уменьшает прогрессирование атеросклероза



# PREVENT

Двойное-слепое  
рандомизированное  
многоцентровое  
исследование

825 б-х с ИБС  
возраст  $57 \pm 10$  лет  
Амлодипин 10 мг/сут vs плацебо,  
3 года наблюдения

## Первичная конечная точка:

Влияние на прогресс  
атеросклероза (сонные  
артерии по УЗ В – сканирова-  
нию; коронарные по КАГ)

## Вторичная конечная точка:

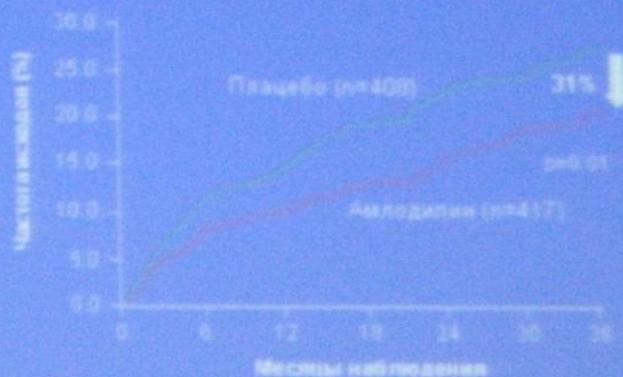
СС заболеваемость и  
смертность

Влияние Амлодипина на прогрессирование  
атеросклероза сонных артерий по данным УЗИ



Результаты исследования 2008 (102), 1803-10

Снижение риска  
основных сосудистых осложнений



Результаты исследования 2008 (102), 1803-10

# НАМLET: влияние Диротона, Нормодипина и их комбинации на уровень АД у больных с АГ

САД, мм рт.ст.

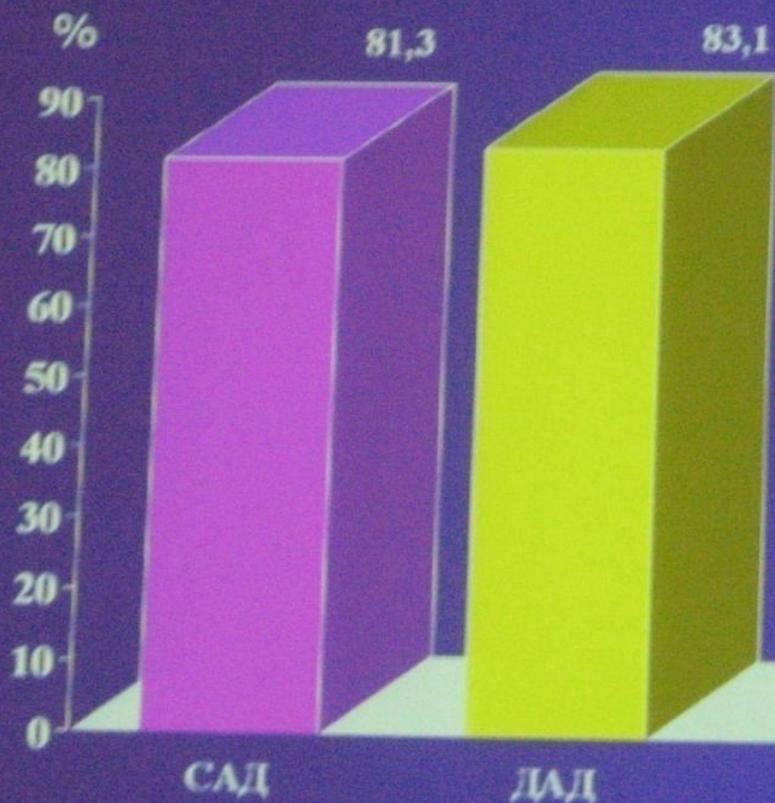


ДАД, мм рт.ст.



## Достижение целевого уровня АД у больных АГ через 6 месяцев лечения препаратом “ЭКВАТОР”

Количество больных, достигших целевого уровня АД



После 6 месяцев лечения  
наблюдалось

- уменьшение ГЛЖ,
- жесткости артерий( по СРПВ)
- толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерий

# Избыточный вес и висцеральное ожирение

## THE trouble WITH FAT

To get an inside look at how fat affects the body's organs, we asked two women—one mobility-challenged, the other a healthy weight—to spend the hours under a state-of-the-art CT scan. Here's what we found.

**HEALTHY WEIGHT**  
 Many obese people develop deposits of fat inside the liver, a condition that can progress to cirrhosis in about 50 percent of cases, and eventually affect the brain.

**COLIC CANCER**  
 Obese people are of greater risk of colon cancer, stomach and gall bladder disease, which may explain why they tend to have fat in their abdomens: here's a closer look.

**FAST LIVING, NOT AGE**  
**OSTEOPOROSIS**  
 Being overweight places additional stress on the spine, hip, and knee joints, causing a loss of cartilage. As the cartilage deteriorates, spinal discs flatten and bones grow weaker.

**TYPE 1 DIABETIS**  
 The risk of having a stroke is five to ten times higher in people with type 2 diabetes. 50 percent of obese and diabetic patients develop either a blood vessel rupture or a blood clot that can either stroke the brain, restrict blood to nerve cells.

**TYPE 2 DIABETIS**  
 People with excess body fat—especially in the abdomen and spine—have become resistant to insulin, a hormone that helps the body store glucose. When glucose levels rise, diabetes results. One side effect is damage to blood vessels in the retina, which can lead to blindness.

