

ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАЗНЫХ СТАДИЙ И ФОРМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ДОКАЗАННЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ГБ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ:

- сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность непрерывно растет по мере увеличения систолического, диастолического и пульсового АД,
- единые значения нормального АД у пациентов 18-80 лет,
- стандартный метод установления степени ГБ – аускультативный метод определения АД по Н.С. Короткову,
- индивидуальный прогноз у больного ГБ зависит от степени суммарного сердечно-сосудистого риска,
- начало медикаментозной терапии зависит от степени риска ГБ,
- важно достичь целевое АД,
- независимо от степени тяжести ГБ, пола, возраста пациента лечение улучшает долгосрочный прогноз пропорционально степени снижения АД,
- основная масса антигипертензивных препаратов одинаковы по гипотензивной мощности.

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД, ММ рт. ст.

<i>Целевой уровень АД</i>	< 140/90
МОЛОДОЙ ВОЗРАСТ	< 130/85
ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ	<140/90
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ БЕЗ ПРОТЕИНУРИИ	< 130/85
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ С ПРОТЕИНУРИЕЙ	< 120/75
ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	< 120/75

Определения и классификация уровней АД (Европейское общество гипертензии и Европейское общество кардиологов, 2003).

категория	САД	ДАД
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
Гипертензия 1 степени (мягкая)	140-159	90-99
Гипертензия 2 степени (умеренная)	160-179	100-109
Гипертензия 3 степени (тяжелая)	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	<90

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ АГ

Изменение	Рекомендации	Примерное снижение систолического АД
Снижение массы тела	Поддержание нормальной массы тела	5-20 мм рт.ст. на каждые 10 кг снижения
Соблюдение диеты	Потребление большого количества фруктов, овощей и снижение потребления жиров (особенно насыщенных)	8-14 мм рт.ст.
Уменьшение потребления натрия с пищей	Суточные дозы должны составлять: 2-4 г натрия или 6 г натрия хлорида	2-8 мм рт.ст.
Повышение физической активности	Регулярное выполнение аэробных физических нагрузок (быстрая ходьба 30' в день)	4-9 мм рт.ст.
Умеренность в употреблении алкоголя	Для большинства мужчин максимум 30мл этанола в день, для женщин и мужчин с небольшой массой тела максимум – 15 мл этанола в день	2-4 мм рт.ст.

ОШИБОЧНЫЕ МНЕНИЯ:

- ценность курсового лечения ГБ,
- существование "рабочего" АД,
- единственная задача лечения – снижение повышенного АД,
- более важная роль диастолического АД при диагностике и контроле АГ,
- опасность длительного приема антигипертензивных препаратов.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГБ

- должна проводиться длительно, у большинства больных в течение всей жизни;
- обеспечить достаточное снижение АД в течение суток;
- используемые для терапии препараты должны иметь доказательства положительного влияния на продолжительность жизни больных;

Основные классы антигипертензивных препаратов, рекомендуемые для начальной и поддерживающей терапии:

- диуретики,
- β-адреноблокаторы,
- α-адреноблокаторы,
- антагонисты кальция,
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),
- антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ФАКТОРАМИ:

- предшествующим успешным или неуспешным опытом лечения конкретного пациента,
- профилем сердечно-сосудистого риска больного,
- наличием поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ГБ:

- задержка жидкости и признаки гиперволемии (отеки),
- сопутствующая сердечная недостаточность,
- для усиления действия всех других классов препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- ОПН, анурия (для тиазидных),
- тяжелые и декомпенсированные формы сахарного диабета и подагры,
- первый триместр беременности.

Общая характеристика диуретиков

Препараты	Разовая доза	Кратность приема	Продолжительность действия (час.)
Тиазидовая группа: -гипотиазид -хлорталидон (оксодолин)	6,25-12,5 12,5-50	1-2 1	12-18 24-72
Индолиновые производные: идапамид(индопрес) Арифон-ретард	2,5 1,5	1 1	24 24
Петлевые диуретики: Фуросемид Этакриновая кислота	20-100 25-100	2-3 2-3	6-8 6-8

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИУРЕТИКОВ ПО ДАННЫМ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

SYST-EUR: доказано снижение риска мозгового инсульта, частоты развития сердечной недостаточности, смертности от сердечно-сосудистых причин при применении **тиазидных диуретиков** у пациентов с систолической гипертензией

LIVE: доказано, что применение **индапамида** вызывает реверсию гипертрофии миокарда левого желудочка

ALLHAT: достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин под влиянием **тиазидных диуретиков**

