

Спорные вопросы АГ в фокусе нейропротекции

**Каким должен быть целевой уровень АД
у больных АГ высокого и очень
высокого риска развития ССО?**

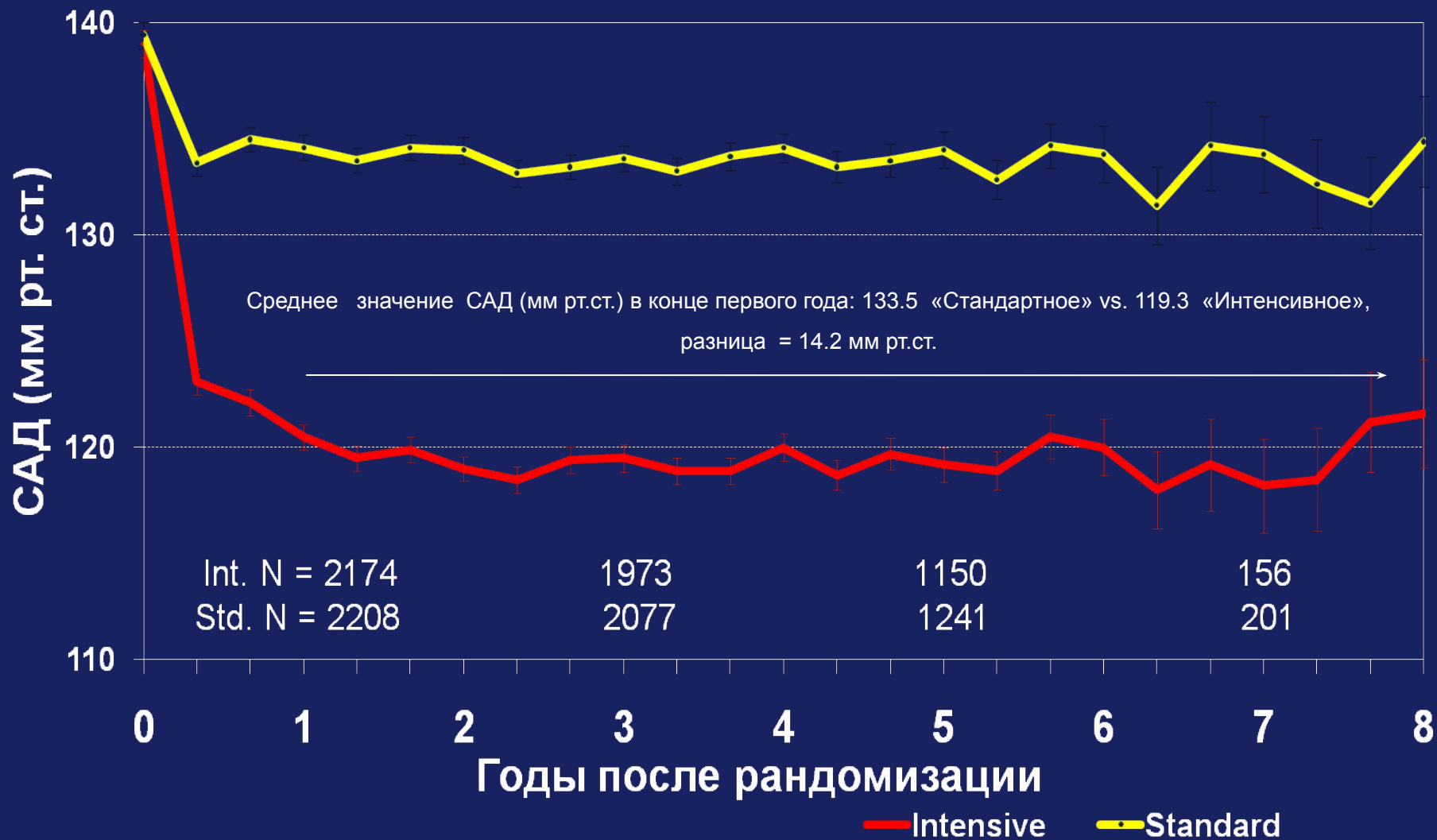
Целевые уровни АД

< 140/90 мм рт.ст. - для всех категорий больных

< 130/80 мм рт.ст. - у пациентов с высоким и
очень высоким риском ССО

110/70 мм рт.ст. - нижняя граница безопасного
снижения АД

ASSORD: динамика САД



ACCORD: результаты

	«Интенсивное» снижение АД Число событий (%/год)	«Стандартное» снижение АД Число событий (%/год)	ОР (95% ДИ)	Р
Первичная (с-с смертность + нефатальный ИМ + нефатальный МИ)	208 (1.87)	237 (2.09)	0.88 (0.73-1.06)	0.20
Общая смертность	150 (1.28)	144 (1.19)	1.07 (0.85-1.35)	0.55
Сердечно- сосудистая смертность	60 (0.52)	58 (0.49)	1.06 (0.74-1.52)	0.74
Нефатальный ИМ	126 (1.13)	146 (1.28)	0.87 (0.68-1.10)	0.25
Нефатальный инсульт	34 (0.30)	55 (0.47)	0.63 (0.41-0.96)	0.03
Инсульты (все)	36 (0.32)	62 (0.53)	0.59 (0.39-0.89)	0.01

Также изучены Фатальная/Нефатальная ХСН (HR=0.94, p=0.67), комбинированная конечная точка фатальные С-С события + нефатальные ИМ + нестабильная стенокардия (HR=0.94, p=0.50) и первичная точка + реваскуляризация + нестабильная стенокардия (HR=0.95, p=0.40)

Целевые уровни АД

Целевые уровни АД

< 130-139/80-89 мм рт.ст.

для всех категорий
больных

< 130/80 мм рт.ст.

при сочетании АГ с
поражением почек

САД < 150 мм рт.ст.

у больных ИСАГ

110 - 115/70-75 мм рт.ст

нижняя граница
безопасного
снижения АД

**Каков должен быть минимальный срок
для достижения целевого АД?**

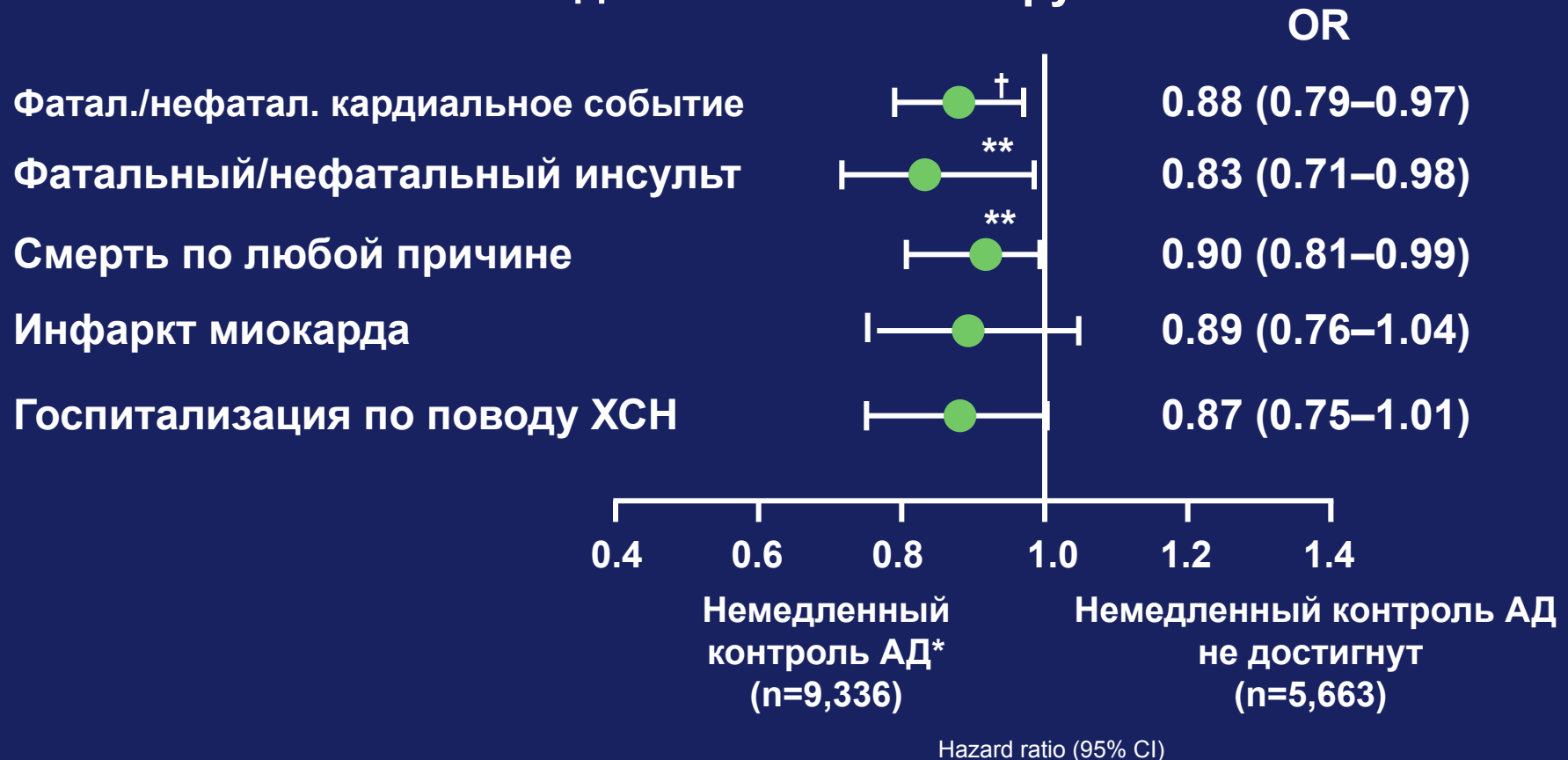
**За какой максимальный срок мы
должны достигнуть целевого АД у
большинства больных с АГ?**

Целевой уровень АД (РМОАГ, ВНОК, 2010)

- У пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст. в течение 4 недель
- В дальнейшем при условии хорошей переносимости до 130-139/80-89 мм рт.ст.
- Достижение более низкого целевого уровня АД возможно только при хорошей переносимости и может занимать больше времени, чем его снижение до величины менее 140/90 мм. рт.ст.

VALUE: прогноз в зависимости от немедленного ответа на лечение*

Объединенный анализ групп

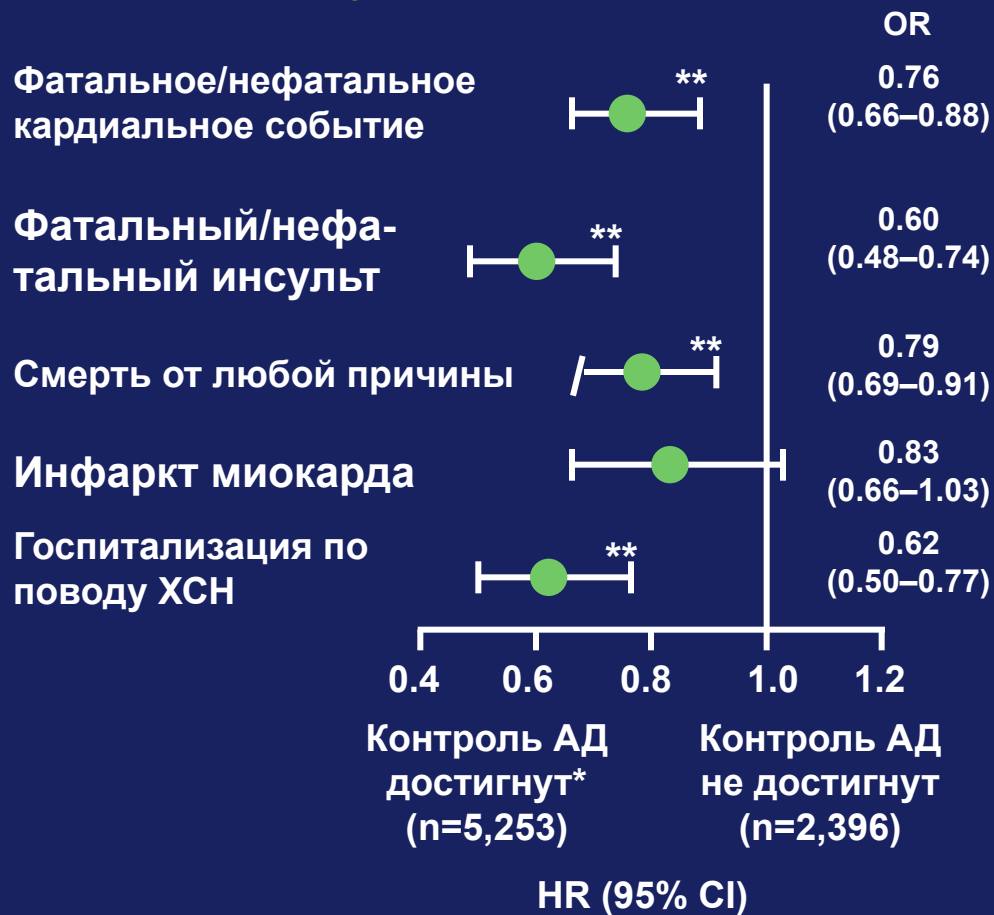


*Для леченых пациентов: САД ≥ 10 мм рт.ст. к 1 месяцу;
для не леченых пациентов: САД $\leq$ исходный уровень к 1 месяцу

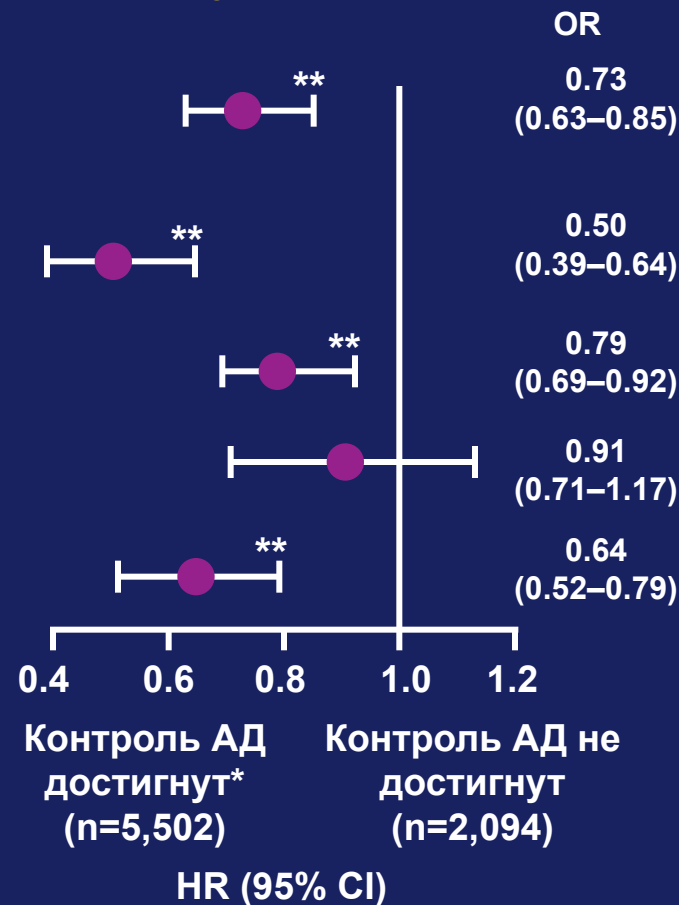
^{**}p<0.05; [†]p<0.01

VALUE: Прогноз в зависимости от результатов 6-месячного лечения

Группа валсартана



Группа амлодипина

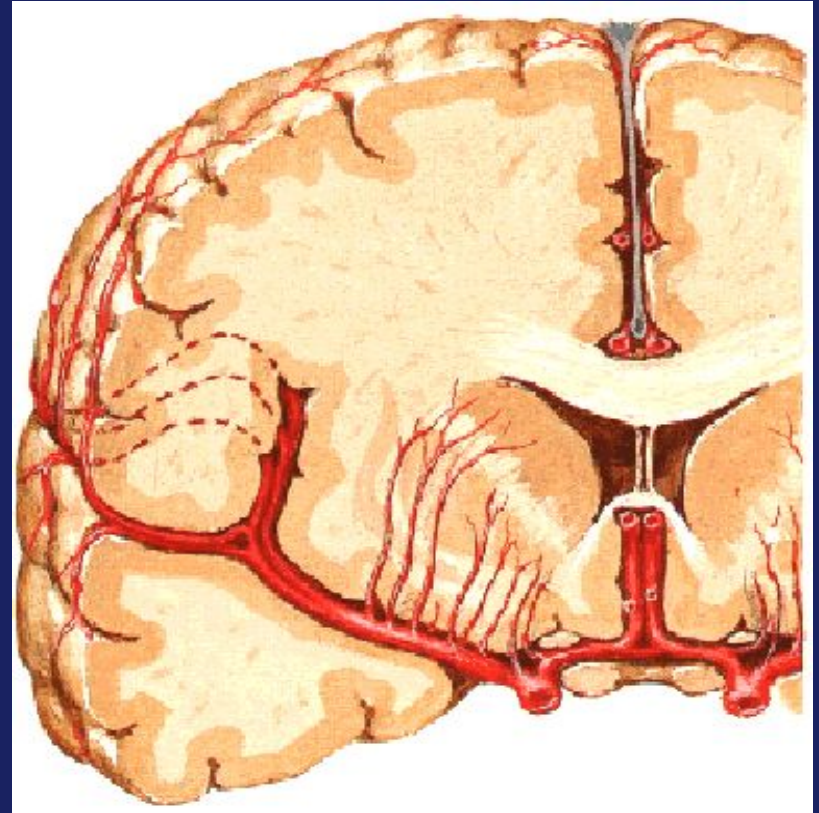


*САД <140 мм рт. ст. к 6 месяцу

**p<0.01

Деменция - поражение белого вещества головного мозга

- 2 бассейна кровоснабжения
- зона «водораздела»
- отсутствие коллатералей



Ишемия белого вещества головного мозга -
феномен корково-подкоркового разобщения

Целевой уровень АД (РМОАГ, ВНОК, 2010)

- При плохой переносимости уменьшения АД, рекомендуется его снижение в несколько этапов. На каждой ступени АД снижается на 10-15% от исходного уровня за 2-4 недели с последующим перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД.
- Следующий этап снижения АД возможен только при условии хорошей переносимости уже достигнутых величин АД.
- Если переход на следующий этап вызывает ухудшение состояния пациента целесообразно вернуться на предыдущий уровень еще на некоторое время.