**HEART DISEASE**  
 Obese people tend to have elevated cholesterol, which can lead to plaque buildup in the arteries. There are 10 times as likely to have hypertension.

**Age 48**  
 Height: 5' 7"  
 Weight: 120 lbs.  
 Body Mass Index: 20.2

**Age 38**  
 Height: 5' 7"  
 Weight: 220 lbs.  
 Body Mass Index: 35.8



# Диротон: уникальные особенности фармакокинетики

- Не метаболизируется в печени, нет эффекта первого прохождения через печень, сохраняет высокую терапевтическую активность при заболеваниях печени, у пожилых больных АГ со сниженной функциональной активностью печени
  - Не связывается с белками плазмы (кроме АПФ)
- Нет лекарственного взаимодействия, не влияет на фармакокинетику других лекарств

**Диротон** обладает наилучшим профилем безопасности и наименьшим числом лекарственных взаимодействий!

- Большой период полувыведения (более 12 часов), продолжительность действия около 30 часов
- Гидрофильность лизиноприла не допускает его «утечки» в жировую ткань, что позволяет его использовать у тучных пациентов
- Менее выражен брадикининовый эффект

# Лизиноприл – хорошо изученный иАПФ

Включен во все международные и национальные рекомендации

Достоверное снижение риска развития СС осложнений,  
в т.ч. фатального и нефатального инсульта

**EUCLID**

**CALM**

Улучшение функции эндотелия даже  
у курильщиков

**TROPHY**

**GISSI-3**

**DESIRE**

**ELVERA**

**SAMPLE**

**HOT**

**STOP Hypertension**

**ATLAS**

**APTH**

**ALLHAT**

## Антигипертензивный и органопротективный эффекты Экватора у больных АГ с абдоминальным ожирением (мужчины)



\* -  $p < 0,05$

# РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ

- «Офисное» АД выше целевых уровней ( $>140/90$  мм рт.ст. в общей популяции,  $> 130/80$  мм рт.ст. у лиц с СД или ХБП) на фоне приема 3 или более антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, в том числе и диуретиков или
- «Офисное» АД в рамках целевых уровней только на фоне приема не менее 4 антигипертензивных препаратов

# **ДИАГНОСТИКА и ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ**

- Уточнение приверженности пациента к лечению
- Сравнение результатов АД дома, у врача и на работе
- Борьба с избыточным весом
- Преодоление гиподинамии
- Отказ от злоупотреблением алкоголя
- Уменьшение соли, жиров
- Прекращение или минимизация приема:  
НПВС, психостимуляторов, пероральных контрацептивов, солодки, хвойника
- Лечение обструктивного ночного апноэ

# ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ

- **Добавление или усиление диуретической терапии в том числе (спиранолоктон и эплеренон)**
- **Использование петлевых диуретиков (торасемид) при ХБП или у пациентов, принимающих сильные вазодилататоры**
- **Комбинирование 3-4 и более препаратов**
- **Использование фиксированных комбинаций**

**ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

# ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ХОБЛ



# Рекомендации по ведению пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ

- Коррекция факторов риска общих для ХОБЛ и АГ (курение, избыточный вес, низкая физическая активность)
- Своевременное купирование обострений ХОБЛ
- Мониторирование пиковой скорости выдоха при использовании БАБ, ИАПФ
- Преимущественно ингаляционный способ введения противовоспалительных и бронхорасширяющих средств
- Исключение неселективных бета-блокаторов
- Селективные бета-адреноблокаторы под контролем бронхиальной проходимости
- Нитраты по строгим показаниям
- Вакцинация от гриппа 1 раз в год
- Психологическая поддержка

# ДИУРЕТИКИ

- Предполагается благоприятное их влияние на регресс ремоделирования легочных сосудов
- Применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в виде монотерапии и комбинированного лечения осуществляется согласно рекомендаций по лечению АГ.
- Тиазидоподобные диуретики обладают мягким диуретическим и прямым сосудорасширяющим действием

# БЕТА - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Блокада высокой активности САС при ХОБЛ
- Лечение тахикардий
- Снижают кардиоваскулярный риск смерти у больных ХОБЛ
- Предпочтение: селективные  $\beta$ -адреноблокаторы – бисопролол, небиволол, бетаксалол

Бета- блокаторы могут стимулировать и усиливать  
бронхоспазм

# Особенности антигипертензивной терапии при ХОБЛ

- Прием обязательных при лечении ХОБЛ препаратов ( $\beta_2$ -агонисты, глюкокортикоиды) приводит к стимуляции адренорецепторов, повышению ЧСС и АД
- Применение  $\beta$ -адреноблокаторов может усугубить течение ХОБЛ (проба на бронхиальную проходимость)
- При наличии синусовой тахикардии обсуждать целесообразность терапии Ивабрадином (Кораксан), как альтернативу или добавку к селективным  $\beta$ -адреноблокаторам

# Антагонисты кальция

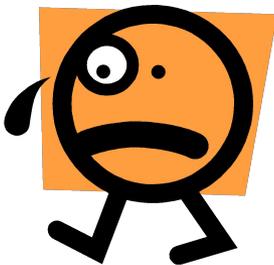
- Хорошая эффективность при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции
- Коррекция нарушенной легочной гемодинамики у больных ХОБЛ
- Уменьшение легочной гипертензии и дисфункции правых отделов сердца
- Уменьшение бронхоспазма, гиперсекреции слизи
- Эффективны при астме физического усилия
- Мембранстабилизирующие эффекты и релаксация гладкой мускулатуры бронхов
- Антиоксидантные свойства

# Антагонисты кальция

- Блокаторы кальциевых каналов являются препаратами первого ряда в лечении легочной гипертензии, легочного сердца, а также АГ при ХОБЛ
- Для длительного лечения легочной гипертензии и АГ в сочетании с ХОБЛ применяют амлодипин , обладающего высоким сродством к гладкой мускулатуре артерий и легочных сосудов.