PROGRESS: комбинация ингибитора АПФ периндоприла и диуретика **индапамида** на 28% снижает частоту повторного мозгового инсульта, на 50% - геморрагического инсульта, на 38% - частоту развития инфаркта миокарда

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ β-БЛОКАТОРОВ

У БОЛЬНЫХ ГБ:

- признаки гиперсимпатикотонии (тахикардия, высокое пульсовое давление, гиперкинетический синдром),
- сопутствующая ИБС и перенесенный инфаркт миокарда,
- сопутствующая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность,
- сопутствующая предсердная и желудочковая аритмия,

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- синдром слабости синусового узла,
- синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1'),
- атриовентрикулярная блокада выше I степени,
- бронхиальная астма,
- декомпенсированная сердечная недостаточность.

Факторы, ограничивающие длительное применение β -адреноблокаторов при ГБ:

- отрицательный инотропный эффект с появлением или усилением СН,
- периферическая вазоконстрикция (с-м Рейно, перемежающаяся хромота),
- брадикардия или блокады сердца,
- психоэмоциональные расстройства,
- нарушения липидного обмена,
- мышечная слабость, снижение толерантности к нагрузке,
- синдром отмены,
- снижение гликогенолиза, гипогликемия у больных, принимающих инсулин,
- импотенция.

НЕР (The Trial of Treatment of Hypertension in The Elderly in Primary Care)

Открытое исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

изучение эффективности противогипертензивного лечения у пожилых пациентов (атенолол в сравнении с плацебо).

ДИЗАЙН

были включены 884 мужчин и женщин в возрасте 60-79 лет с диастолическим АД более 105 мм рт.ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не зарегистрировано существенного эффекта на заболеваемость и смертность от ИБС.

The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- оценка и сравнение влияния стандартной антигипертензивной терапии (бета-блокатор+диуретик, если необходимо) и современной схемы лечения (амлодипин + иАПФ, если необходимо) на возникновение опасной сердечно-сосудистой патологии (ИБС, инсульты) и общую смертность.

ДИЗАЙН

- в исследовании в течение 5 лет принимало участие около 18000 пациентов с артериальной гипертензией без предшествующей ИБС с по крайней мере 3 другими факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- исследование показало достоверное **увеличение** количества случаев смертельных и несмертельных инсультов (5% и 3%), сердечно-сосудистой заболеваемости (16% и 14%) и смертности (3,5 % и 2%), а также общей смертности (8,5% и 7%) при использовании стандартной, базирующейся на бета-блокаторе, схеме лечения по сравнению с современной в течение 5 лет. Так же было выявлено большее количество случаев впервые выявленного **сахарного диабета** (8,5% и 6 %)

ИССЛЕДОВАНИЕ LIFE

Препаратами сравнения в лечении гипертонической болезни были **лозартан** и **атенолол**.

Новых случаев сахарного диабета в процессе лечения лозартаном зарегистрировано на **25%** меньше, чем в группе терапии атенололом

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.

ГРУППЫ (ТКАНЕВАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ)	ПЕРВОЕ ПОКОЛЕНИЕ	ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ		ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ
		НОВЫЕ ФОРМЫ (ПА)	НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ПБ)	
ДИГИДРОПИРИДИНЫ <i>(АРТЕРИИ > СЕРДЦЕ)</i>	НИФЕДИПИН, (ФЕНИГИДИН, КОРИНФАР, КОРДАФЕН)	НИФЕДИПИН SR/GITS, ФЕЛОДИПИН SR, НИКАРДИПИН SR	ИСРАДИПИН (ЛОМИР) НИМОДИПИН (НИМОТОП) ФЕЛОДИПИН	АМЛОДИПИН (НОРВАСК) ЛАЦИДИПИН
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ <i>(АРТЕРИИ = СЕРДЦЕ)</i>	ДИЛТИАЗЕМ, (ДИАКОРДИН, ДИЛЬРЕН, РЕТАЛЗЕМ)	ДИЛТИАЗЕМ SR (ДИАКОРДИН-РЕТАРД)	ГАЛЛОПАМИЛ	
ФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ <i>(АРТЕРИИ < СЕРДЦЕ)</i>	ВЕРАПАМИЛ (ИЗОПТИН, ЛЕКОПТИН)	ВЕРАПАМИЛ SR		

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ ГБ:

- средний и преклонный возраст,
- изолированная систолическая гипертензия,
- низкий уровень ренина,
- сахарный диабет,
- поражение паренхимы почек (в сочетании с иАПФ и АРА II),
- ИБС,
- дислипидемия,
- негроидная раса,
- суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия (кроме дигидропиридиновых),
- нарушение мозгового и периферического кровообращения.

