

**Клинико-фармакологические
подходы к выбору и
применению лекарственных
средств при сердечно-
сосудистых заболеваниях**

Классы рекомендаций

I	Очевидные доказательства, что предлагаемое лечение / воздействие успешно, полезно и эффективно у всех больных	Рекомендовано (всем больным)
II	Конфликтные или спорные доказательства, что предлагаемое лечение / воздействие успешно и полезно (у большинства больных)	
IIA	Превалирует вес доказательств / точек зрения о пользе (эффективности) предлагаемого лечения / воздействия	Применение ДОЛЖНО быть рассмотрено
IIB	Не очевидные доказательства о пользе (эффективности) предлагаемого лечения / воздействия	Применение МОЖЕТ быть рассмотрено
III	Доказательства или общее соглашение, что лечение не полезно / неэффективно, а в некоторых случаях может быть вредно	НЕ рекомендовано

Категории (уровни) доказательности:

- **А**- Доказательства основаны на законченных и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ);
- **В** - Доказательства ограничены, т.к. получены на основе РКИ, с недостаточным количеством больных.
- **С** – Доказательства основаны на нерандомизированных исследованиях.
- **Д** - Рекомендации основаны на проведенной экспертами дискуссии, в результате которой был достигнут консенсус.

Что такое артериальная гипертензия?

☉ Артериальная Гипертензия – состояние, при котором АД постоянно превышает 140/90 мм рт. ст.

Два типа АГ:

☉ - **Эссенциальная**
(первичная) АГ
(поражает 25–35% населения,
90% всех случаев АГ)

- **Вторичная АГ**
(примерно 5–10% случаев АГ)



НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕРЫ

- Отказ от курения;
- ↓ массы тела
- ↓ потребления поваренной соли, насыщенных жиров и холестерина
- ↑ аэробной физической активности
- адекватное потребление К, Mg, Са
- < потребления алкоголя < 20 г/сут для мужчин и 10 г/сут для женщин.

Влияние СНС и РАС на САД и сердечно-сосудистую заболеваемость



Препараты 1 ряда в лечении артериальной гипертензии:

- Ингибиторы АПФ;
- Блокаторы рецепторов к ангиотензину II;
- β -адреноблокаторы;
- Диуретики (тиазидовые и тиазидоподобные);
- Блокаторы кальциевых каналов.

Дополнительные средства

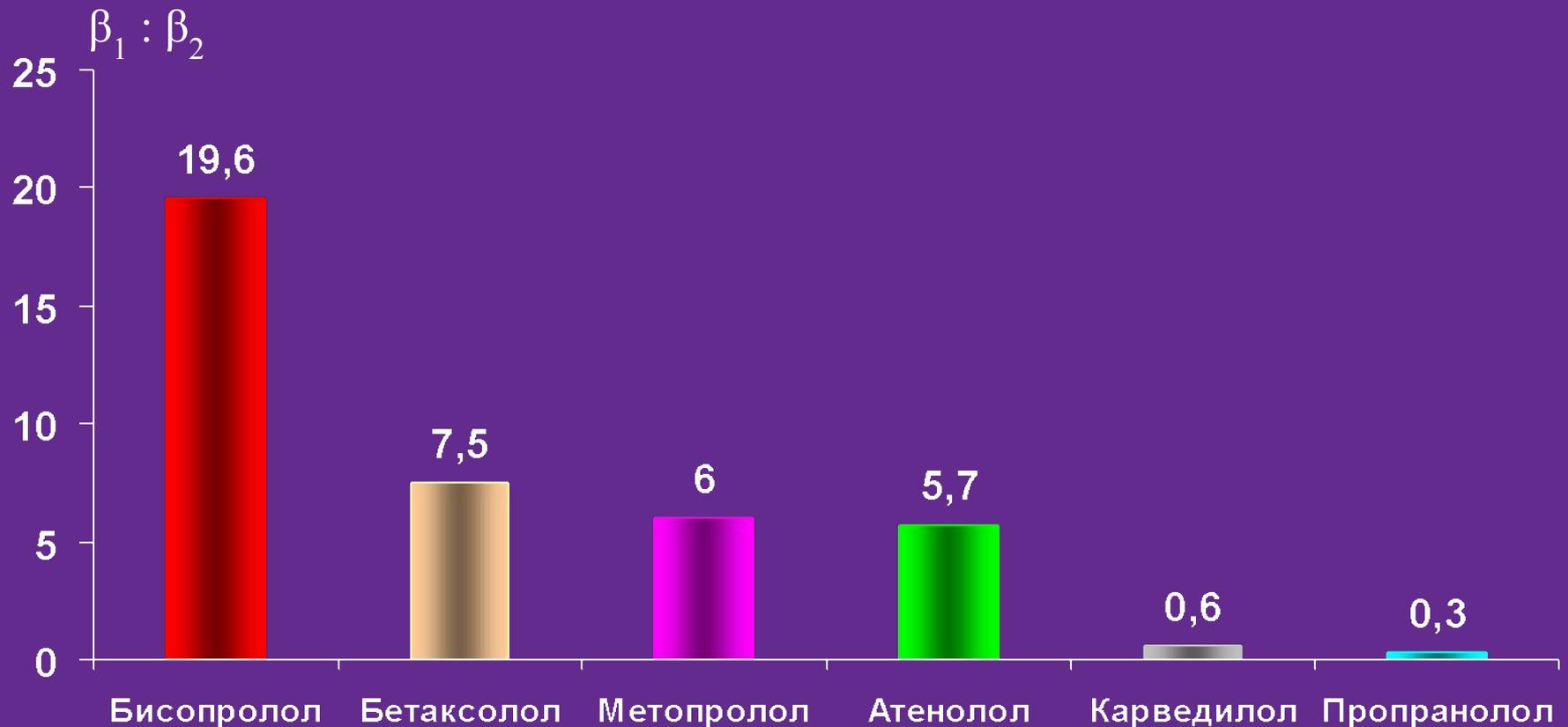
- α -адреноблокаторы;
- Агонисты имидазолиновых рецепторов.