# ИНГИБИТРЫ АПФ

- Успешное лечение легочной гипертензии у больных ХОБЛ
- Доказанная кардио- и вазопротекция
- Блокада высокой активности РААС при АГ и ХОБЛ, уменьшение активности САС
- Уменьшение облитерации дыхательных путей



брадикининовый кашель до 20%

# Блокаторы АТ<sub>1</sub> – ангиотензиновых рецепторов

- Более селективная блокада РААС, блокада ангиотензина II без участия АПФ
- Отсутствие препарат- индуцированного кашля
- Предположительное отсутствие механизмов, способных ухудшать респираторную функцию
- Но! Недостаточно исследований по влиянию БАР на функцию легких при длительном их приеме

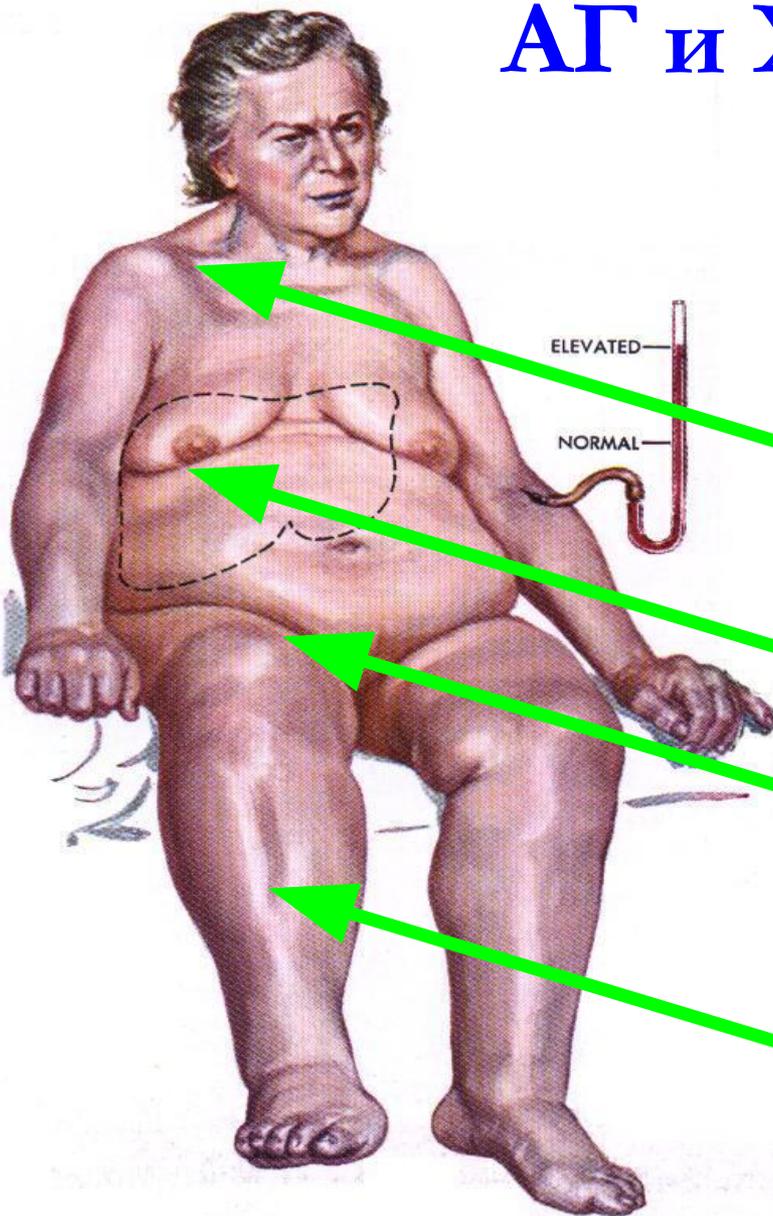
# Экватор

**амлодипин - 5 мг (10 мг)**

**лизиноприл – 10 мг (20 мг)**

# АГ и ХСН

## Right Heart Failure



**JVP**

**Hepar**

**Ascites**

**Ankle Edema**

**Weight**

# Основные препараты для лечения ХСН

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы АРА

Терапия рамиприлом приводит к замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, снижению частоты ИМ или сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией ЛЖ после реваскуляризации (FIRE, AIREX, APRES).

# Исследование ATLAS

*(Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)*

---

## **Результаты исследования:**

- *Высокие дозы лизиноприла снижают риск смерти у пациентов с ХСН на 12% (p=0,002)*
- *Количество госпитализаций было значительно ниже в группе высоких доз как по кардиоваскулярным причинам (16%, p=0,05), так и по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности (24%, p=0,002)*
- *Различий по переносимости лизиноприла в обеих группах не отмечено*
- *Из-за существенного снижения расходов на госпитализацию (наиболее «затратная» часть лечения ХСН) выявлено снижение общей стоимости лечения на одного больного в группе высоких доз лизиноприла*

# ЛЕЧЕНИЕ АГ и ХСН

- Эффективны тиазидоподобные диуретики (ALLHAT)
- С бессимптомной сердечной недостаточностью – ингибиторы АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы
- С симптомной ХСН – петлевые диуретики, иАПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл),  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол сукцинат, карведиол, небиволол)
- Дополнительный положительный эффект вызывают верошпирон (более эффективен при ФК III-IV, эплеренон – после ИМ)
- У пациентов с резистентной АГ и ХСН – амлодипин и фелодипин