Целевой уровень АД (РМОАГ, ВНОК, 2010)

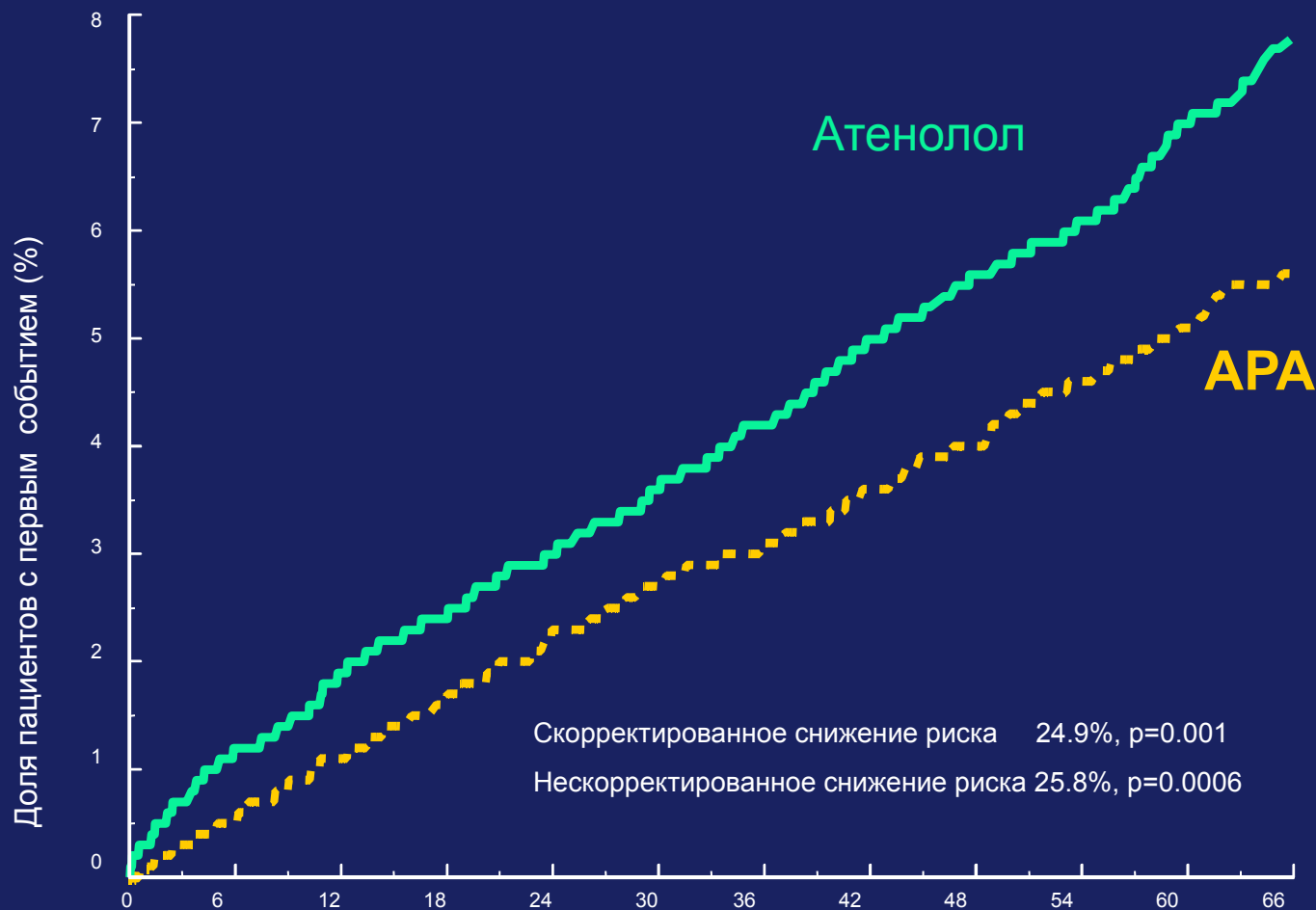
- Таким образом, снижение АД до целевого уровня происходит в несколько этапов, число которых индивидуально и зависит как от исходной величины АД, так и от переносимости антигипертензивной терапии

**Какая группа(ы) антигипертензивных
препаратов наиболее эффективна
(перспективна) в первичной
профилактике инсультов?**

Инсульт



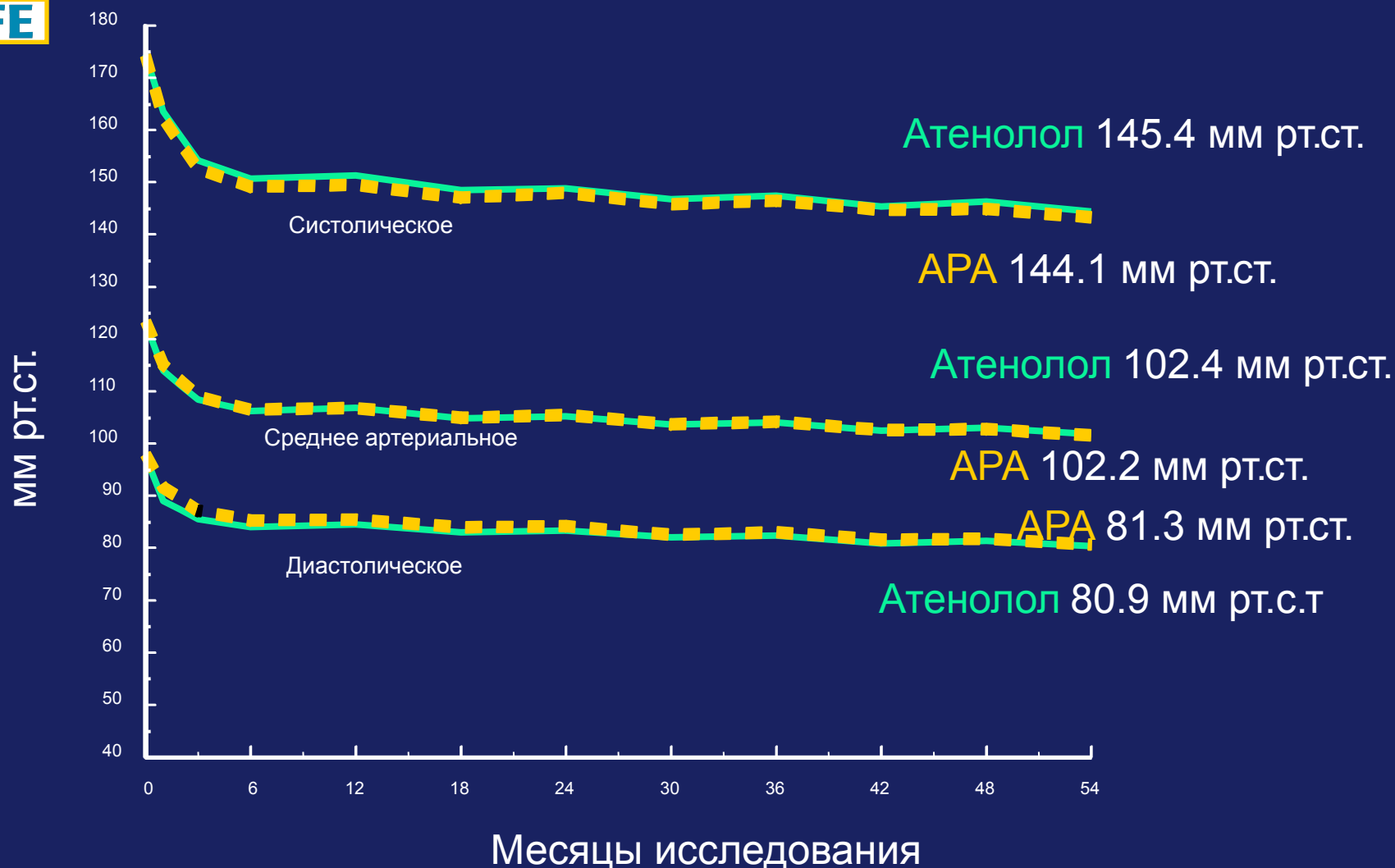
Фатальный и нефатальный инсульт



Количество
с риском

Лозартан	4605	4528	4469	4408	4332	4273	4224	4166	4117	3974	1928	925
Атенолол	4588	4490	4424	4372	4317	4245	4180	4119	4055	3894	1901	897

Аналогичное снижение АД





SCOPE: результаты в отношении заболеваемости и смертности

	Кандесартан (n =2477)		Контроль (n =2460)	
	n	Уровень на 1000 компонто-лет	n	Уровень на 1000 компонто-лет
Основные СС события	242	26.7	268	30.0
СС смерти	145	15.6	152	16.6
Несмертельные ИМ	54	5.9	47	5.2
Несмертельные инсульты	68	7.4	83	10.3
Все ИМ	70	7.6	83	8.9
Смертельные ИМ	18	1.9	18	2.0
Все инсульты	89	9.7	115	12.8
Смертельные инсульты	24	2.6	26	2.8
Общая смертность	259	27.9	266	29.0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

		
Пациенты	АГ и /или ИБС и/или ХСН ¹	Неконтролируемая АГ + высокий СС риск ²
Первичная точка (СС осложнения и смерть)	- 39%	- 45%
Снижение риска инсульта	- 40%	- 45%
Снижение риска стенокардии	- 65%	- 49%

Дизайн исследования



Лечение на основе валсартана

Пациенты без
терапии или на
терапии (без БРА)
Обычное лечение
(НЕ БРА)

САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и высокий сердечно-сосудистый риск**

Рандомизация 0

1

Недели

*

2

36

Конец наблюдения

(3,27 года)

Валсартан

40-80 мг/сут

Обычные дозы
препаратов

Валсартан

40-160 мг/сут*

Высокие
дозы
препаратов

Валсартан 160 мг +

дополнительные препараты
(не иАПФ и БРА)*

Высокие дозы препаратов +
дополнительные препараты
(не иАПФ и БРА)*

* Титрация при АД выше уровня контроля

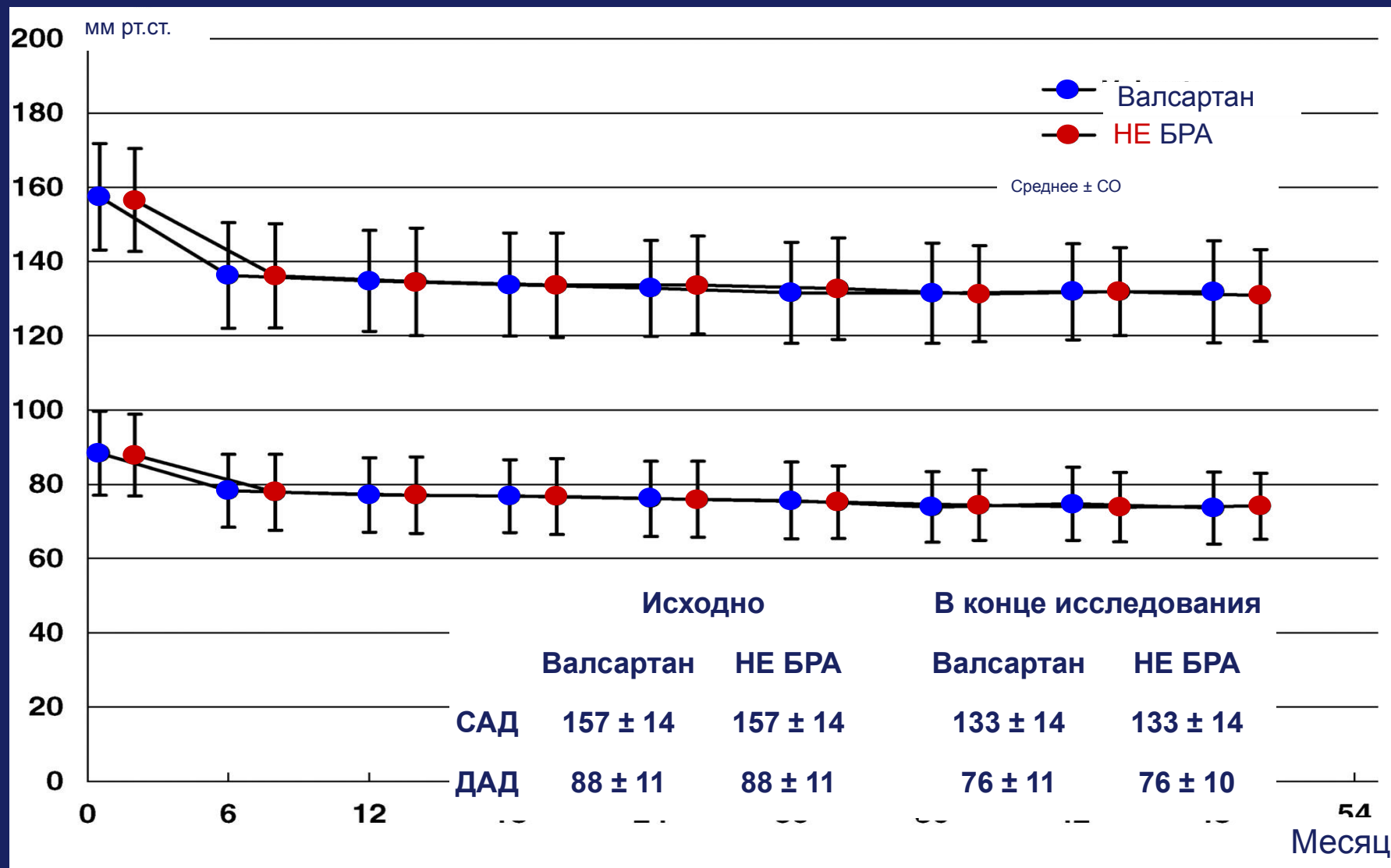
** Высокий сердечно-сосудистый риск: по крайней мере одно из следующих в анамнезе: сердечно-сосудистые события, диабет, курение, дислипидемия, ожирение, гипертрофия левого желудочка

БРА = блокаторы рецепторов ангиотензина II

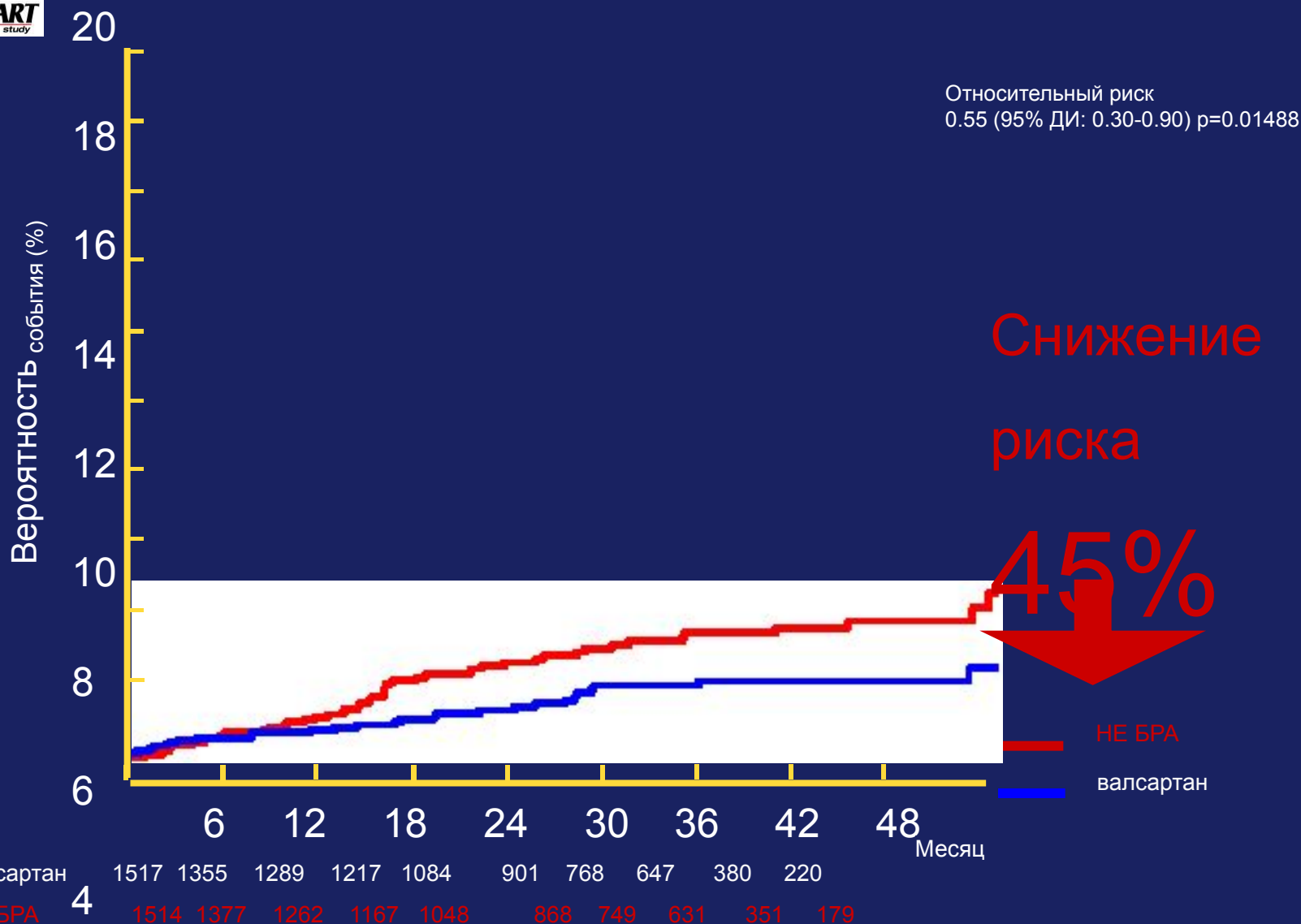
иАПФ = ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