Для плановой терапии АГ рекомендуется назначать только антагонисты кальция длительного действия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- сердечная недостаточность (кроме амлодипина),
- беременность (кроме верапамила),
- значительная тахикардия (для дигидропиридиновых препаратов),
- брадикардия и блокады сердца (для верапамила и дилтиазема) .

Ингибиторы АПФ. Эволюция восприятия и использования во врачебной практике.

Годы	Основные действия	Цель использования
80 – е годы	Вазодилатация	Гипертензия
1990 –1995	Антинейроэндокринное	Сердечная недостаточность
1995 - 2004	Антиатеросклеротическое	Вторичная профилактика

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ АПФ ПРИ ГБ:

- признаки повышения активности ренин-ангиотензиновой системы,
- отеки,
- нефропатия и начальная стадия почечной недостаточности,
- сахарный диабет I типа,
- сахарный диабет II типа и протеинурия,
- значительная гипертрофия левого желудочка,
- перенесенный инфаркт миокарда,
- систолическая дисфункция левого желудочка или сердечная недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- двусторонний стеноз или стеноз артерии единственной почки,
- гиперкалиемия ($> 5,5$ ммоль/л),
- беременность.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

- кашель,
- ангионевротический отек.

STONE (Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly)

Простое слепое, плацебо-контролируемое,

мультицентровое (Китай).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

оценить эффективность нифедипина у пожилых больных с АГ.

ДИЗАЙН

Наблюдали 1632 пациента, (765 мужчин и 867 женщин) в возрасте 60-79 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. в среднем 30 мес. Конечные точки: инсульт, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, тяжелая аритмия, внезапная смерть и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе плацебо наблюдалось 77 вышеуказанных событий, 32 - в группе нифедипина, что было очень значимо. АД снизилось в обеих группах, но достоверно более выраженным эффект был в группе нифедипина (по сравнению с группой плацебо). Это различие усиливалось с увеличением продолжительности лечения. По сравнению с плацебо, лечение нифедипином привело к достоверному снижению относительного риска развития инсульта и тяжелой аритмии.

Тактика применения ингибиторов АПФ при ГБ

- перед назначением ингибиторов АПФ желательно отменить все другие антигипертензивные препараты,
- необходимо исключить заболевания, при которых ингибиторы АПФ не эффективны или вызывают побочные эффекты,
- у больных пожилого возраста с длительной и тяжелой гипертензией, с дисфункцией почек наиболее безопасны препараты с двумя основными путями элиминации активных метаболитов (фозиноприл, спиронаприл, моэксиприл),
- дозу ингибиторов АПФ подбирают эмпирически, начиная с наименьших из рекомендованных. Под контролем АД, калия и креатинина крови дозу препарата повышают до среднетерапевтической,
- полный антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ наступает после нескольких недель терапии,
- если ингибитор АПФ в средних дозах после 2-4 недель лечения не вызывает достаточного антигипертензивного действия, рекомендовано добавить тиазидный диуретик или антагонист Са.

Результаты многоцентровых контролируемых исследований по применению иАПФ при ГБ

HOPE:

достоверное снижение частоты мозгового инсульта на 32%, инфаркта миокарда на 20%, смертности от сердечно–сосудистых причин на 26% на фоне терапии **рамиприлом**

ABCD:

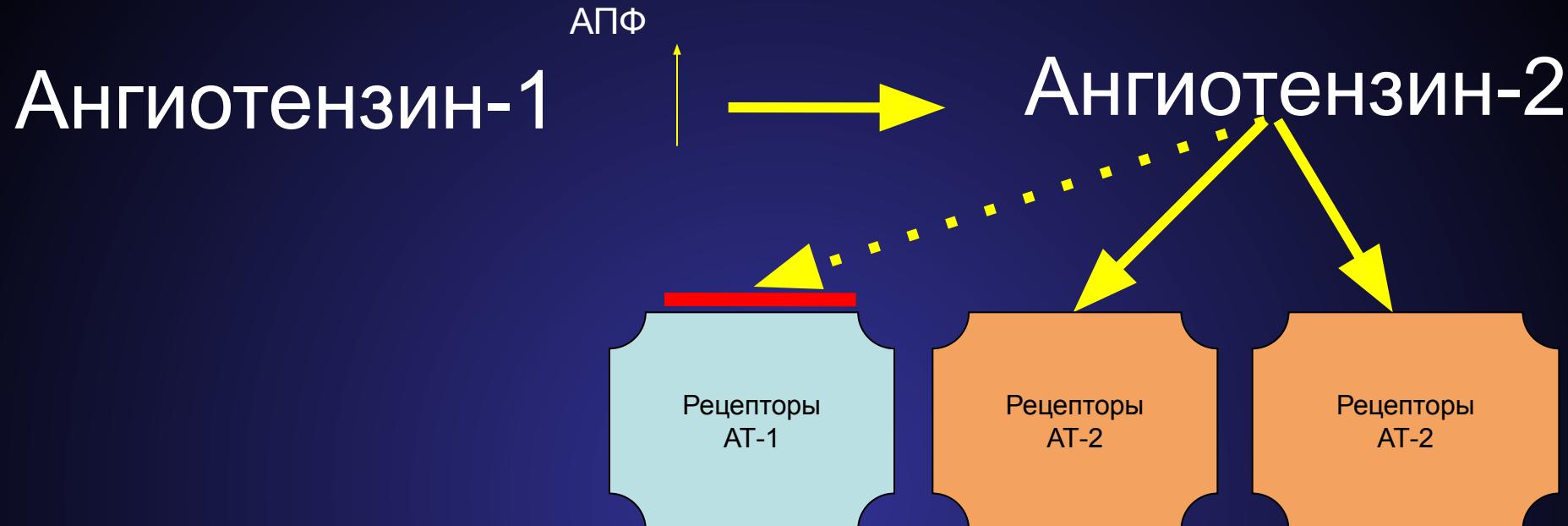
достоверное снижение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда на фоне терапии **эналаприла малеатом**

PROGRESS:

комбинация ингибитора АПФ **периндоприла** и диуретика индапамида на 28% снижает частоту повторного мозгового инсульта, на 50% - геморрагического инсульта, на 38% - частоту развития инфаркта миокарда

EUROPA:

снижение частоты инфаркта миокарда на 22%, риска развития сердечной недостаточности на 39% на фоне терапии **периндоприлом**



Блокаторы AT = иАПФ

Блокаторы AT > иАПФ

Блокаторы AT < иАПФ



Однаковый
Лучше
Хуже

Возбуждение рецепторов AT₂:
Антипролиферация/ингибиция клеточного роста
Клеточная дифференцировка
Репарация тканей
Апоптоз
(вазодилатация)
Развитие почек и мочевыводящих путей

AT_2 -рецепторы и сердечно-сосудистое ремоделирование

Классические взгляды:

- AT_1 опосредует гипертрофический и фибротический эффекты Ангиотензина-2;
- AT_2 уравновешивает угнетающие эффекты.

Нуждаются в клиническом изучении для исследования структурных кардиоваскулярных эффектов блокаторов AT_1 -рецепторов длительного действия у пациентов с гипертонической болезнью.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Лосартан (Козаар) – 50-100 мг в сутки

Ирбесартан (Апровель) – 75-300 мг в сутки

Телмисартан (Микардис) – 40-80 мг в сутки

Вальсартан (Диован) – 80-160 мг в сутки

Кандесартан (Атаканд) – 8-16 мг в сутки

Эпросартан (Теветен) – 600-800 мг в сутки

ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АРА II

- LIFE:** лосартан в сравнении с атенололом достоверно больше снижал риск развития инсульта (на 25%) и смертность (на 39%) у больных ГБ
- SCOPE:** доказано снижение частоты развития фатального и нефатального инсульта на фоне терапии кандесартаном
- RENAAL:** нефропротективное действие лосартана – снижение протеинурии на 35% и частоты развития терминальной ХПН на 28%
- CATCH:** кандесартан не уступал эналаприлу по способности вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка

Отличия фармакологических эффектов АРА II от эффектов иАПФ:

- более высокая антигипертензивная эффективность у женщин и больных с низкоренинными формами ГБ(ожирение, сахарный диабет),
- отсутствие накопления биологически активных веществ(сухой кашель, ангионевротический отек),
- дополнительные вазодилатирующий и антиплифративный эффекты, связанные со стимуляцией AT₂-ангиотензиновых рецепторов,
- более выраженное симпатолитическое действие

ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ α -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ:

- гиперлипидемия,
- инсулинрезистентность и сахарный диабет II типа,
- **аденома** предстательной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- беременность и лактация,
- застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка.