# Ренессанс антагонистов альдостерона в терапии сердечно-сосудистых заболеваний



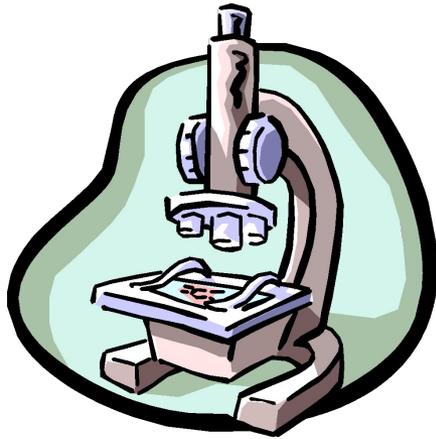
**спиронолактон 25 мг/сут**, а также диуретики + ИАПФ  
смертности: общей на 31%, от ХСН на 36%, внезапной на 29%  
числа госпитализаций: на 30%, от ХСН на 35%

На 1000 пролеченных больных: предотвращено 72 смерти, 264 госпитализации

RALES. Pitt B. et al. N. Engl. J. Med.; 1999; 341: 709-717

**ВЕРОШПИРОН**

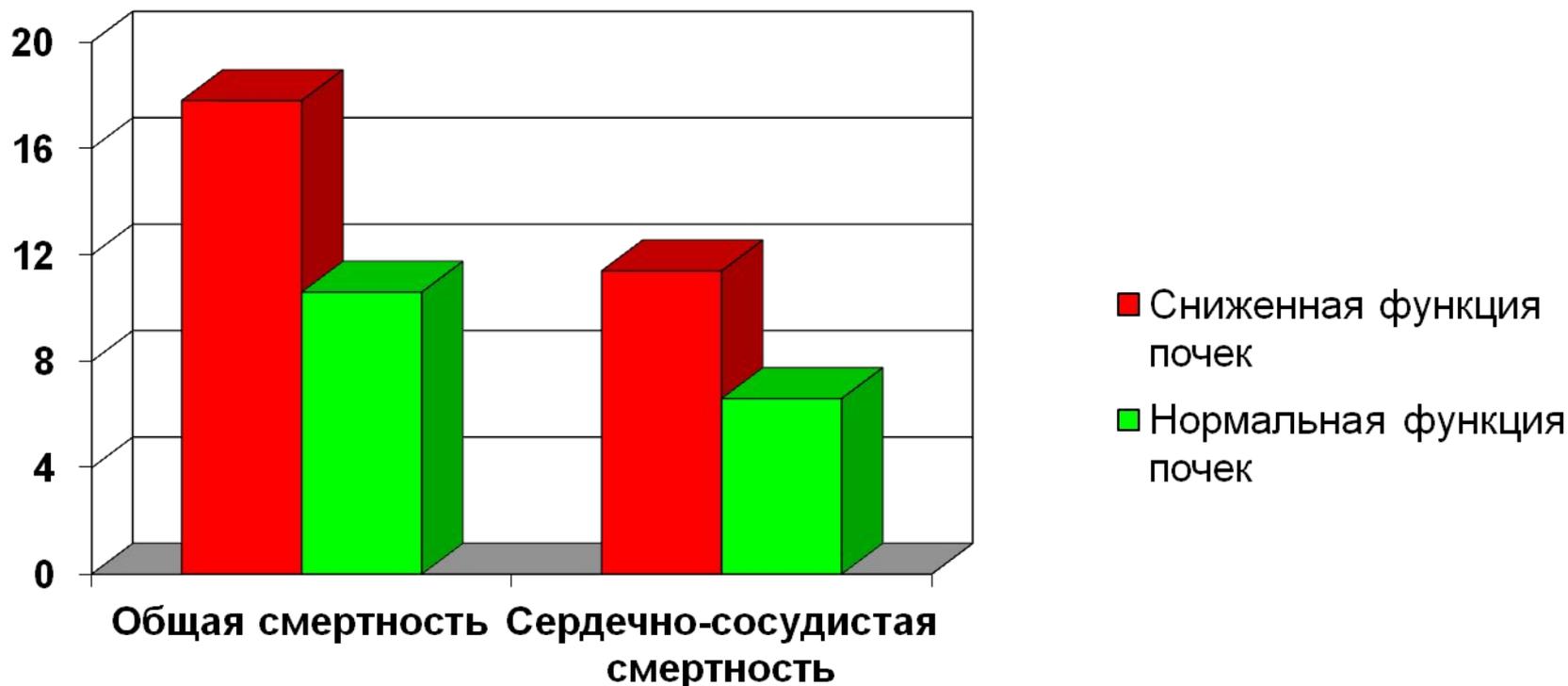
# Гломерулярные заболевания почек, возможности нефро и кардио протекции