АД = артериальное давление

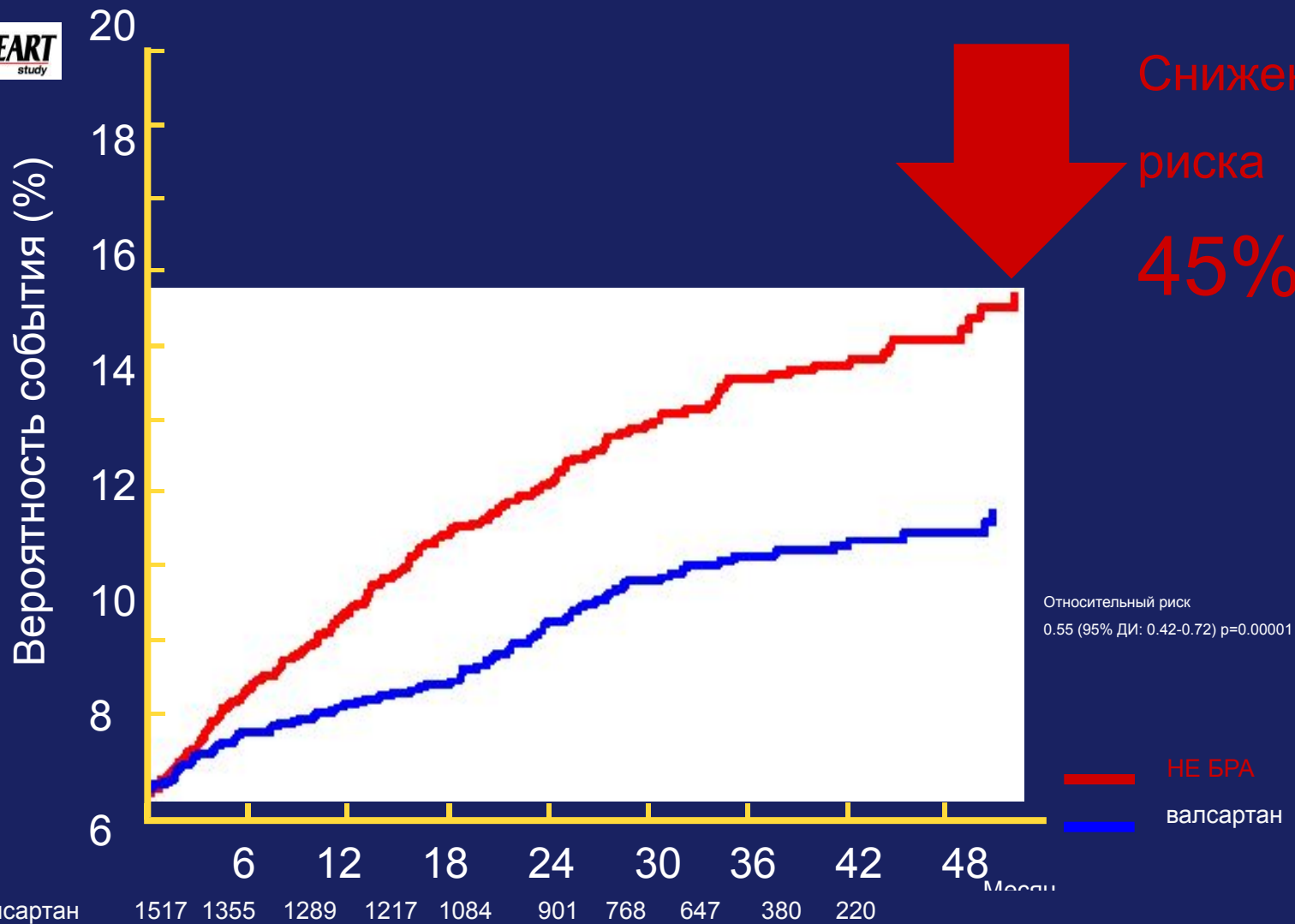
Динамика АД



Первичный или повторный инсульт, ТИА



Первичная конечная точка



Снижение
риска
45%

БРА = блокаторы рецепторов ангиотензина II, д.г.г. доверительный интервал

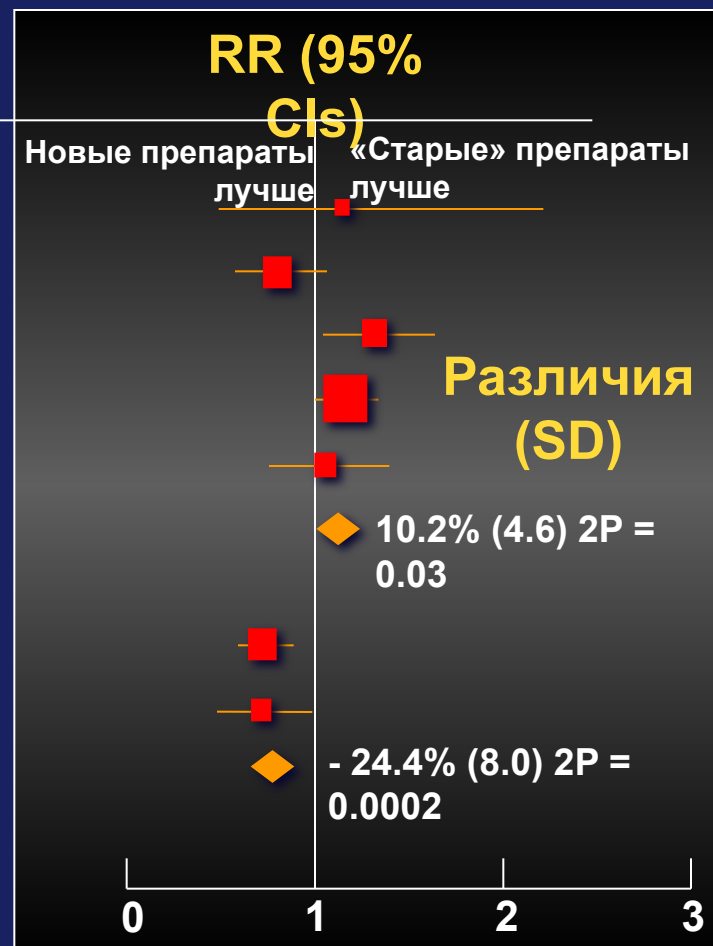
Преимущество Валсартана, продемонстрированное
в исследовании КИОТО ХАРТ, не зависело от его
гипотензивного эффекта.

Предотвращение смертельных и несмертельных МИ при назначении «новых» и «старых» АГП.

иАПФ и АРА vs «старые» препараты

Исследование Кол-во событий/пациентов

	«Старые»	«Новые»
UKPDS	17/358	21/400
STOP2/ACEIs	237/2213	215/2205
CAPP	148/5493	189/5492
ALLHAT/Lis	675/15255	457/9054
ANBP2	107/3039	112/3044
Все иАПФ	1184/26358	994/20195
Heterogeneity P = 0.16		
LIFE	309/4588	232/4605
SCOPE	115/2460	89/2477
Все АРА	424/7048	321/7082
Heterogeneity P = 0.99		



**Какие дозы сартанов нужны для
максимально эффективной
церебропротекции?**

Дизайн исследования



Лечение на основе валсартана

Пациенты без
терапии или на

терапии (без БРА)
Обычное лечение

(НЕ БРА)

САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и высокий сердечно-сосудистый риск**

Рандомизация 0

1

Недели

*

2

36

Конец наблюдения

(3,27 года)

Валсартан

40-80 мг/сут

Обычные дозы
препаратов

Валсартан

40-160 мг/сут*

Высокие
дозы
препаратов

Валсартан 160 мг +

дополнительные препараты
(не иАПФ и БРА)*

Высокие дозы препаратов +
дополнительные препараты
(не иАПФ и БРА)*

* Титрация при АД выше уровня контроля

** Высокий сердечно-сосудистый риск: по крайней мере одно из следующих в анамнезе: сердечно-сосудистые события, диабет, курение, дислипидемия, ожирение, гипертрофия левого желудочка

БРА = блокаторы рецепторов ангиотензина II

иАПФ = ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

АД = артериальное давление

**Почему сартаны являются наиболее
перспективным классом
антигипертензивных препаратов для
профилактики церебро-васкулярных
осложнений?**

Роль РААС в развитии инсульта

Цереброваскулярные эффекты ангиотензина II:

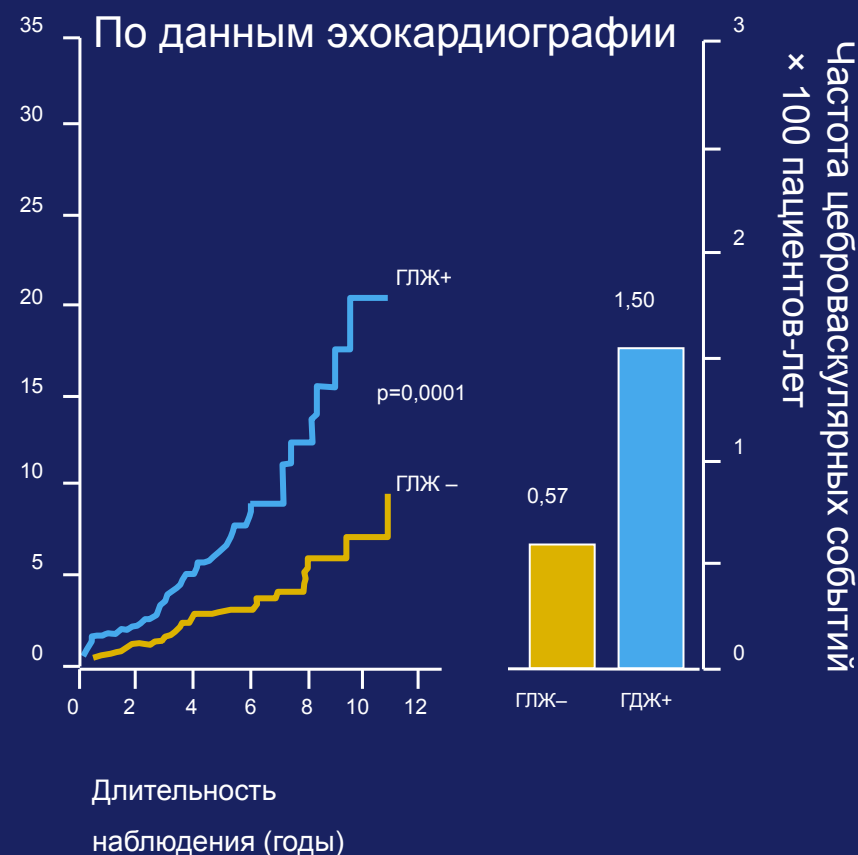
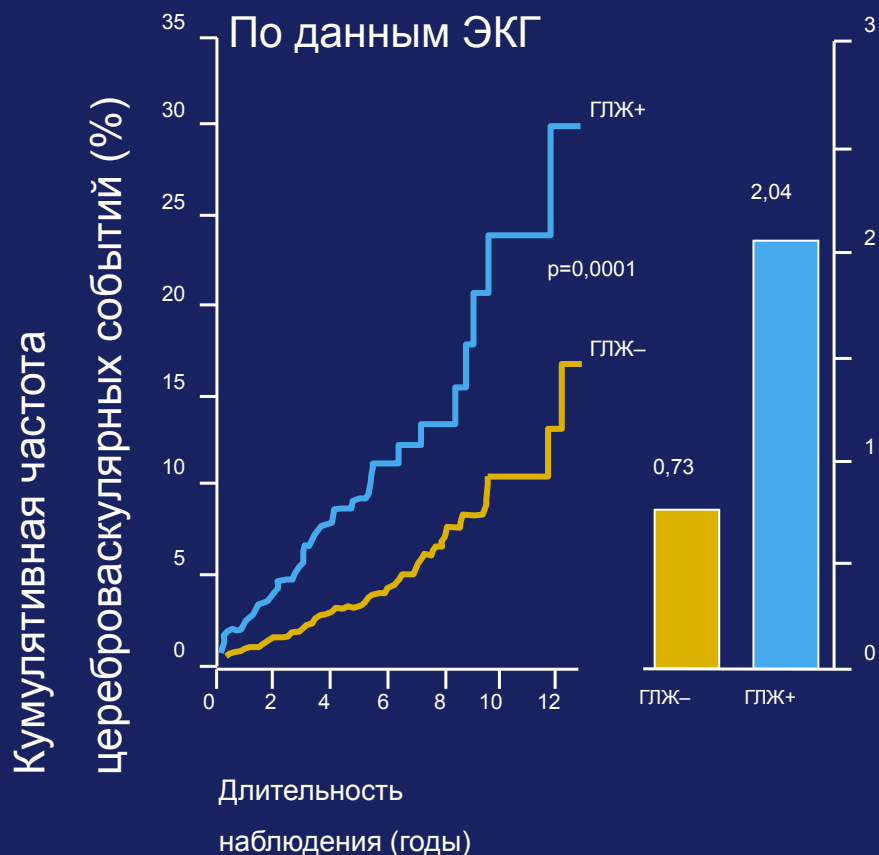
- гипертрофия и ремоделирование
- нарушение церебро-васкулярной реактивности
- повреждение ауторегуляции
- нарушение гемато-энцефалического барьера
- ингибирование эндотелий-зависимой вазодилатации



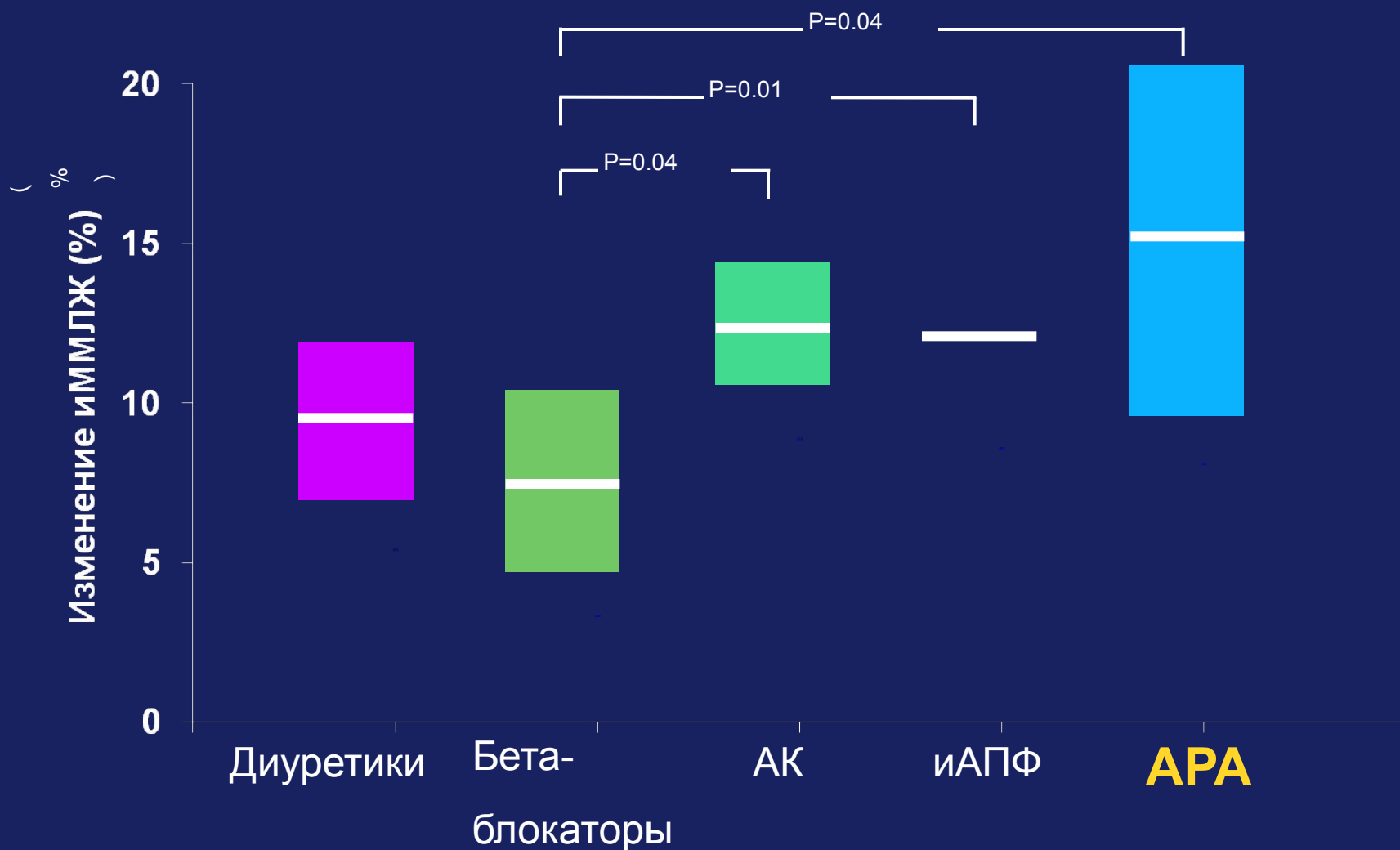
Эффекты, обусловленные активацией AT_1 -рецепторов

**Каким образом сартаны
в исследовании LIFE
снижают риск инсульта
помимо влияния на РААС
и на уровень АД?**

Цереброваскулярные осложнения у пациентов с АГ при наличии и отсутствии ГЛЖ



Влияние разных групп АГ-препаратов на регресс ГМЛЖ



Рекомендации по выбору АГ-препаратов в зависимости от клинической ситуации (РМОАГ, 2010)

- **Поражение органов-мишеней**

<u>ГМЛЖ</u>	<u>иАПФ, БРА, АК</u>
-------------	----------------------

Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
----------------------------	----------