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Сравнить эффективность доксазозина (α -блокатор) и хлорталидона (диуретик) при артериальной гипертонии (АГ) с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

ДИЗАЙН

- 24 335 больных в возрасте >55 лет с систолическим артериальным давлением (АД) >140 мм рт. ст. или диастолическим АД >90 мм рт. ст., ранее получавшие гипотензивную терапию и имеющие >1 фактора риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) помимо АГ.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

- Лечение доксазозином было прекращено досрочно. На момент прекращения наблюдения статистически значимых различий между группами по основному критерию оценки не выявлено. Однако в группе доксазозина был выше риск развития инсульта и сердечно-сосудистых осложнений, включая застойную сердечную недостаточность и стенокардию.

ВЫВОД

При АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений применение хлорталидона сопровождается меньшей частотой развития таких осложнений (включая инсульт, застойную сердечную недостаточность и стенокардию), чем применение доксазозина.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ:

- одновременное использование препаратов двух различных фармакологических групп более активно снижает АД за счет воздействия на различные патогенетические механизмы гипертензии,
- предупреждает активацию контррегуляторных механизмов в ответ на снижение АД,
- устойчивое снижение АД может быть достигнуто при использовании меньших доз препаратов, что уменьшает частоту побочных реакций,
- применение двух препаратов может в большей степени предотвращать поражение органов-мишеней (сердце, почки),
- назначение второго препарата может уменьшить (или ликвидировать) нежелательные реакции, вызываемое первым.

ДИУРЕТИК

ИНГИБИТОР АПФ

ГИПЕРРЕНИНЕМИЯ
УВЕЛИЧИВАЕТ УРОВЕНЬ
АНГИОТЕНЗИНА II

ПОНИЖАЕТ УРОВЕНЬ
КАЛИЯ

ПОВЫШАЕТ СОДЕРЖАНИЕ

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ

ПОНИЖАЕТ УРОВЕНЬ,
АТ II, УМЕНЬШАЕТ ПРОДУК-
ЦИЮ АЛЬДОСТЕРОНА

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

СНИЖАЕТ СОДЕРЖАНИЕ
МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ

- Наиболее распространенные комбинированные препараты:
- Капозид (50 мг каптоприла и 25 мг гидрохлортиазида)
- Ко-ренитек (20 мг эналаприла и 12,5 мг гидрохлортиазида)
- Энап-Н / Энап НЛ (10 мг эналаприла и 25/12,5 мг гидрохлортиазида)
- **НОЛИПРЕЛ** (низкодоз. комбинац. док.)

Диуретик + β-адреноблокатор

β-адреноблокатор + диуретик

Умеренная задержка Na^+

Ликвидирует гипернатриемию

Угнетает секрецию
ренина

Увеличивает секрецию
ренина

Тенорик (100 мг атенолола и 25 мг хлорталидона)
Зиак (2,5;5;10 мг бисопролола и 6,25 гидрохлортиазида)

ДИУРЕТИК + АРА II

ЦЕЛЬ КОМБИНАЦИИ: УСИЛЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ АРА II.



***наиболее распространенные комбинированные
препараты:***

- КО-ДИОВАН (валсартан (диован) 80-160 мг + гидрохлортиазид 12,5мг);
- ГИЗААР (лозартан (козаар) 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);
- АВАЛИД (ирбесартан (апровель) 150, 300 мг + гидрохлортиазида 12,5 мг);
- АТАКАНД-ПЛЮС (кандесартан (атаканд) 4,6,16 мг + гидрохлортиазид 12,5,25 мг).

иАПФ И АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ - ПРЕМУЩЕСТВА КОМБИНАЦИИ:

- аддитивный эффект,
- усиление нефропротекторного действия,
- уменьшение активности РАС,
- ликвидация отеков стоп,
- реже возникает сухой кашель.
- Наиболее распространенные комбинированные препараты:
 - ТАРКА (1,2,4 мг трандолаприла + 180,240 мг верапамила-Р),
 - УНИМАКС (5 мг рамиприла (униприл) и 5 мг фелодипина R),
 - ТЕКЗЕМ (10 мг эналаприла и 180 мг дилтиазема).

Благодаря контролируемым клиническим исследованиям развенчаны ниже перечисленные мифы:

- Опасность снижения повышенного АД у пожилых людей, больных изолированной систолической АГ, ХПН, СН, пациентов, перенесших инсульт;
- β-адреноблокаторы и диуретики противопоказаны пациентам с СД и дислипидемией;
- иАПФ обладают уникальным сердечно-сосудистым протективным действием;
- БРАII являются средством выбора для богатых пациентов, испытывающих кашель при приеме иАПФ.