# Нарушение функции почек, как предиктор неблагоприятных исходов

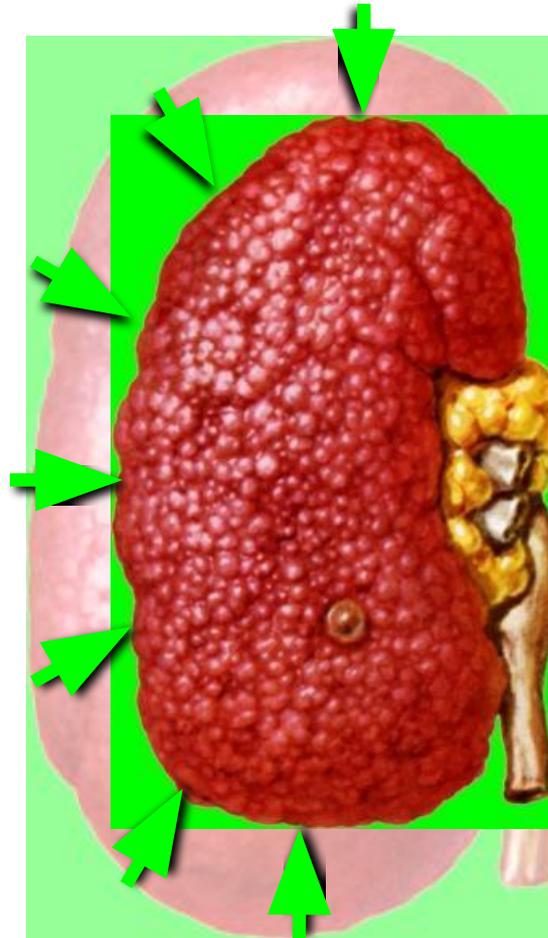
Исследование HOPE: 980 больных с нарушенной функцией почек ( Cr > 124  $\mu\text{mol/l}$ ) и 8307 - с нормальной

%



# Kidney Changes

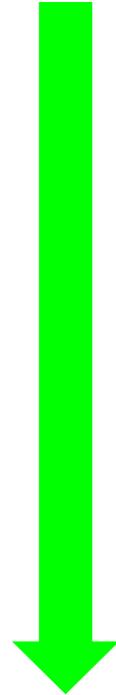
Essential Hypertension



**Granular  
Arteriosclerotic  
Small Kidney**

# ЧТО ДЕЛАТЬ?

- Проблема внутриклубочковой гипертензии
- Проблема протеинурии
- Проблема повышенного содержания ангиотензина II



# НЕФРОПРТЕКЦИЯ ВКЛЮЧАЕТ

## I. Нормализацию АД

## II. Коррекцию протеинурии

- **нормоальбуминурия:**

- ↓ животного белка до 0,6-1,0 г/кг (до 40 г)
- отказ от курения

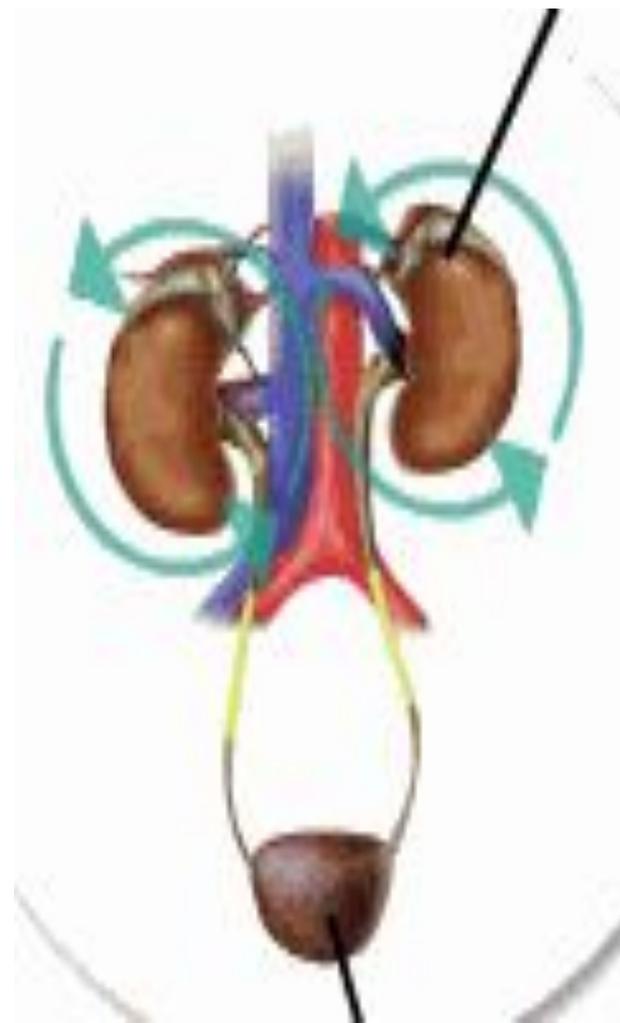
- **микроальбуминурия:**

- ограничение соли до 3-5 г/сут
- ↓ животного белка до 0,6-0,8 г/кг (до 40 г)
- иАПФ (↓ внутрипочечной гемодинамики)

- **протеинурия:**

- иАПФ/АРА
- антагонисты кальция, β-блокаторы
- петлевые диуретики
- малобелковая диета (06-0,3 г/сут)

## III. Коррекцию липидного обмена



# Нормализация АД при БП

- ***Антигипертензивная терапия***

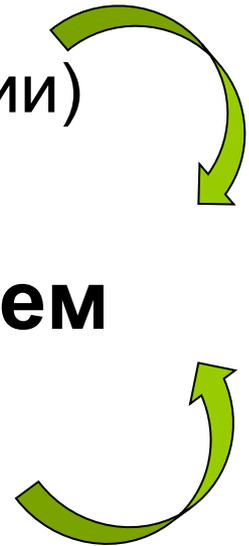
препарат должен обладать

- **нефропротективным**

(N – внутриклубочковой гипертензии)

**действием**

- **кардиопротективным**



# Нефропротекция - как и чем?

- Лекарства первой линии для нефропротекции – ингибиторы АПФ и блокаторы АРА
- Эффективность нефропротекции зависит от длительности блокады ангиотензина II.
- Раннее назначение препарата!