МАУ	иАПФ, БРА
-----	-----------

Поражение почек	иАПФ, БРА
-----------------	-----------

- **Особые клинические ситуации**

ИСАГ	Диуретики, АК
------	---------------

Пожилые	Диуретики, АК, сартаны
---------	------------------------

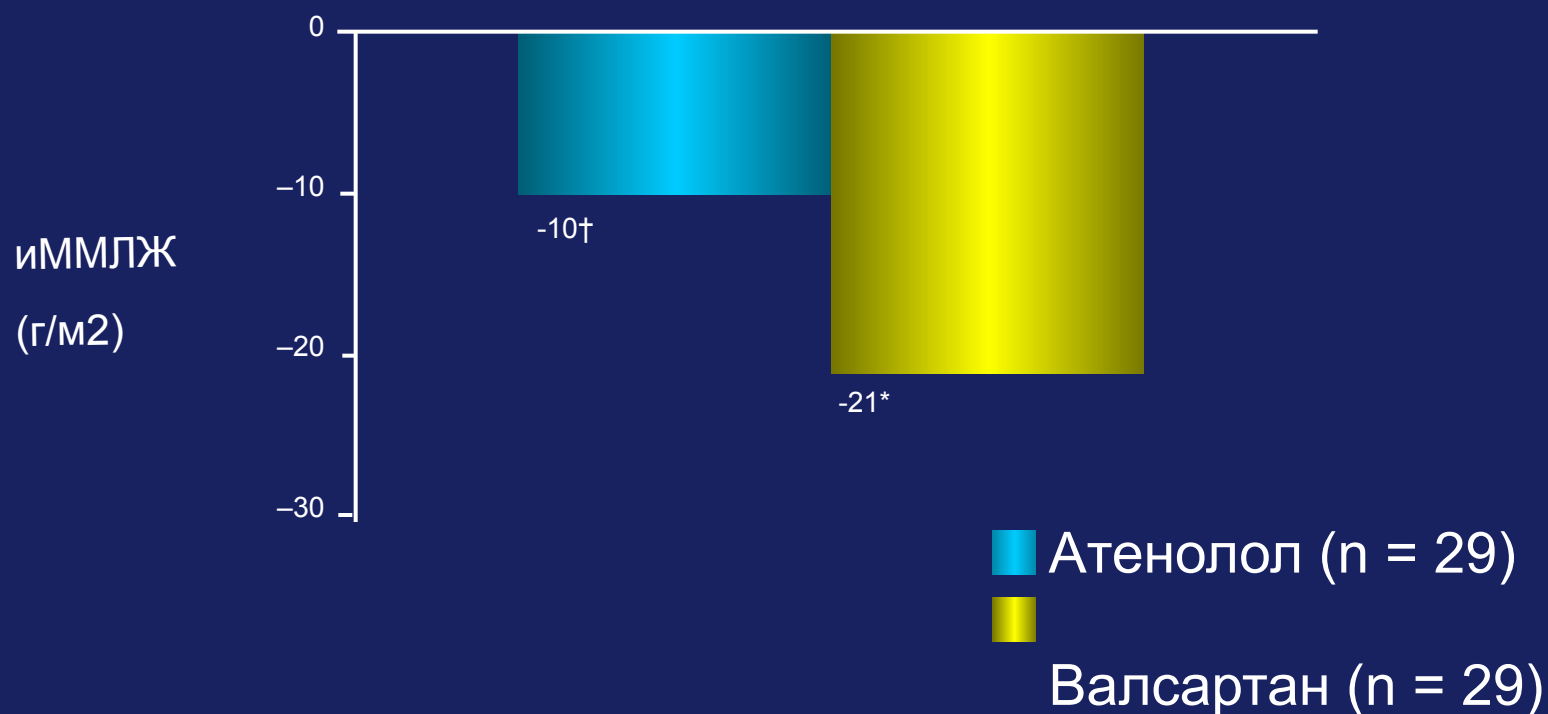
МС	иАПФ, БРА, АК
----	---------------

СД	иАПФ, БРА
----	-----------

Беременность	АК, БАБ, метилдопа
--------------	--------------------

Валсартан: регресс ГМЛЖ

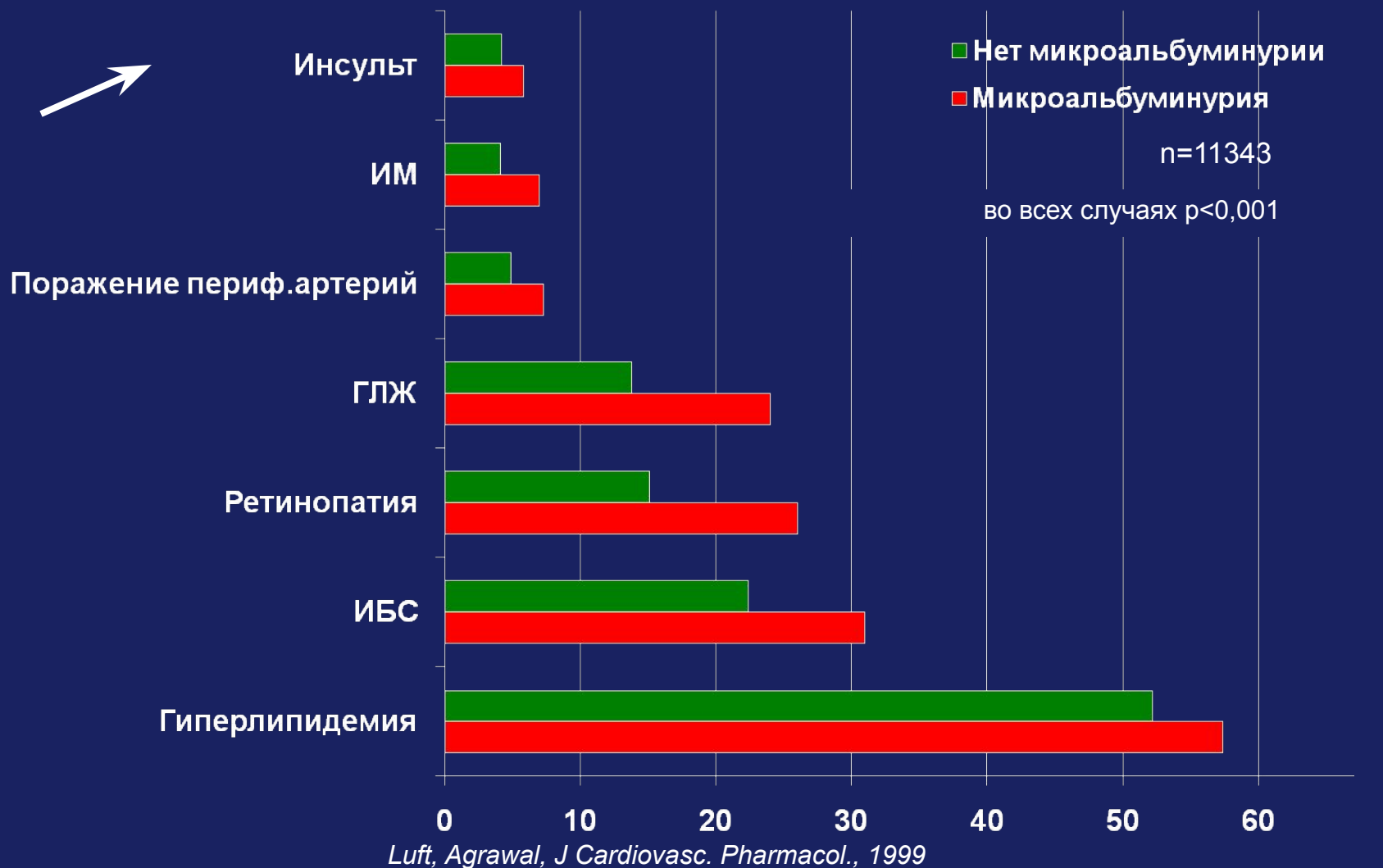
Среднее снижение иММЛЖ



* $P < 0.0001$ vs исходные данные; † $P < 0.0082$ vs исходн

Thürmann PA et al. *Circulation*. 1998;98

Частота выявления сопутствующей патологии при АГ в зависимости от наличия микроальббуминурии



Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от клинической ситуации (РМОАГ, 2010)

- Поражение органов-мишеней

ГМЛЖ	иАПФ, БРА, АК
------	---------------

Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
----------------------------	----------

<u>МАУ</u>	<u>иАПФ, БРА</u>
------------	------------------

Поражение почек	иАПФ, БРА
-----------------	-----------

- Особые клинические ситуации

ИСАГ	Диуретики, АК, сартаны
------	------------------------

Пожилые	Диуретики, АК
---------	---------------

МС	иАПФ, БРА, АК
----	---------------

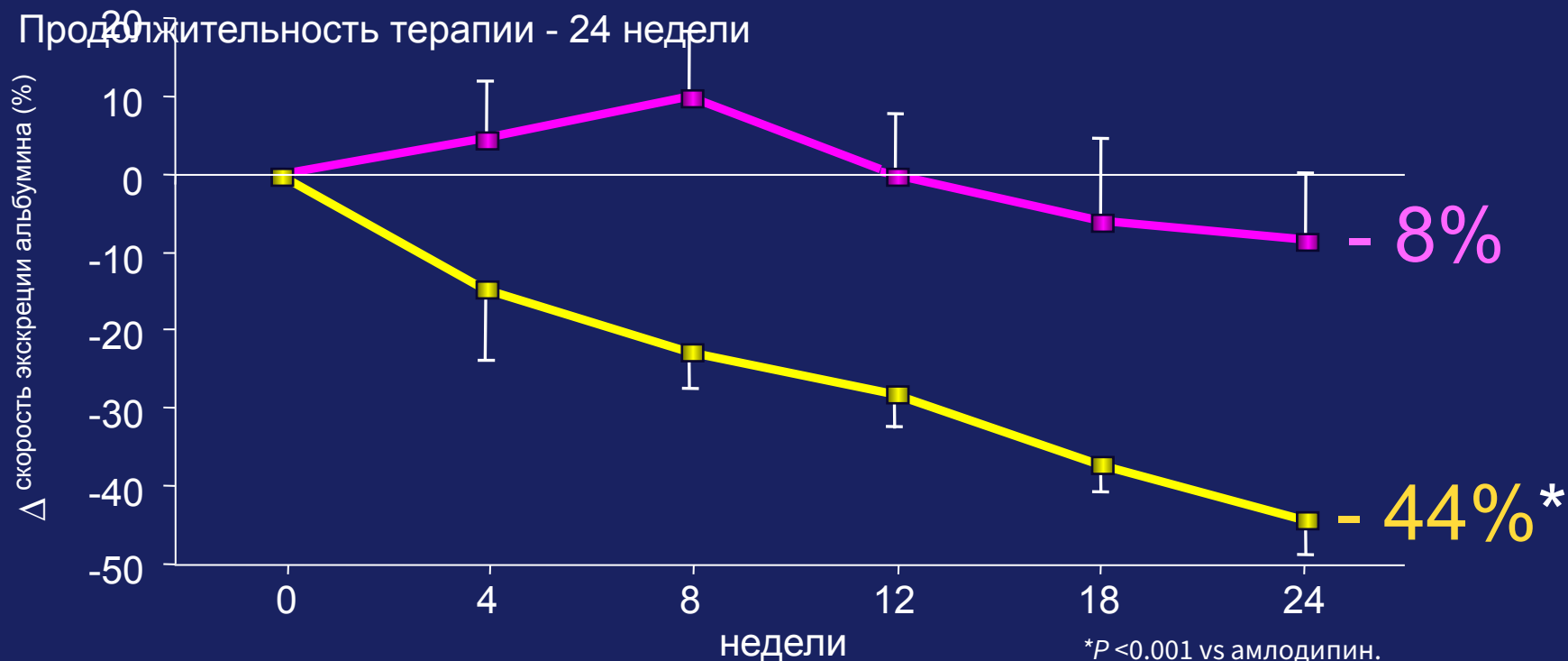
СД	иАПФ, БРА
----	-----------

Беременность	АК, БАБ, метилдопа
--------------	--------------------

MARVAL: валсартан vs амлодипин у больных СД II типа и МиА

- 332 пациента с СД II типа
- САД <180 и/или ДАД <105 мм рт. ст.
- Валсартан 80/160 мг 1 р/д или амлодипин 5/10 мг 1 р/д
- + доп. терапия до достижения целевого АД <135/85 мм рт.ст.
- Продолжительность терапии - 24 недели

Амлодипин (n= 145)
Валсартан (n= 146)



**Когда надо (можно) назначать АГП –
утром или вечером?**

Валсартан снижает АД независимо от времени приема



■ валсартан 160 мг утром

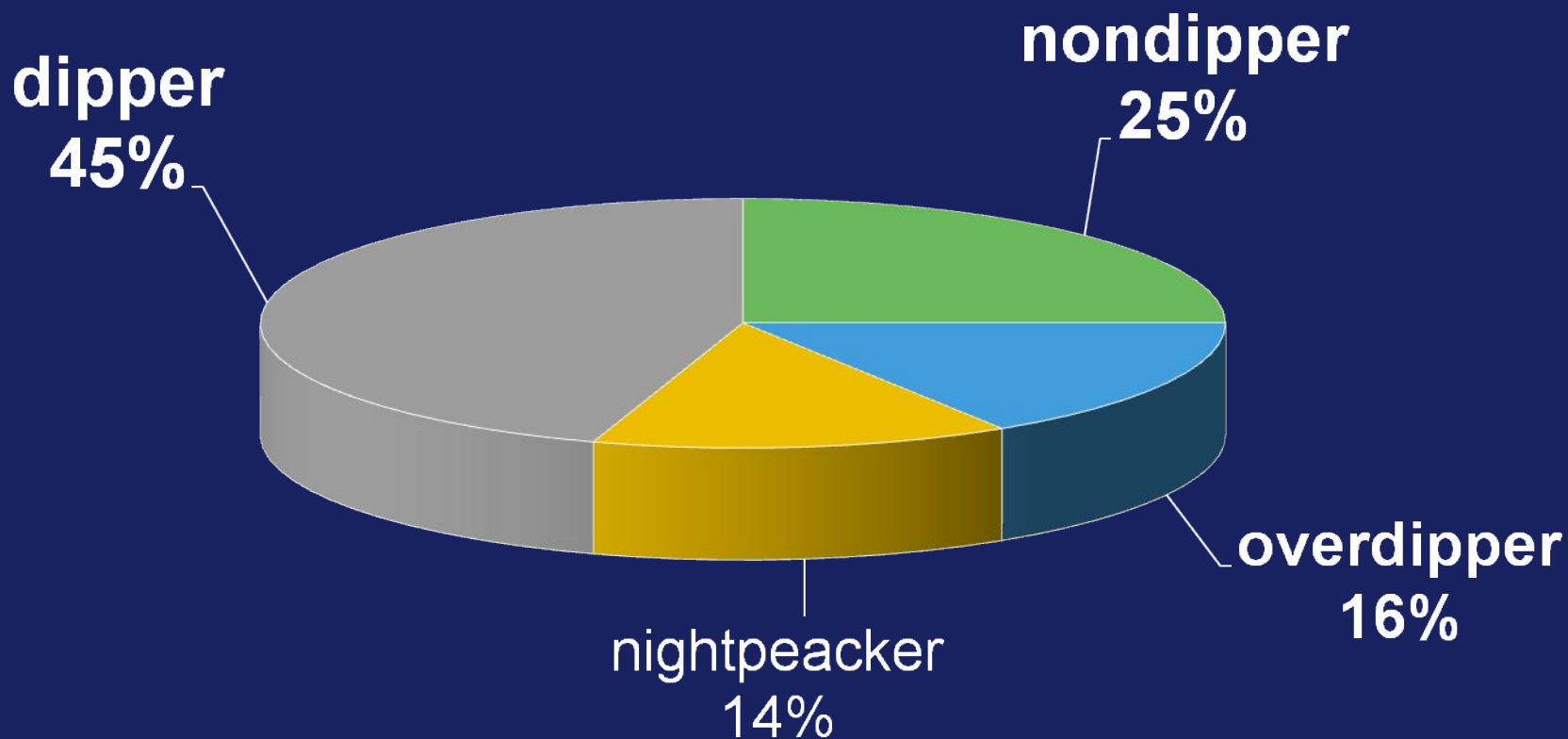
■ валсартан 160 мг вечером

Administration Time-Dependent Effects of Valsartan on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive

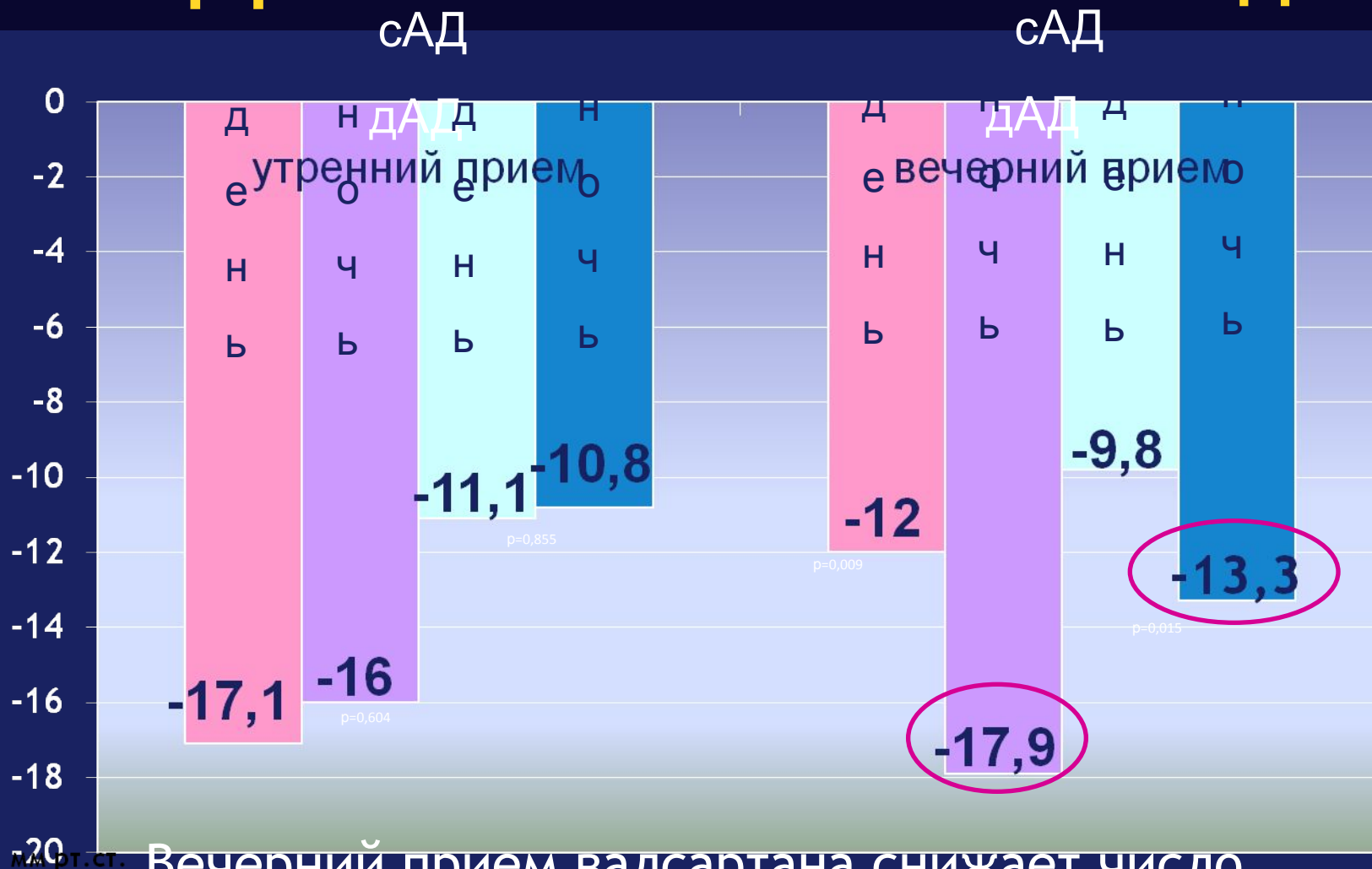
Subjects. Scientific Contributions Hypertension. 42(3):283-290, September 2003.

Hermida, Ramon C.; Calvo, Carlos; Ayala, Diana E.; Dominguez, Maria J.; Covelo, Manuel; Fernandez, Jose R.; Mojon, Artemio; Lopez, Jose E.

Результаты СМАД у пожилых больных АГ



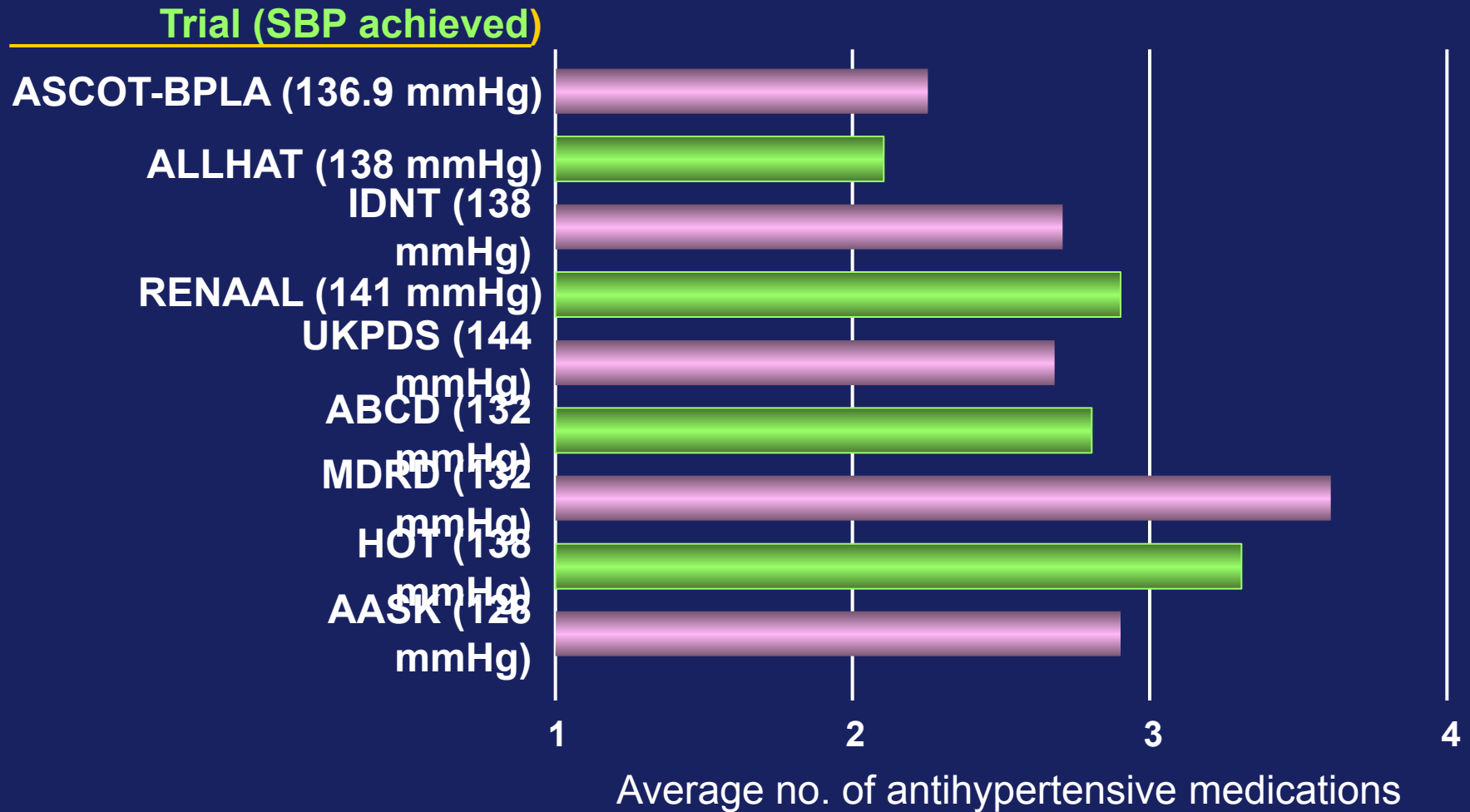
Вечерний прием валсартана эффективно снижает ночное АД