Новые препараты

- Прямой ингибитор ренина- **алискирен**

КФ БАБ

Кардиоселективность БАБ –
относительная!



Классификация β -блокаторов

- Липофильные – пропранолол, метопролол;
- Умеренно липофильные – бисопролол, талинолол, карведилол
- Гидрофильные – соталол, надолол.

Липофильные β -адреноблокаторы

- ✓ хорошо всасываются из ЖКТ;
- ✓ 50-85% дозы подвергаются пресистемному метаболизму;
- ✓ связываются с белками плазмы;
- ✓ оказывают влияние на ЦНС;
- ✓ выводятся преимущественно печенью;
- ✓ показаны пациентам с почечной недостаточностью;
- ✓ **Органопротекция!**

Взаимодействия

- ✓ **ББ + БКК** → все отриц. эффекты
(остановка сердца)
- ✓ **ББ + СГ** → риск асистолии
(осторожно)
- ✓ **ББ** липофильные + средства,
угнетающие ЦНС = опасная
заторможенность
- ✓ **НПВС** ↓ эффект **ББ**

Состояния в пользу назначения

- ✓ ИБС
- ✓ Перенесенный ИМ
- ✓ ХСН
- ✓ Тахикардия
- ✓ Глаукома
- ✓ Беременность

Противопоказания

- Бронхиальная астма
- АВ блокада 2-3 степени

Целесообразно применение???

- у спортсменов и физически активных лиц
- ХОБЛ (кроме вазодилатирующих)
- при нарушении толерантности к глюкозе
- метаболический синдром

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики

- Потенцируют эффекты всех гипотензивных средств
- В малых дозах не дают отр. метаболических эффектов
- Гипотиазид – 6,25 мг; ариффон – 0,625 мг
- применение у сексуально активных мужчин ???

Состояния в пользу назначения

✓ ИСАГ у пожилых;

✓ ХСН

Абсолютные п/п: подагра;

Относительные п/п:

✓ Метаболический синдром;

✓ Нарушение толерантности к глюкозе;

✓ Беременность.