Исследование AIPRI и REIN

# АГ и ХБП

- При сохраненной функции почек – комбинация иАПФ и тиазидного диуретика, блокатора АРА и тиазидного диуретика
- При креатинине выше 177 мкмоль/л (СКФ < 40 мл/час) – комбинация петлевых диуретиков с иАПФ или блокаторами АРА
- В комбинации с иАПФ или блокаторами АРА можно АК

# Дополнительные свойства АК

- Снижение системного АД и почечного перфузионного давления
- Расширение почечных артериол
- Торможение пролиферации мезангиальных клеток
- Повышение скорости клубочковой фильтрации
- Умеренное натрийуретическое действие

**и АПФ**

**+**

**Антагонисты кальция**

**Экватор**

**амлодипин - 5 мг (10 мг)**

**лизиноприл – 10 мг (20 мг)**

# Влияние ингибиторов АПФ на почечную гемодинамику

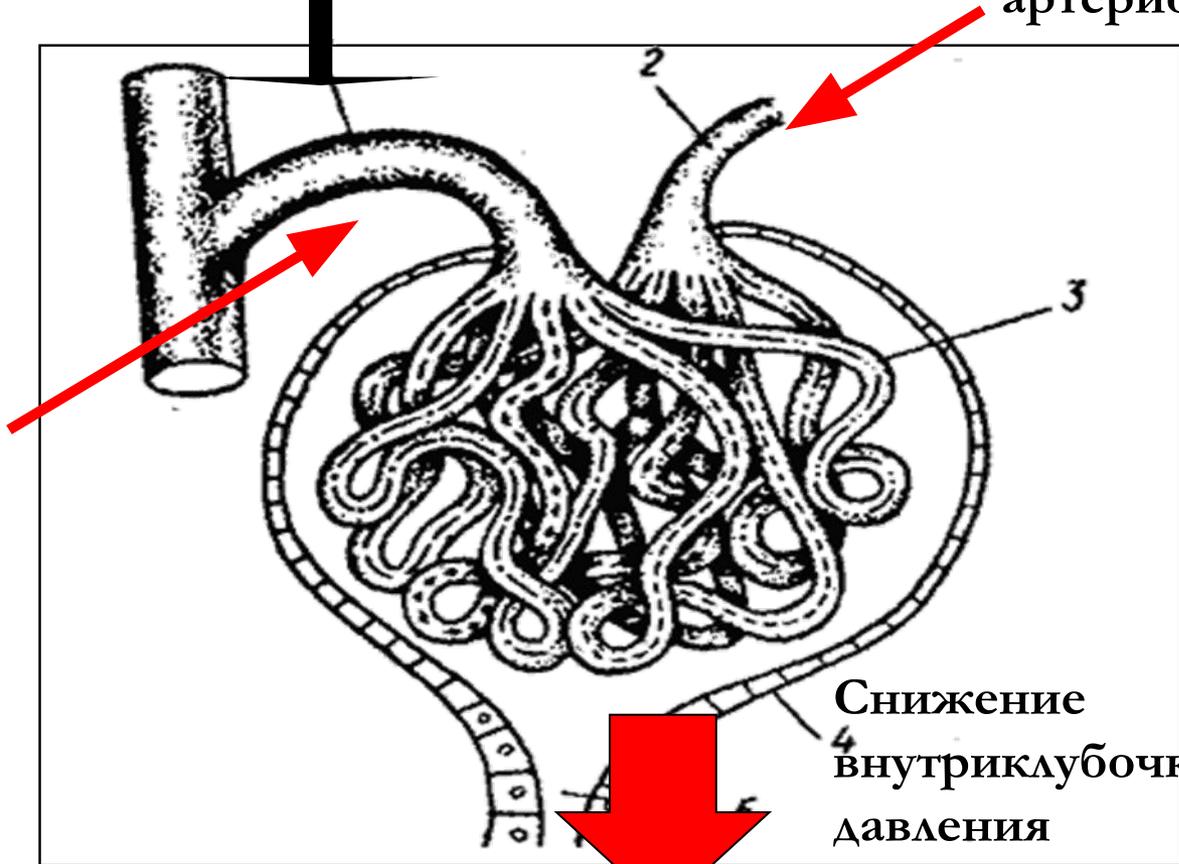
иАПФ



РАСШИРЕНИЕ



Приносящая артериола



Выносящая артериола

Снижение внутриклубочкового давления

# Антагонисты ангиотензина II

- **Лозартан** (Сентор)
  - **RENAAL** – проспективное исследование
  - 1513 пациентов в 250 центрах 28 стран (31-70 лет; протеинурия > 300 мг/л и креатинин > 1,3-3,0 мг/дл)
  - Цель: изучение нефропротективных свойств
  - **Лозартан** – 50-100 мг/сут; 3,4 г (2001г)
    - СД 2 тип + ХПН начальная стадия
    - на 20% ↓ риск развития терминальной **ХПН**
    - на 28% ↓ потребность в **гемодиализе**
    - на 25% ↓ риск удвоения **креатинина**
- (RR – 16%; p=0,024)

# иАПФ+БРА

- комбинированная терапия БРА + иАПФ (эналаприл-лозартан, беназеприл-валсартан, лизиноприл-кадесартан, рамиприл-ирбесартан) у пациентов с заболеваниями почек, варьирует по своей длительности от 1 месяц (Russo 1999, Ruilope 2000, Agarwal 2001) до 36 месяцев (Nakao 2003).