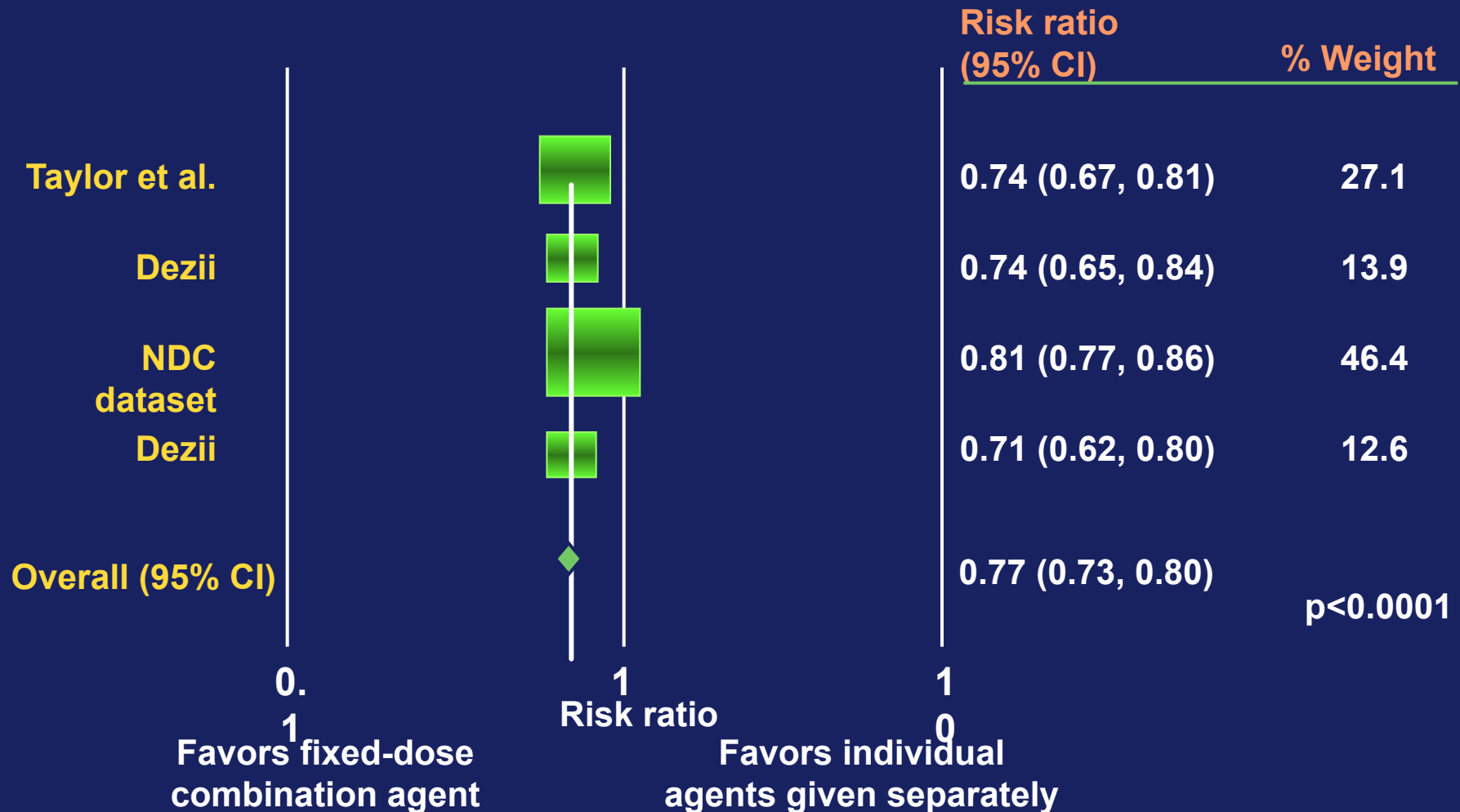
Вечерний прием валсартана снижает число
non-dippers на 73% ($p < 0,001$)

**Фокус на комбинированную терапию –
фокус на фиксированные комбинации**

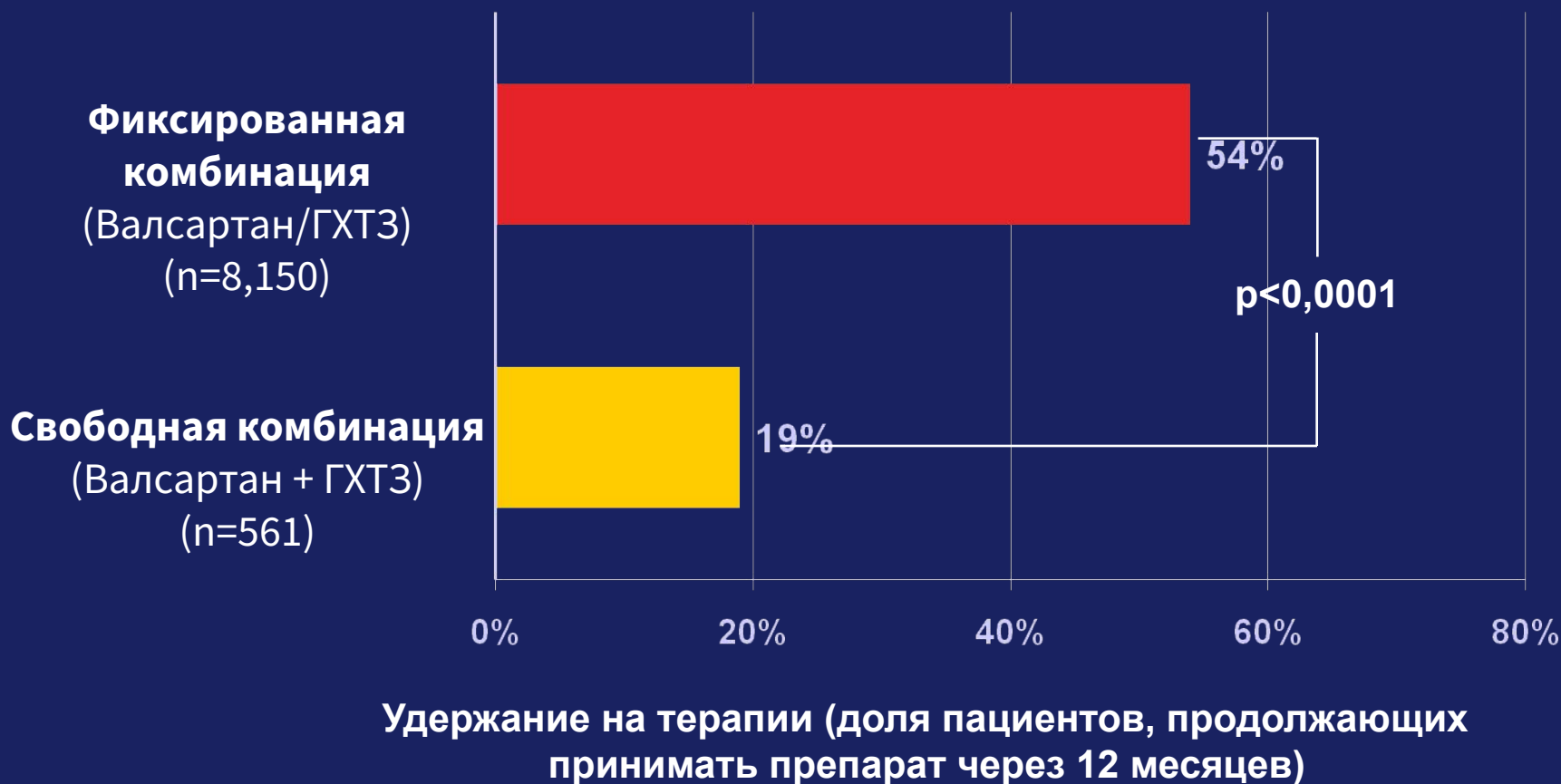
Необходимость назначения нескольких АГП для достижения целевых уровней АД



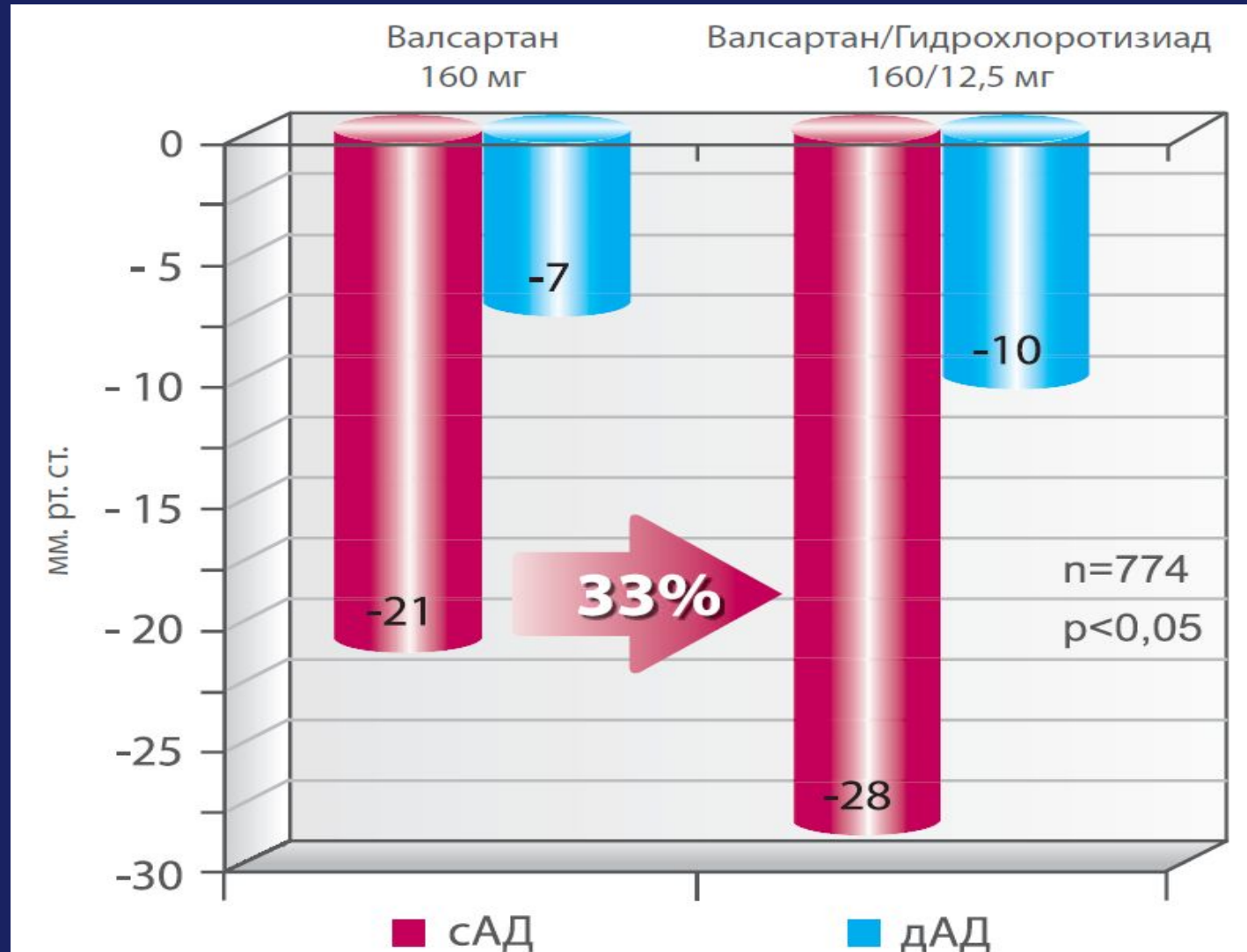
Назначение фиксированных комбинаций увеличивает приверженность терапии пациентов с АГ.



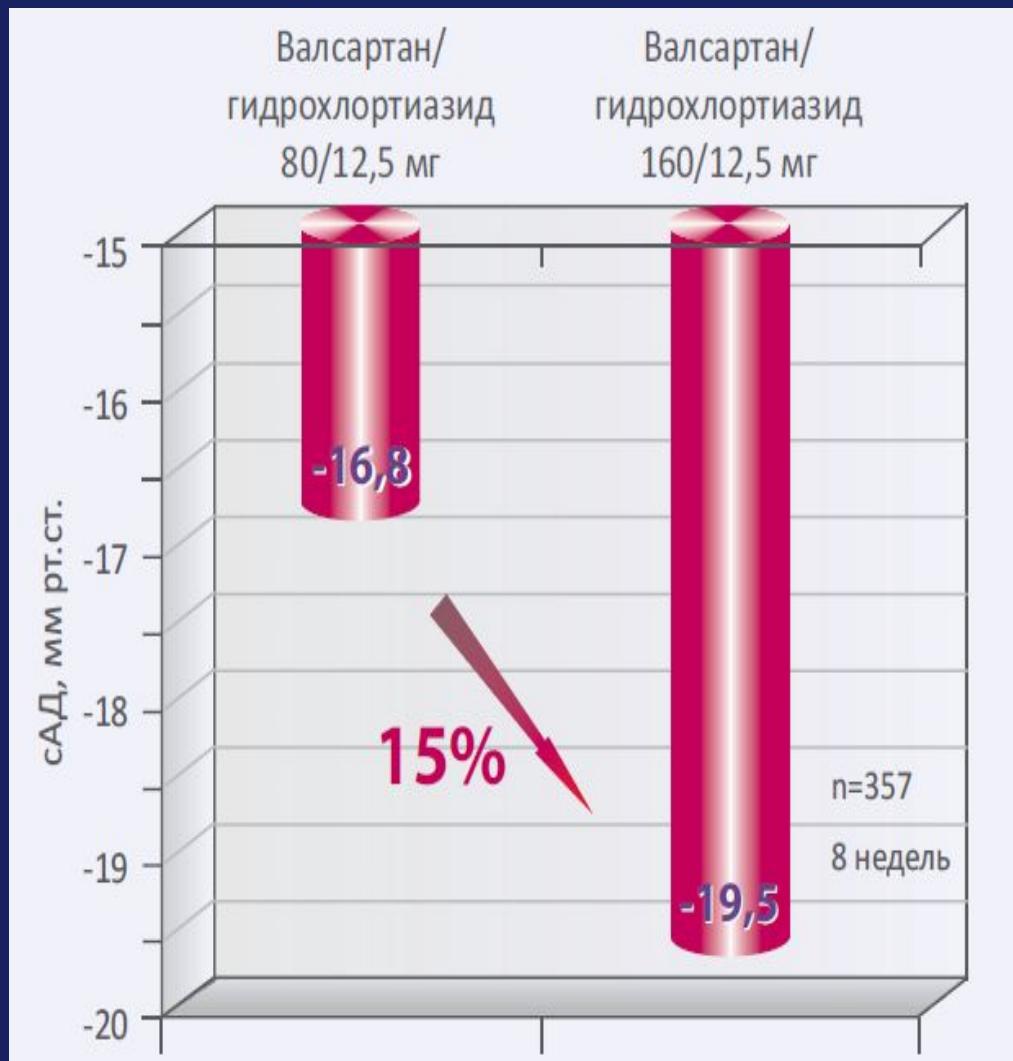
Фиксированные и свободные комбинации: удержание на терапии



Валсартан+ГХТЗ снижает АД эффективнее монотерапии валсартаном



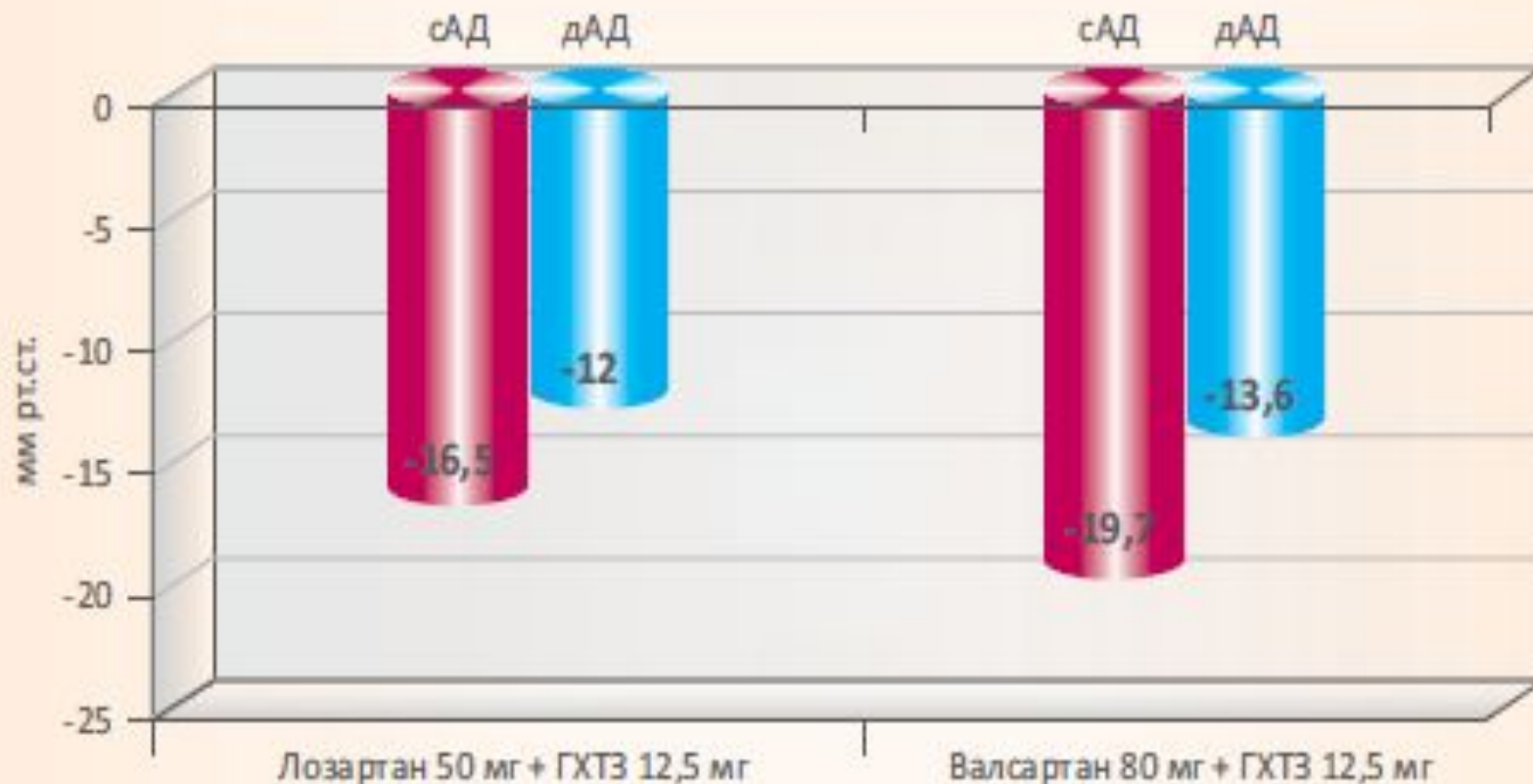
Валсартан+ГХТЗ 160/12,5 мг снижает АД более выражено по сравнению с 80/12,5 мг



На фоне комбинированной терапии валсартан+ГХТЗ целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли

- 90% пациентов с АГ 1 ст
- 65% пациентов с АГ 2 ст
- 80% больных от 65 лет и старше

Валсартан+ГХТЗ снижает АД эффективнее лозартан+ГХТЗ



Мета-анализ 43 исследований

Валз

Ключевой препарат
для лечения АГ

Валз: валсартан,
табл., 40 мг №28; 80 мг №28 и №98;
160 мг №28 и №98

Валз Н: валсартан/гидрохлоротиазид,
табл., 80/12,5 мг №28 и №98;
160/12,5 мг №28 и №98;
160/25 мг №28



NEW
40 мг №28



NEW
80 мг №98



NEW
160 мг №98



NEW
160/25 мг №28



NEW
80/12,5 мг №98



NEW
160/12,5 мг №98



Широкий выбор дозировок
Начиная с низких, титруй до целевых

actavis
think smart medicine

**Перспективные классы АГП для
первичной профилактики инсультов?
Есть еще какой-либо помимо сартанов?**

Предотвращение смертельных и несмертельных инсультов при назначении «новых» и «старых» антигипертензивных препаратов

Антагонисты кальция vs «старые» препараты

Исследование Кол-во событий/пациентов

	«Старые»	Новые
MIDAS/NICS/VHAS	15/1358	19/1353
STOP2/CCBs	237/2213	207/2196
NORDIL	196/5471	159/5410
INSIGHT	74/3164	67/3157
ALLHAT/Aml	675/15255	377/9048
ELSA	14/1157	9/1177
AK без CONVINCЕ	1211/28618	838/22341
Heterogeneity P = 0.68		
CONVINCE	118/8297	133/8179
Все AK	1329/36915	971/30520
Heterogeneity P = 0.39		

ОР (95% ДИ)

Новые препараты лучше Старые препараты лучше

лучше

лучше

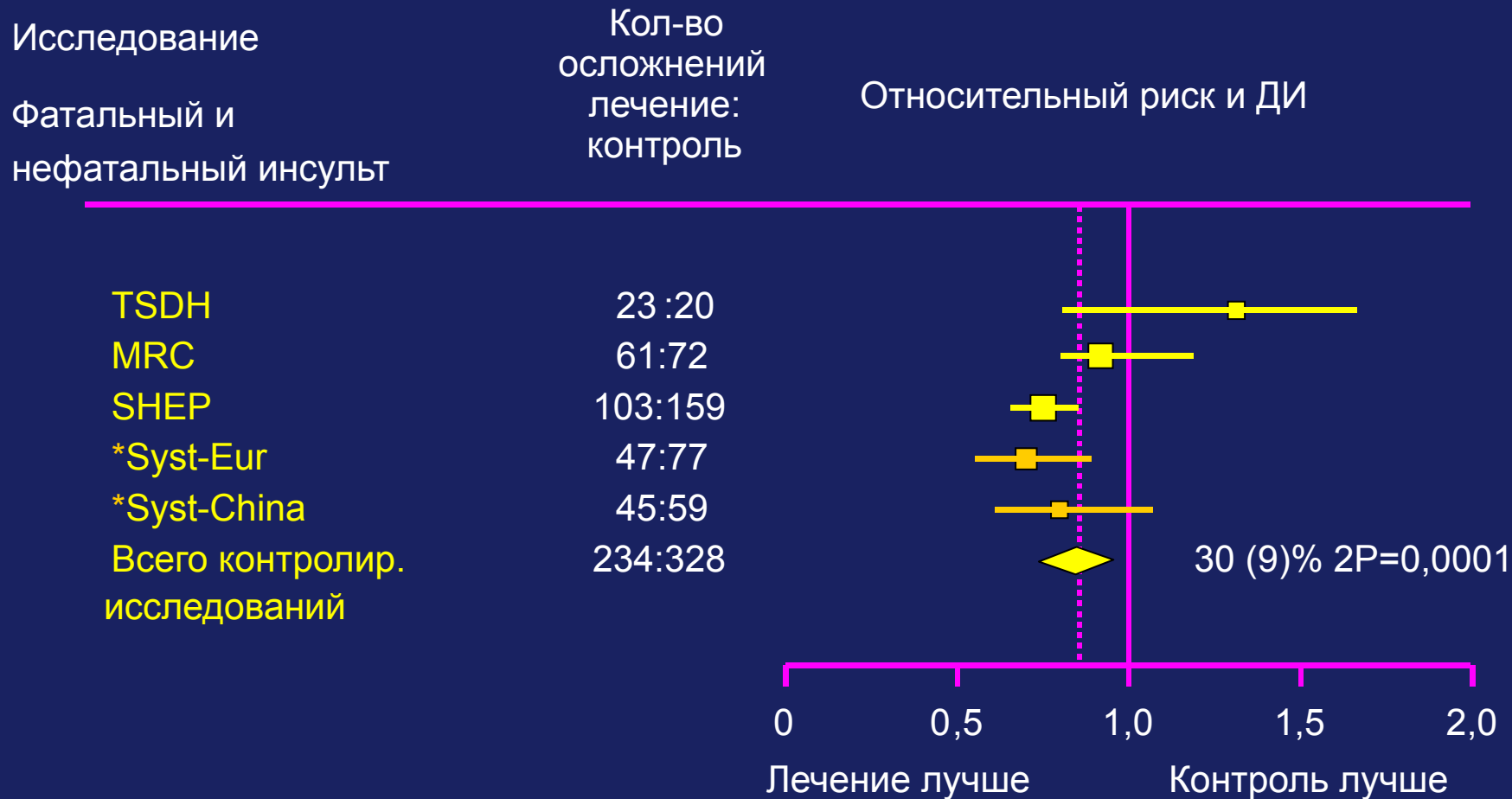
Разница (SD)

- 10.2% (4.8) 2P = 0.02

- 7.6% (4.4) 2P = 0.07

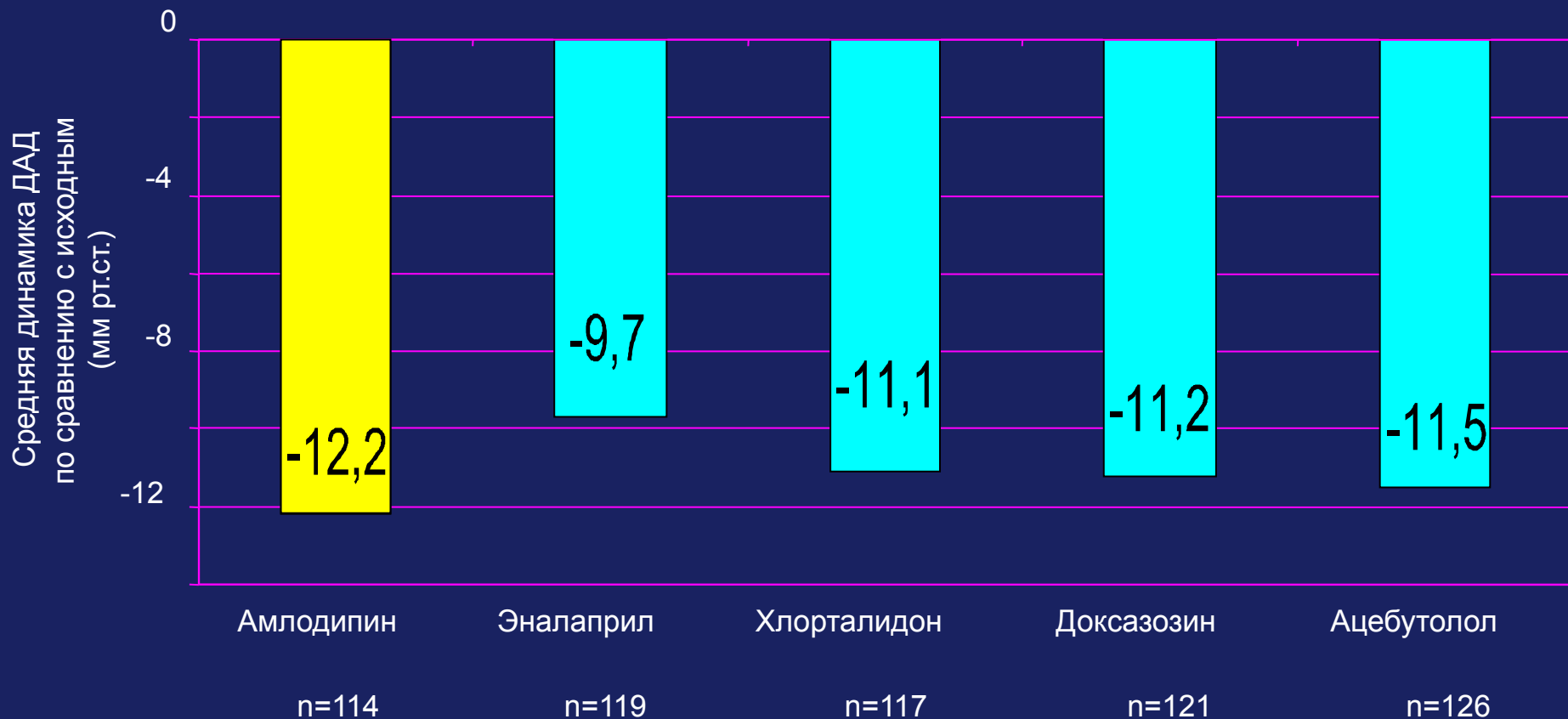
0 1 2 3

Влияние терапии ИСГ на частоту развития инсульта



**Почему дигидропиридиновые АК
являются перспективными классами
АГП для первичной профилактики
инсультов? (основное действие)**

В исследовании TOMS (Treatment of Mild Hypertension Study) продемонстрирован отличный и стойкий гипотензивный эффект амлодипина



$p < 0,01$ для ацебутолола, амлодипина, хлорталидона и доксазозина в сравнении с плацебо
недостаточно для эналаприла в сравнении с плацебо

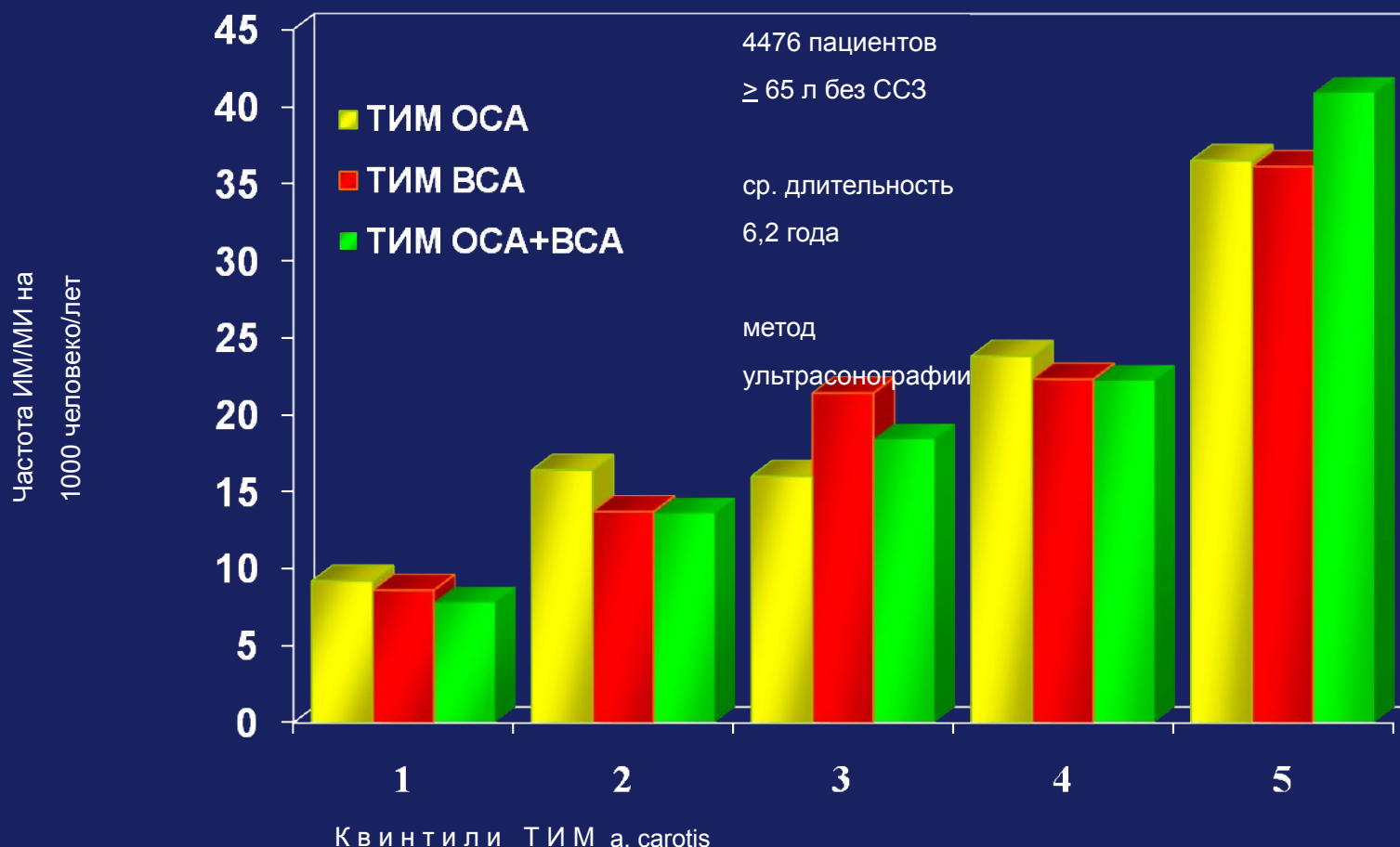
Амлодипин: эффективность монотерапии в течение 4 лет

Исследование TOMHS



**За счет каких других факторов
(помимо гипотензивного эффекта)
дигидропиридиновые АК вообще и
амлодипин, в частности, могут
уменьшать риск развития инсультов?**

Толщина интимы-медии (ТИМ): независимый фактор риска ИМ и инсульта



Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от клинической ситуации (РМОАГ, 2010)

- Поражение органов-мишеней

ГМЛЖ	иАПФ, БРА, АК
------	---------------

<u>Бессимптомный атеросклероз</u>	<u>АК, иАПФ</u>
-----------------------------------	-----------------

МАУ	иАПФ, БРА
-----	-----------

Поражение почек	иАПФ, БРА
-----------------	-----------

- Особые клинические ситуации

ИСАГ	Диуретики, АК, сартаны
------	------------------------

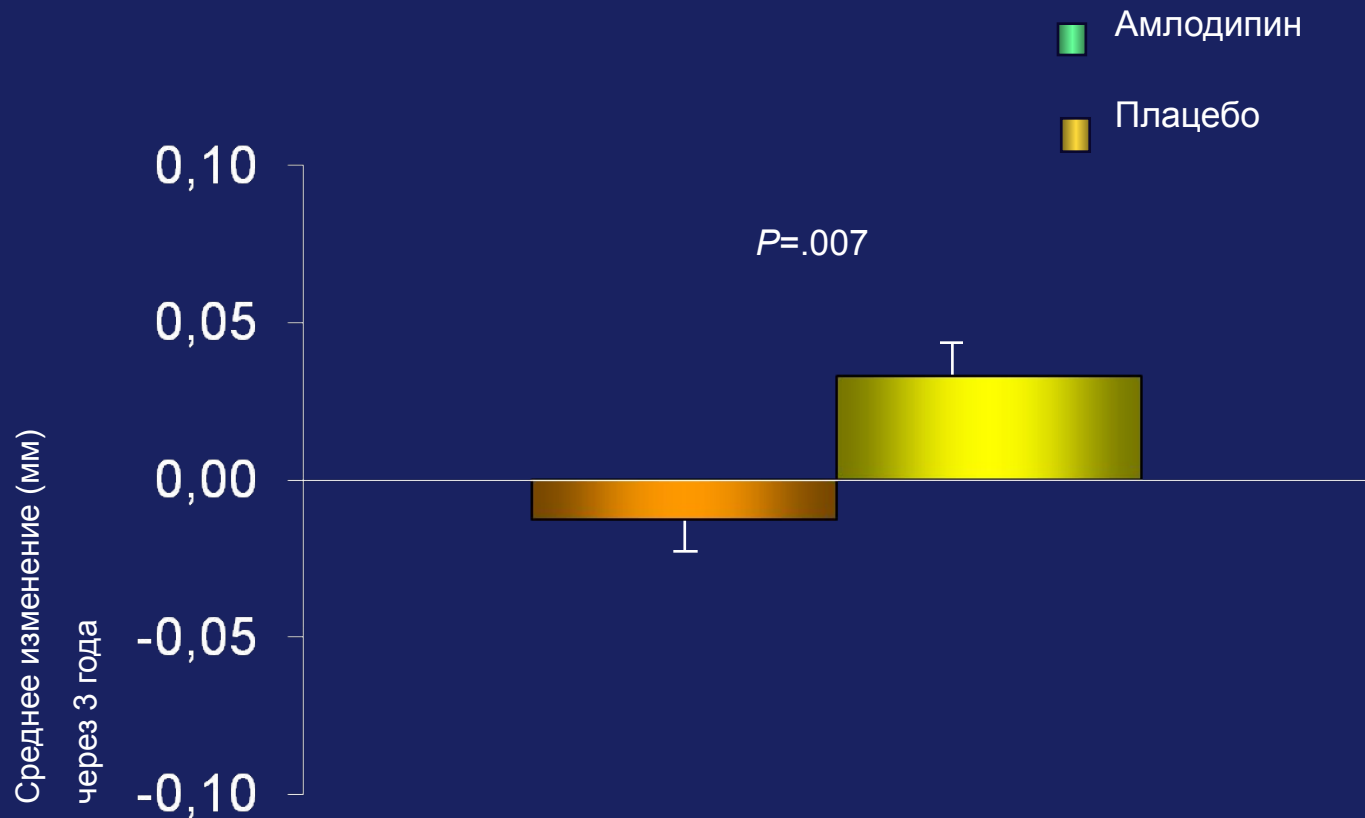
Пожилые	Диуретики, АК
---------	---------------

МС	иАПФ, БРА, АК
----	---------------

СД	иАПФ, БРА
----	-----------

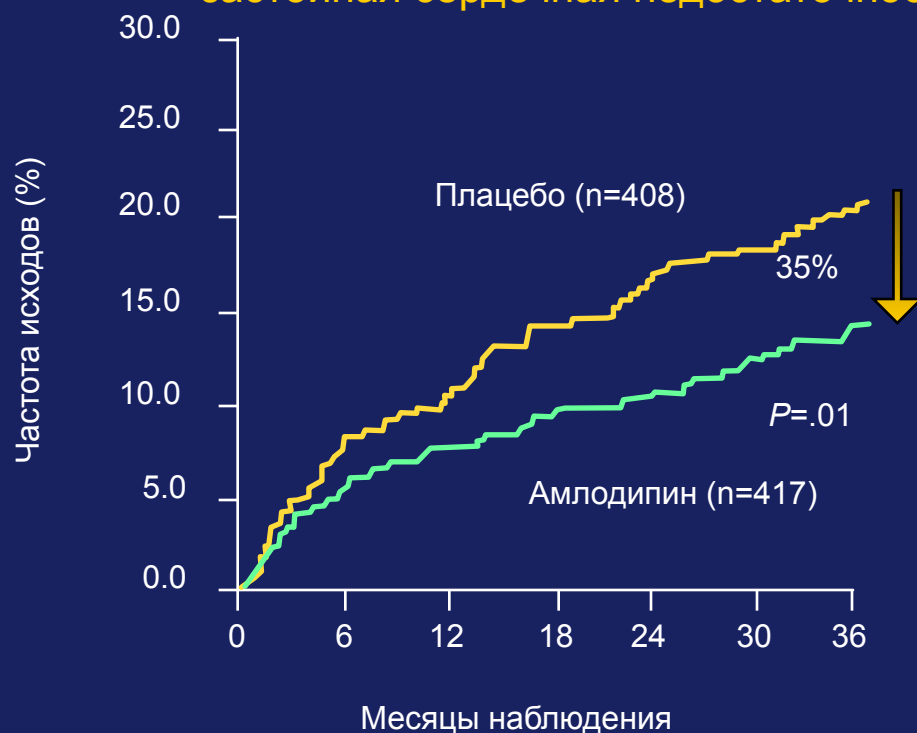
Беременность	АК, БАБ, метилдопа
--------------	--------------------