При этом полученные данные весьма спорные, поскольку выборка пациентов была немногочисленна (от 8 до 263 пациентов): с одной стороны, было показано снижение уровня протеинурии и уровня артериального давления (Ferrari: фозиноприл-ирбесартан в 2002, Jacobsen: беназеприл-валсартан в 2003), с другой – не выявила дополнительных положительных эффектов (Iodis : рамиприл-ирбесартан в 2003 , Накао: трандолаприл-лозартан в 2003 г.).

- применение иАПФ и/или БРА, вследствие нарушения механизма обратной связи, сопровождается нарастанием концентрации проренина и ренина плазмы. Которые могут проявлять свою профибротическую активность действуя на специфический рецептор. Основываясь на этих данных, сегодня активно идут исследования нового препарата – алискирена – прямого ингибитора ренина.

# Альдостерон

- Альдостерон играет ключевую роль в возникновении эндотелиальной дисфункции, воспаления, протеинурии, почечного и сердечного фиброза, что косвенно может указывать на рациональность применения блокаторов альдостерона с целью кардио- и нефропротекции. В ряде клинических исследований есть данные о эффективности назначения спиронолактона в сочетании с иАПФ и/или БРА у пациентов с ХПН, несмотря на потенциально опасную комбинацию в отношении развития клинически значимой гиперкалиемии.

# АГ и Хронический алкоголизм

- Хроническое потребление алкоголя вызывает 5-25% всех гипертензивных состояний
- Хроническая алкогольная интоксикация

Преждевременная  
смерть

Прогрессирование  
СН

Сосудистые  
мозговые  
катастрофы

# АГ и алкоголизм

- XX век- у офицеров Французской армии, которые употребляли более 2,5 литров вина в день, повышалось систолическое АД
- В России употребление алкоголя до 15 литров на душу населения в год, 40 мл чистого этанола в день

# АГ и алкоголизм

- Модели и связи:
  1. Пороговая- убедительная связь алкоголь-гипертония начинается с определенной дозы
  2. Линейная – степень повышения АД зависит от дозы
  3. J-образная – трезвенники имеют более высокие цифры АД, нежели употребляющие алкоголь в умеренных количествах
  4. Минимальная доза алкоголя – 24 грамма 100% этанола в сутки

# АГ и алкоголизм

- Алкогольная гипертония не однородна по клиническому течению:
  1. У больных алкоголизмом I-II ст. после алкогольных эксцессов повышение АД чаще происходит на 1-5 сутки до 180/100-160/90 мм рт.ст.
  2. > 2 дринок в сутки увеличивало АД на 20-30%
  3. До 1-1,5 дринок в сутки – АД не изменялось

# Патогенетические механизмы АГ

- Нет особых механизмов
- Активация СНС
- Увеличение выработки катехоламинов (стресс)
- Повышение активности РАС
- Нарушение транспорта ионов  $Ca^{++}$
- Снижение синтеза NO
- Гипертония при синдроме отмены носит катехоламиновый характер и особенно в первые 72 часа развернутой картины абстиненции

# Патогенетические механизмы АГ

- Активация СНС → спазм сосудов ↑ ЧСС
- Ацетоальдегид вызывает симпатомиметический эффект за счет катехоламинов, увеличивается УО,МО,АД
- Активирует РАС

# Лечение

- Эффективны клонидин, в-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ с учетом их метаболизма
- При кризах – пропронолол 1 мг в минуту до 5 мг в \в, эналаприлат-0,5-1,0 в/в
- Нифедипин 10 мг под язык, каптоприл- 50 мг
- При алкогольном абстинентном синдроме – нейролептики и фенозепам в/в

# Факторы риска развития инсульта, связанные с АГ

- Уровень АД (САД, ИСГ)
- Высокая активность ренина
- Поражение органов-мишеней
- Высокое АД в утренние часы
- Гипертонические кризы
- Высокая вариабельность АД (перепады АД от высоких до низких значений)

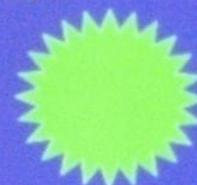
# Пути решения проблемы

- Диагностика больных с высоким риском развития инсульта на амбулаторном этапе
- Подбор адекватной антигипертензивной терапии с целью профилактики инсульта
- Динамическое наблюдение за этими больными

# Суточный профиль АД и микрокровоизлияния в мозг

## Результаты:

1. 24 час , дневные и ночные АД коррелировали с наличием малых глубинных кровоизлияний
2. При ночной гипертензии в 5-6 раз чаще встречались малые кровоизлияния!



L.Henskes et al. Hypertension,  
2008;51:62-68

# Основные направления профилактики мозгового инсульта

- Воздействие на модифицируемые факторы риска
- Адекватная гипотензивная терапия
- Лечение дезагрегантами (аспирин, плавикс), при наличии риска кардиоэмболического инсульта – антикоагулянтами (варфарин)
- Хирургическое лечение гемодинамически значимых стенозов сонных артерий, перенесших ТИА или инсульт, при наличии стенозов сонных артерий 70%

# Снижение АД всего на 5 мм рт. ст.

- Приводит к снижению риска развития инсульта на 14%
- К снижению общей смертности на 7%
- Частота возникновения инсультов в определенном регионе является наилучшим показателем качества контроля АД у населения

# Профилактика цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертензии

Первичного инсульта

1. Тиазидные диуретики
2. БАБ
3. АКА
4. ИАПФ
5. Блокаторы рецепторов АII

Повторного инсульта

Периндоприл + индапамид  
Эпросартан

ГЭ

Существует ли оптимальный класс гипотензивных препаратов?

# Первичная профилактика инсульта

- Главный аспект первичной профилактики инсульта –  
снижение АД до целевых цифр!!!

**Лозартан 50 мг +  
гидрохлортиазид 12,5 мг  
(Ко-Сентер)**

# Антагонисты кальция в лечении АГ

- Амлодипин
- Лацидипин
- Лерканидипин

Обладают преимущественно сосудистыми эффектами (артериальная вазодилатация), не влияя на частоту сердечных сокращений

# АК в предупреждении острых церебральных событий

- На фоне терапии амлодипином уменьшается толщина интимы-медии сонной артерии вне зависимости от уровня АД
- Уменьшается прогрессирование атеросклеротической бляшки сонной артерии вне зависимости от уровня АД
- Через 2 года терапии на 50% ниже частота деменции и болезни Альцгеймера

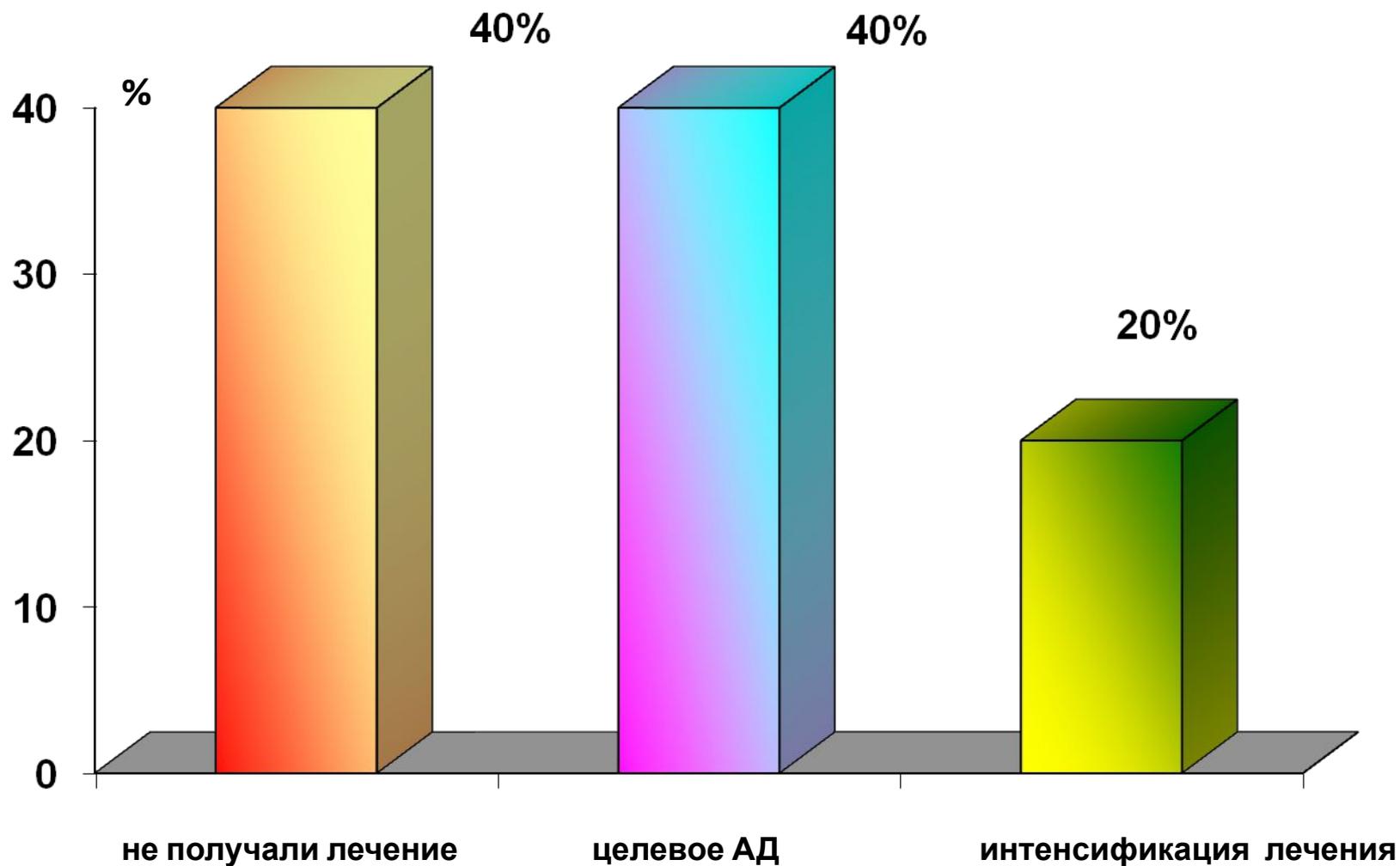
Silius S. et al. Lancet. June 2005.

# Эффективность вторичной профилактики ТИА / инсульта

Стратегия вторичной проф-ки	Относ. ↓ риска
Аспирин	28%
Клопидогрель или тиклопидин (в сравнении с аспирином)	13 + 28 = 41%
Лечение гипертензии	28%
Статины для гиперхолестеринемии	25%
Отказ от курения	33%
Каротидная эндартериэктомия*	44%

\*\* для симптоматического стеноза > 70%, для ежегодного риск повторного инсульта = 8,8%

# Лечение пациентов АГ после инсультов





Alexander Sychov

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!