PREVENT: влияние амлодипина на каротидный атеросклероз (толщина интимы-медии)

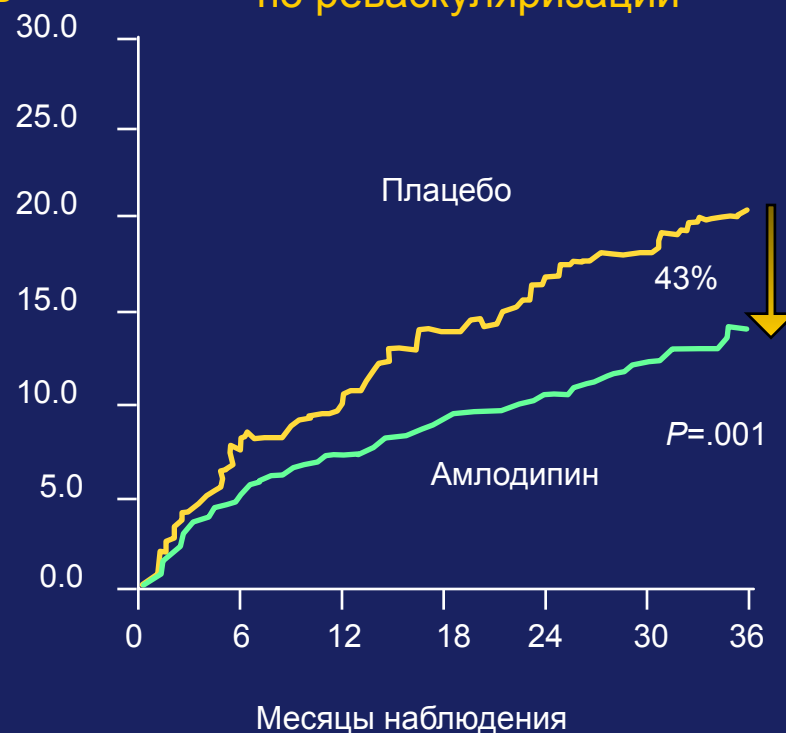


PREVENT: госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и любые вмешательства на сосудах

Нестабильная стенокардия/
застойная сердечная недостаточность



Любые операции
по реваскуляризации



Антиатерогенные механизмы амлодипина

- антиоксидантная активность
- ремоделирование мембран сосудистых гладкомышечных клеток
- торможение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток
- торможение эндотелиального апоптоза
- увеличение продукции оксида азота

Факторы риска развития инсульта, связанные с АГ

1. Уровень АД (САД, ИСГ)
2. Высокая активность ренина
3. Поражение органов-мишеней
4. Высокое АД в утренние часы
5. Гипертонические кризы (срыв на верхней границе ауторегуляции)
6. Высокая вариабельность АД (перепады АД от высоких

Увеличение риска инсульта при утренних подъемах АД

Утренние подъемы АД даже на 10 мм рт.ст. выше нормального суточного уровня увеличивают риск инсульта на 22%

Риск инсульта
при увеличении
среднесуточного САД
на 10 мм рт.ст.

Относит.риск

(95% ДИ)

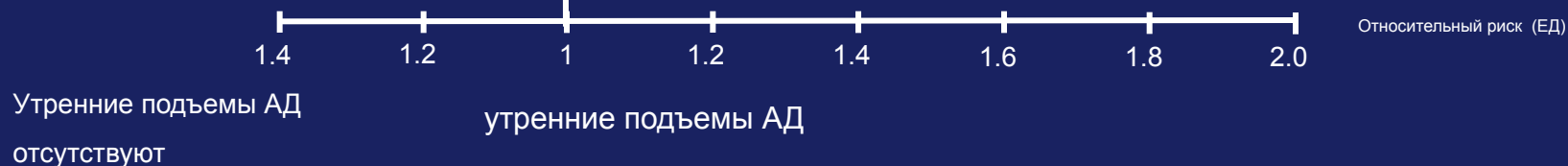
1.75 (1.2–2.55)

P=0.004

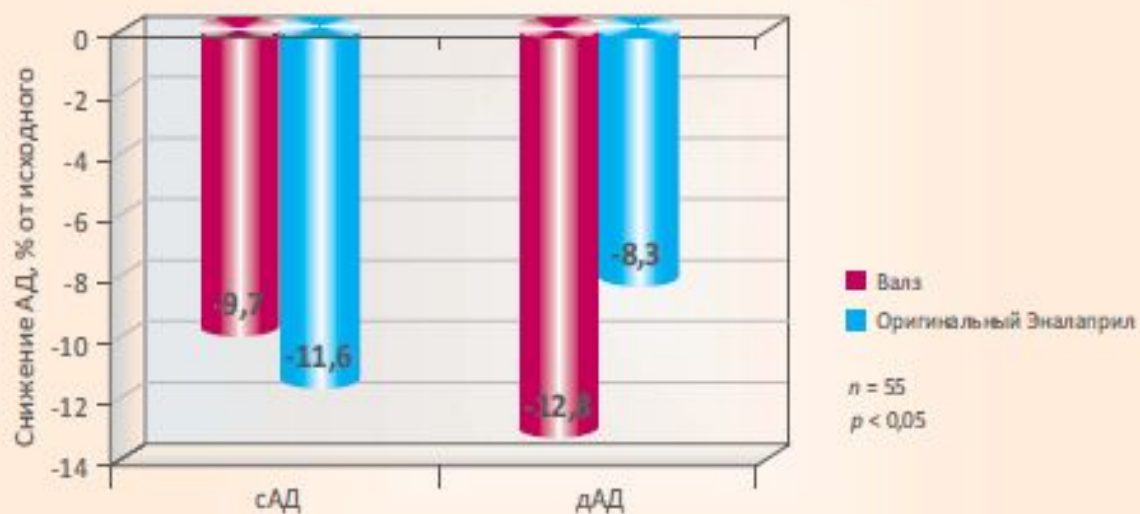
Увеличение риска инсульта
на каждые 10 мм рт.ст.
при утреннем подъеме АД

1.22 (1.05–1.4)

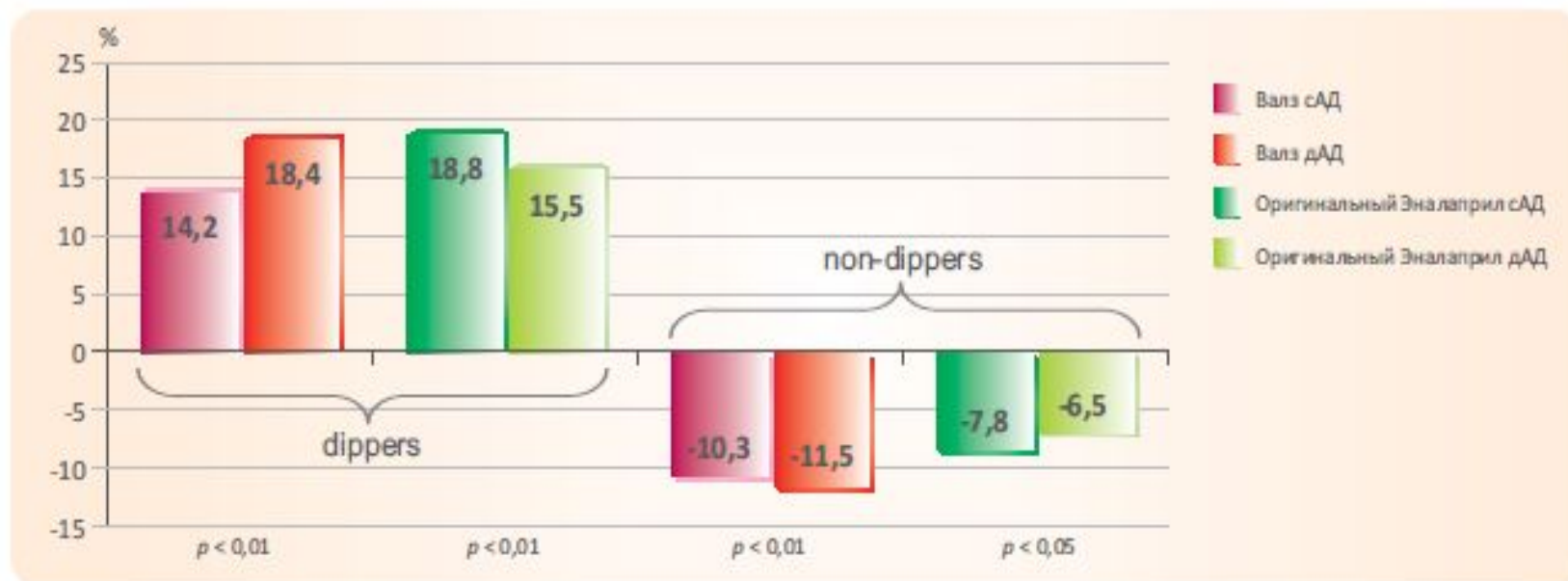
P=0.008



**Валз снижает дАД
эффективнее оригинального эналаприла**



Валз нормализует суточный профиль АД эффективнее оригинального эналаприла



Наиболее существенное снижение величины и скорости подъема сАД и дАД
в утреннее время наблюдалось в группе валсартана
(на 19,6 и 25,5% соответственно, $p < 0,001$).

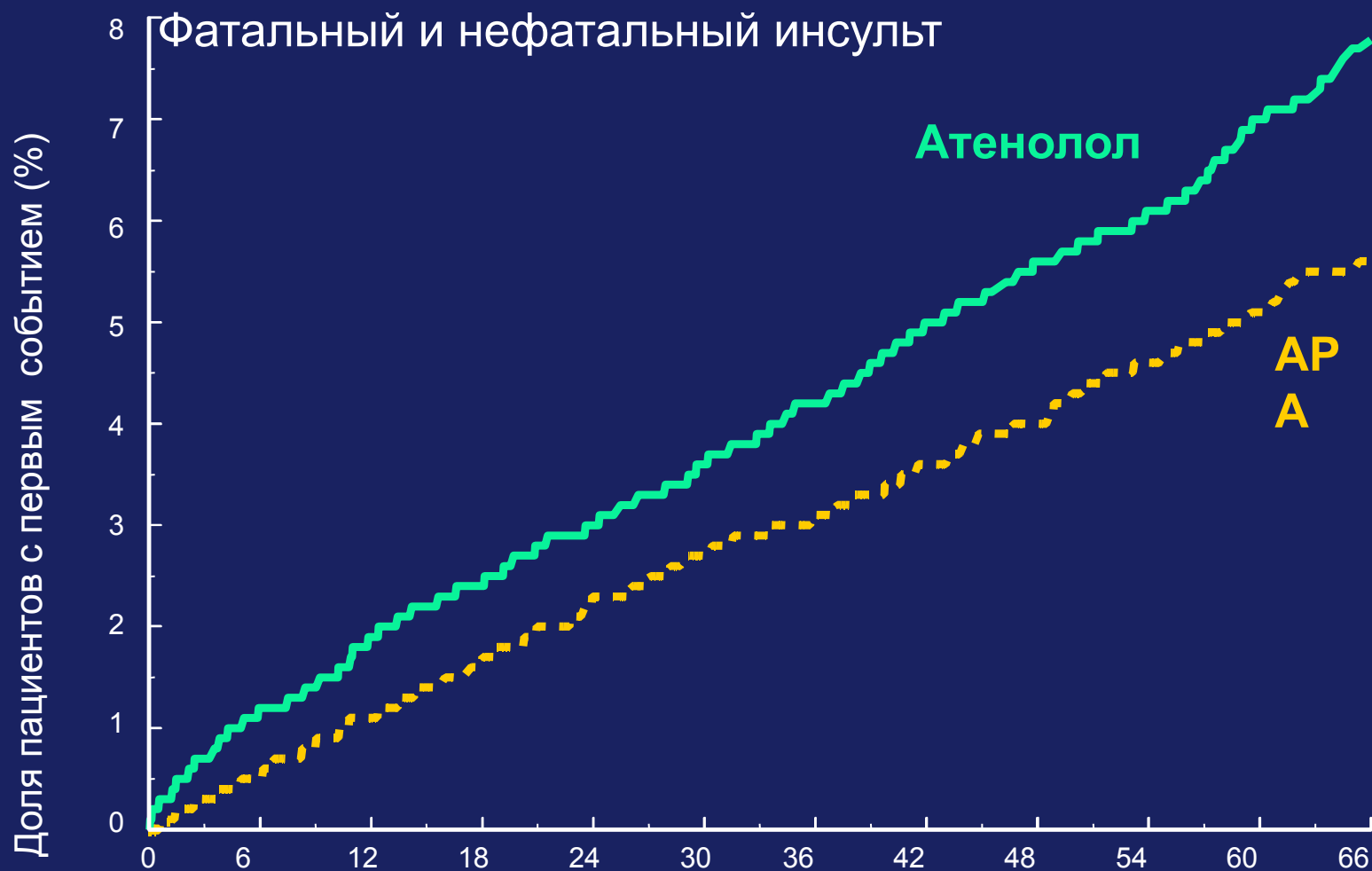
Время полувыведения из плазмы крови амлодипина и других антагонистов Са



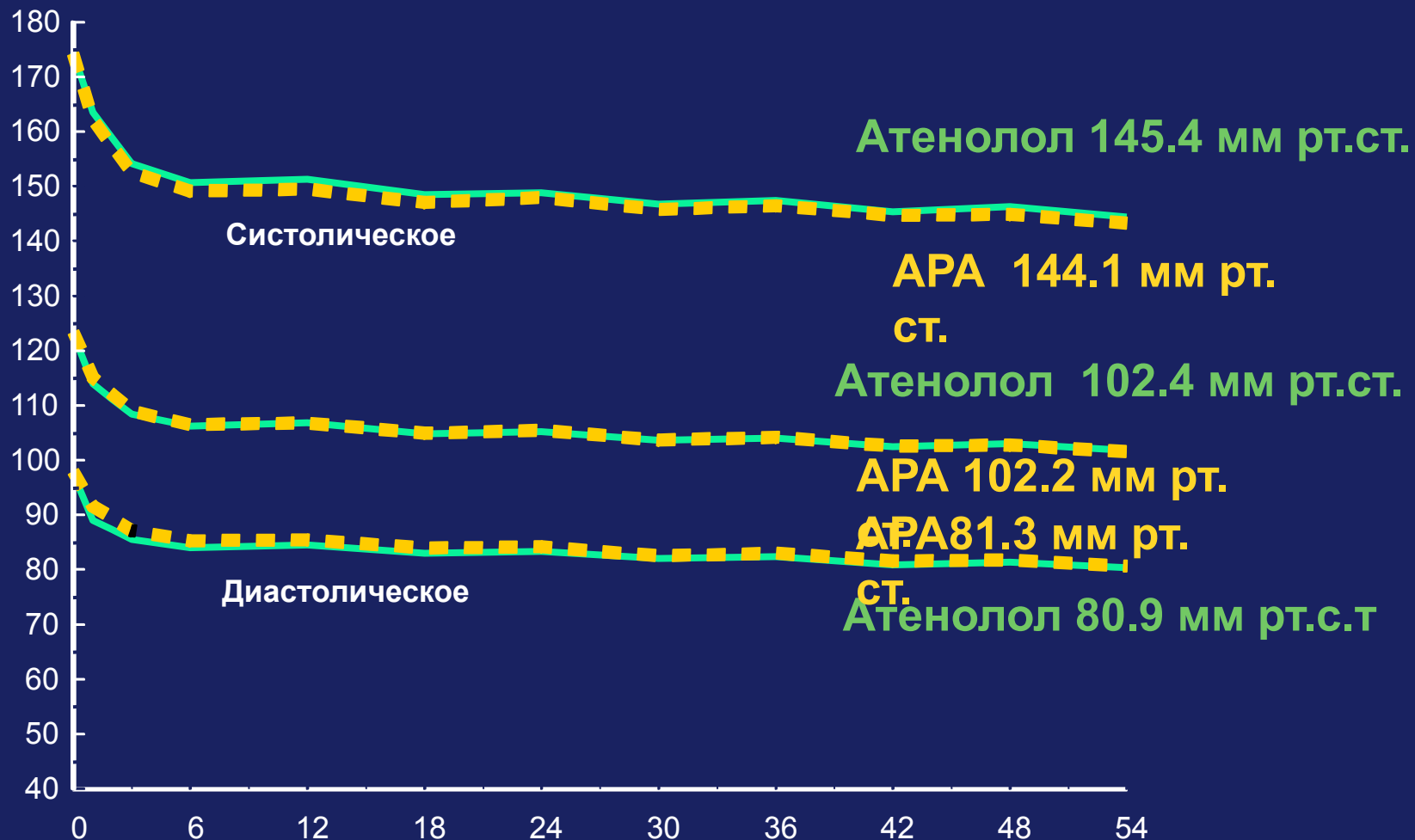
**Считаете ли Вы бета-блокаторы
«бесполезным» классом препаратов в
плане профилактики инсультов?**



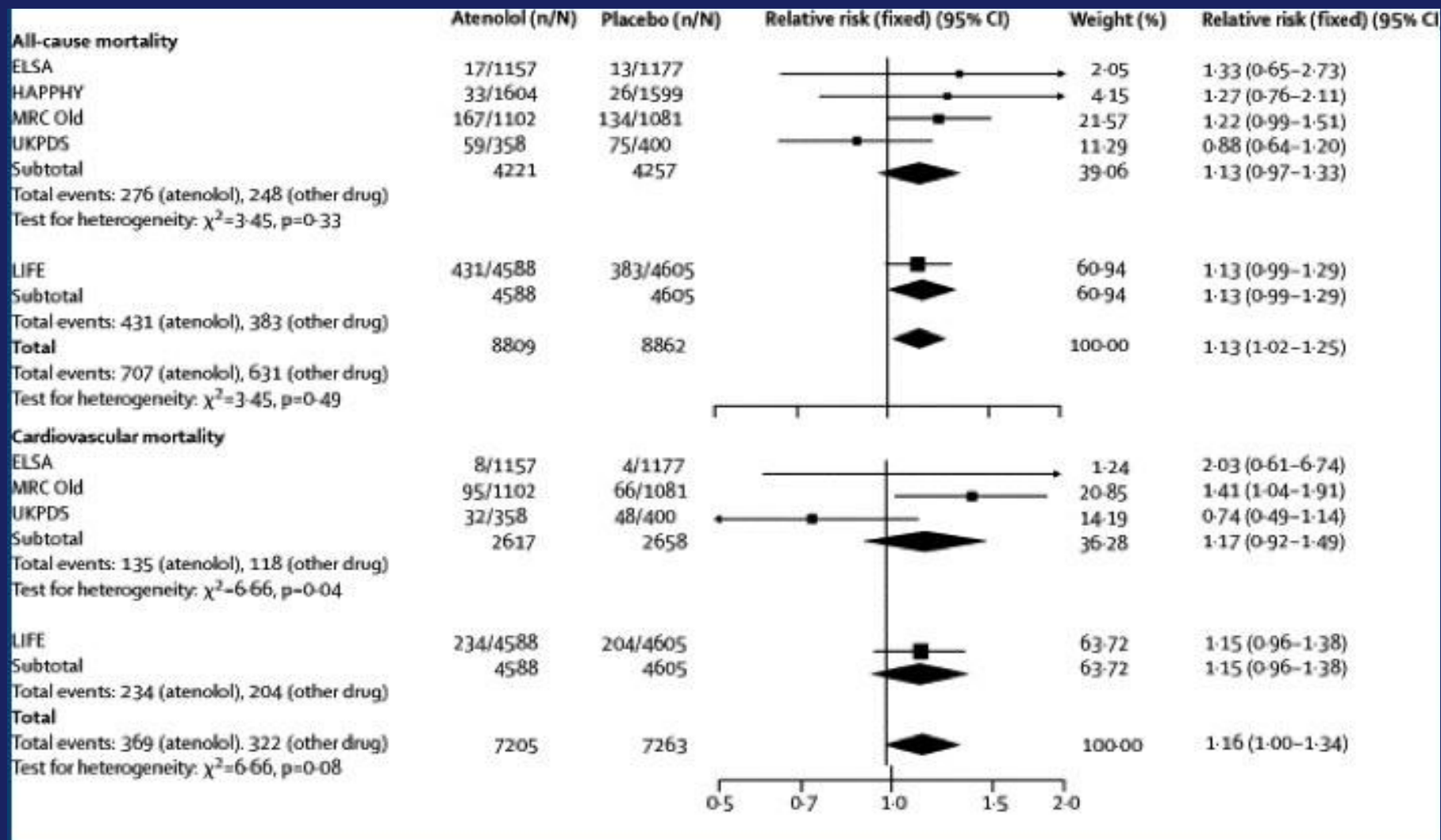
Инсульт



Аналогичное снижение АД



Мета-анализ исследований по использованию атенолола для лечения АГ

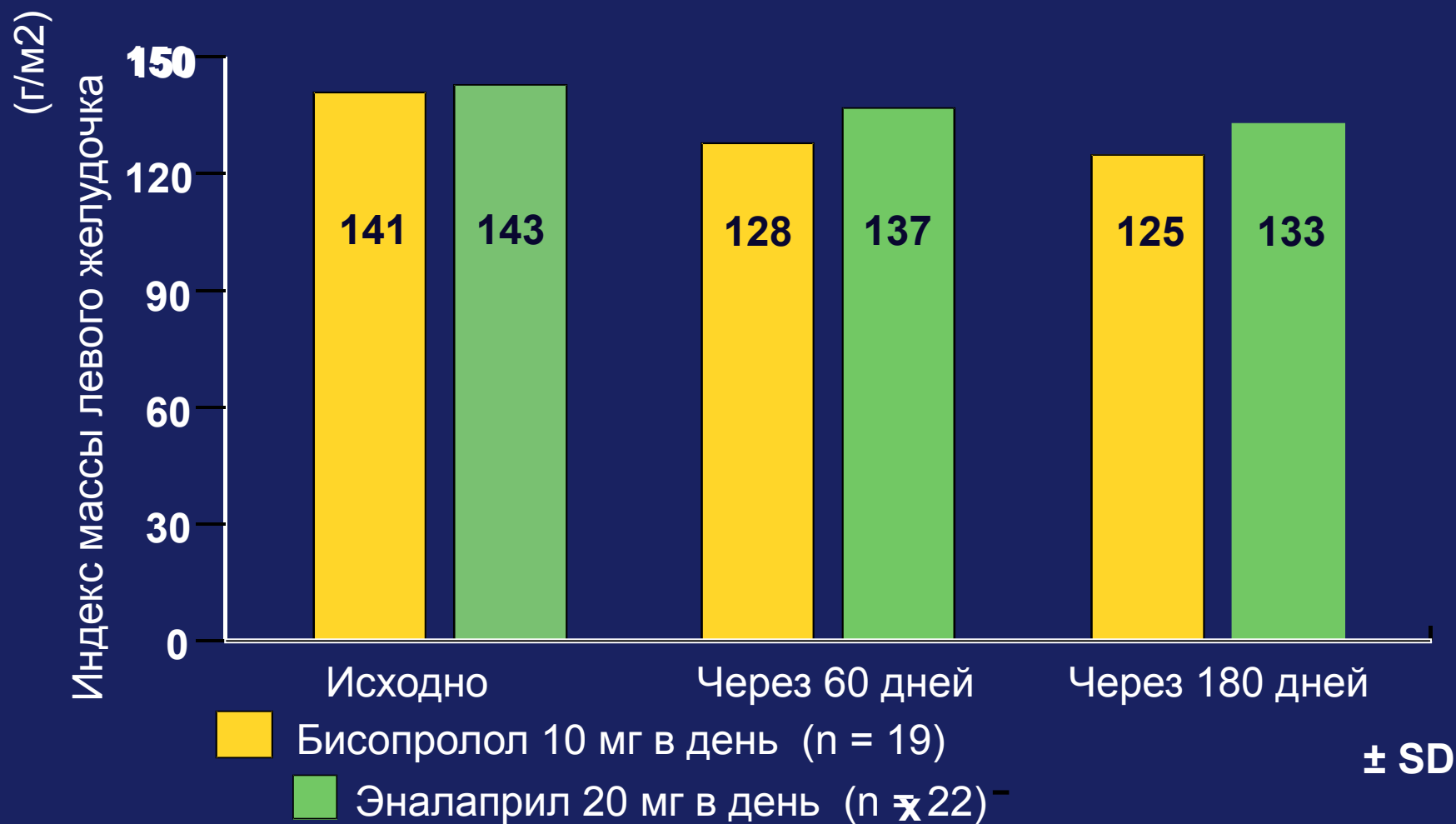


Влияние различных классов гипотензивных препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность у больных с АГ

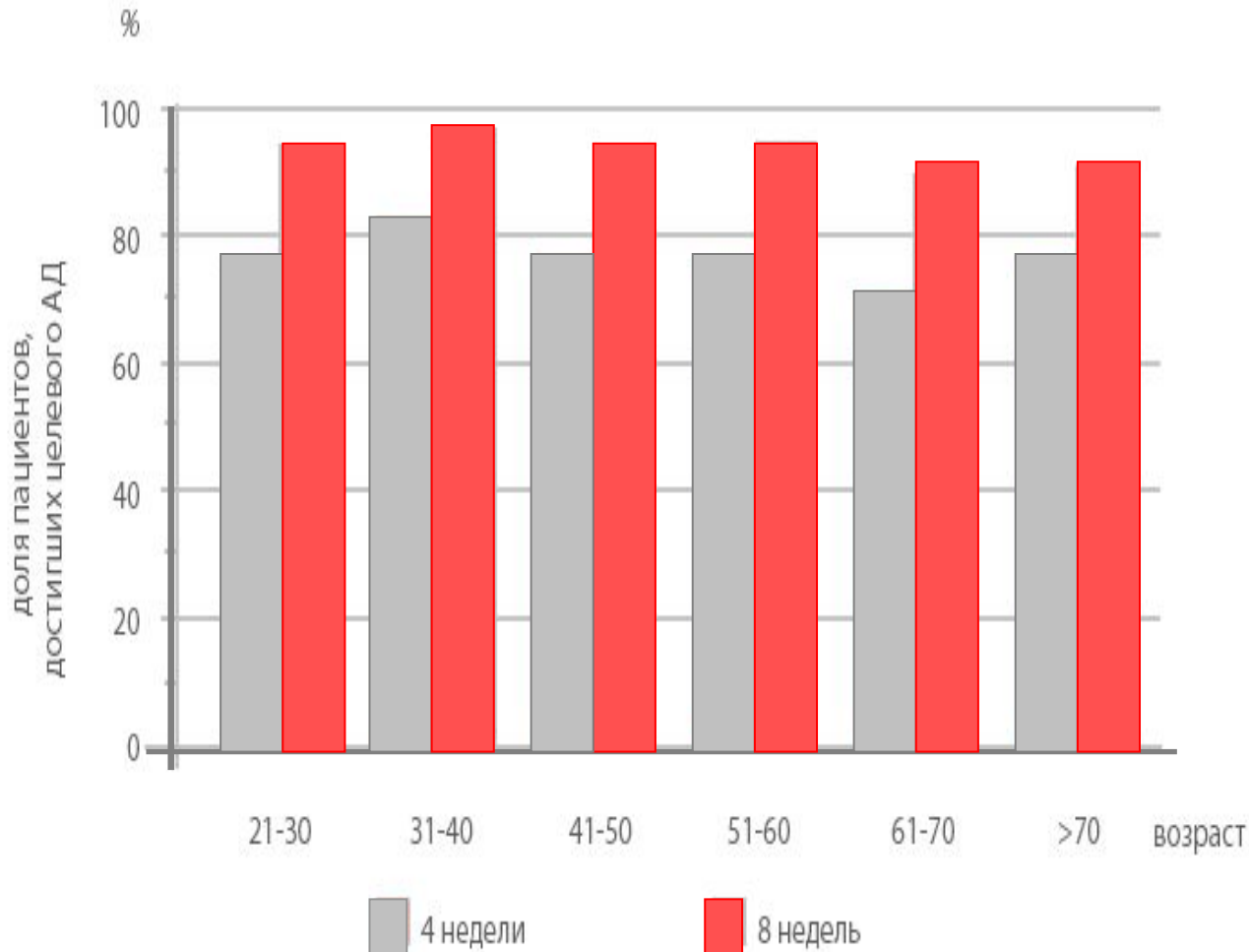
(Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований)

Основные осложнения	% снижения риска		
	Диуретики (низкие дозы)	Бета- блокаторы	Ингибиторы АПФ
ИБС	28%	16%	20%
Инсульты	34%	38%	30%
Общая смертность	10%	16%	16%

Бисопролол уменьшает гипертрофию ЛЖ

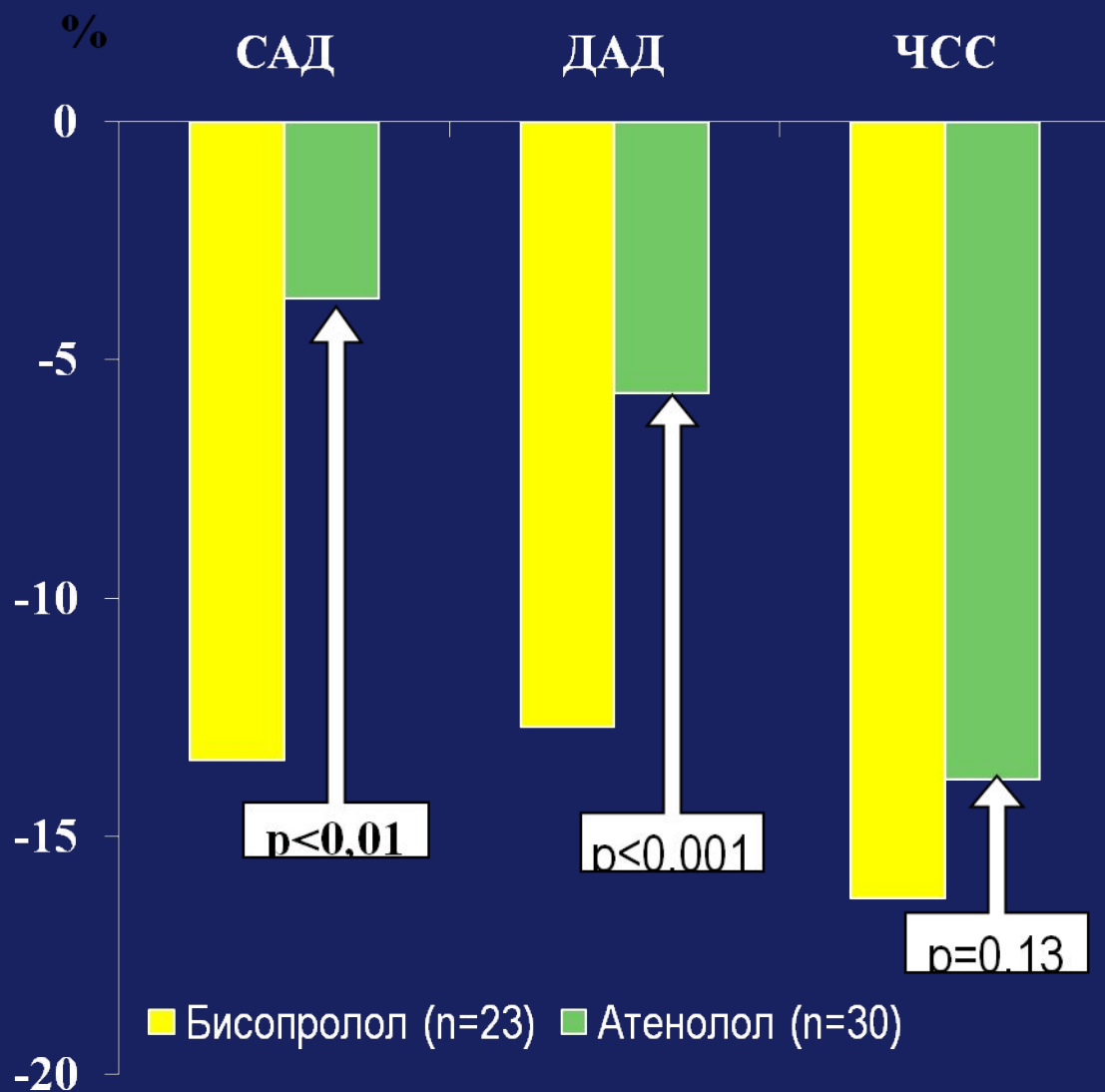


Бисопролол контролирует АД независимо от возраста пациента



Применение
Бисопролола у
пациентов с
АГ позволило
достичь
целевого АД в
90% случаев
через 8 недель
лечения*

Бисопролол в лечении АГ у пожилых - сравнение с ателололом



Рандомизированное, двойное слепое исследование эффективности 10-20 мг бисопролола и 50-100 мг ателолола у пациентов старше 60 лет по данным суточного мониторингирования АД

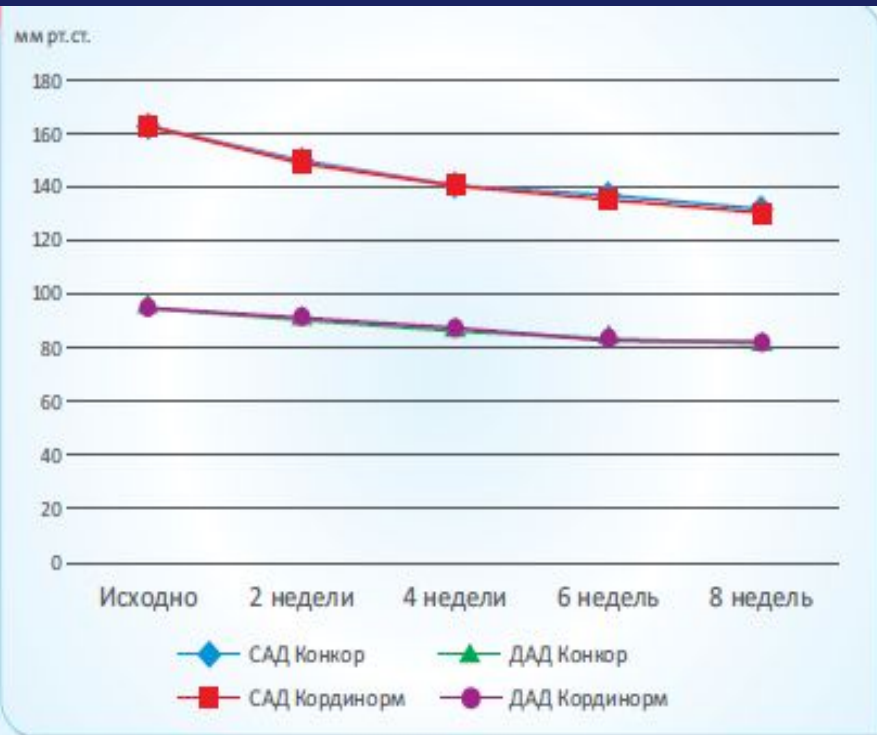
4 недели - плацебо, 8 недель - прием активного препарата

Кординорм (бисопролол)



Показания	начальная доза, мг/сут	поддерживающая доза, мг/сут	максимальная доза, мг/сут
■ АГ ■ ИБС	2,5 – 5	5 - 10	20

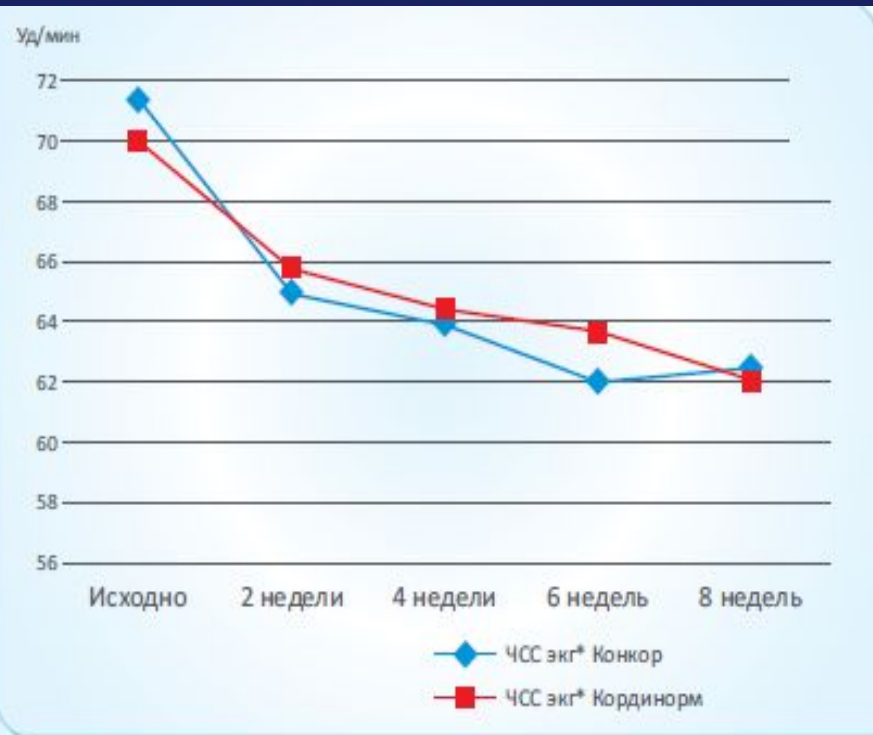
Кординорм био- и терапевтически эквивалентен оригинальному бисопрололу



Изменение показателей САД* и ДАД** через 2, 4, 6 и 8 недель терапии

*Систолическое артериальное давление, $p > 0,05$

**Диастолическое артериальное давление, $p > 0,05$



Изменение показателей ЧСС через 2, 4, 6 и 8 недель терапии

*ЧСС по данным ЭКГ при измерении врачом, $p > 0,05$

*«Сравнительно изучение эффективности и переносимости оригинального препарата Конкора и дженерика бисопролола КОРДИНОРМ в виде монотерапии или в сочетании с S-амлодипином и индапамидом у больных АГ 1-2 степени». Результаты клинического рандомизированного перекрестного исследования. ФГУ научно-практический центр профилактической медицины. С.Ю.Марцевич, С.Н.Толпыгина и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;7(2).

Кординорм так же безопасен, как и оригинальный бисопролол

Нежелательное явление	Оригинальный бисопролол	Кординорм
Боль в эпигастрии	1	
Кошмарные сновидения	1	
Неустойчивость при ходьбе	1	
Отеки ног	2	3
ОРЗ	1	2
Пароксизм фибрилляции предсердий		1
Экстрасистолия	1	2
Бессимптомная брадикардия	5	5
Всего*	7(12)	8(13)

* Различия не достоверны, $p > 0,05$ (n=29)

* «Сравнительно изучение эффективности и переносимости оригинального препарата Конкора и дженерина бисопролола КОРДИНОРМ в виде монотерапии или в сочетании с 5-амлодипином и индапамидом у больных АГ 1-2 степени». Результаты клинического рандомизированного перекрестного исследования. ФГУ научно-практический центр профилактической медицины. С.Ю.Марцевич, С.Н.Толпыгина и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7(2).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!