✓ Гиперкальциемия

✓ Гипокалиемия

Взаимодействия

- **ТД+ИАПФ** = усиление основного, ослабление побочного эффекта
- **ТД+средства, выводящие калий**= риск аритмий

**При МС и СД наиболее
предпочтителен**

**ИНДАПАМИД, т.к. обладает
метаболической
нейтральностью**

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Применяют в основном для

купирования криза

Состояния в пользу назначения

- Конечная стадия ХПН
- Конечная стадия ХСН

Антагонисты альдостерона

Спиронолактон - препарат третьей или четвертой линии

- Состояния в пользу назначения
- Перенесенный инфаркт миокарда
- ХСН
- Абсолютные п/п
- Гиперкалиемия;
- ХПН

Влияние РААС на АД

Ангиотензиноген

ренин
(почки)

(печень)

ингибитор
ренина



АПФ

(эндотелий сосудов)

Ангиотензин I

иАПФ



Ангиотензин II

Брадикинин (кашель)

блокатор
рецепторов
АТ II



работа почек

жажда

рецепторы

вазопрессорный

эффект
симпатическая
стимуляция

секреция альдостерона

высвобождение
АДГ

рост клеток вазоконстрикция

Ингибиторы АПФ

Особенности фармакокинетики

- Являются пролекарствами (искл. – каптоприл, лизиноприл);
- При ХПН дозу снижают вдвое (при СКФ<60 мл/мин), на $\frac{3}{4}$ - при СКФ<30 мл/мин;
- При ХПН п/п лизиноприл (II A, A);
- Выбор при ХПН – фозиноприл и спираприл (II A, B);
- Назначают с минимальных доз, увеличивая с интервалом в 2-3 дня или 1 р/нед.

Безопасность иАПФ

Сухой кашель (2–3 % больных),

- минимально выражен у фозиноприла (В).
- При развитии упорного кашля замена на АРА,

Гипотония (в 3–4 % случаев может требовать прекращения терапии иАПФ).

- Наименьшая степень гипотонии первой дозы развивается на фоне применения периндоприла (IIA, B)

Взаимодействия

- +препараты калия и калийсберегающие диуретики → опасность гиперкалиемии
- +ГК и НПВС → снижение эффекта.

Факторы за назначение ИАПФ

✓ ХСН

✓ ИБС

✓ Диабетическая и недиабетическая
нефропатия

✓ Атеросклероз сонных артерий

✓ СД или МС

Противопоказания

- ✓ Беременность
 - ✓ двусторонний стеноз почечных артерий
 - ✓ гиперкалиемия
 - ✓ Ангионевротический отек
- Женщины, способные к деторождению ???

Фармакодинамические отличия сартанов и ингибиторов АПФ:

- более полное блокирование неблагоприятных эффектов АТ II;**
- отсутствие выраженных лекарственных взаимодействий с НПВС.**
- отсутствие нежелательных эффектов, связанных с активацией кининовой системы (кашля).**

Состояния в пользу назначения+

- ✓ эффект от ИАПФ неполный
- ✓ резко выражены такие ПЭ, как отек и кашель
- ✓ при потребности в идеальной переносимости препарата

Селективный ингибитор ренина (алискирен(расилез))

- **МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГТС (ИАПФ, БАТ1, БКК, диуретиками);**
- **При добавлении алискирена к стандартной терапии сердечной недостаточности положительного эффекта в отношении смертности и госпитализации не наблюдалось.**

Блокаторы кальциевых каналов

- Дигидропиридины (вазоселективные):
нифедипин, амлодипин.
- Недигидропиридины (кардиоселективные):
верапамил, дилтиазем.

Обладают метаболической нейтральностью!

Блокаторы кальциевых каналов

Вазоселективные (дигидропиридины)

Состояния в пользу назначения

- ✓ ИСАГ (пожилые);
- ✓ ИБС;
- ✓ ГЛЖ;
- ✓ Беременность;
- ✓ Атеросклероз сонных и коронарных артерий.

Относительные п/п

- Тахикардии;
- ХСН.

- Не применять короткодействующий нифедипин!



Кардиоселективные

Состояния в пользу назначения

- Суправентрикулярная тахикардия
- ИБС;
- Атеросклероз сонных артерий.

Противопоказаны

- ✓ АВ-блокада 2-3 степени;
- ✓ ХСН.

Взаимодействия

- ✓ **Дигидропиридины + вазодилататоры**
→ резкая гипотензия, риск развития ФЖ
- ✓ **БКК (верапамил) + ААП III класса**
→ остановка сердца
- ✓ **БКК (верапамил) + ББ** → все отриц. эффекты (остановка сердца)
- ✓ **БКК + макролиды** → риск развития ФЖ (нельзя)

Препараты центрального

действия

1 поколения

- 1) Клофелин - купирование гипертонических кризов п/я или в/в медленно 0,15-0,3 мг;
- 2) Метилдопа (допегит) – при беременности.

Препараты 2 поколения

(моксонидин, рилменидин)

1. Активируют секрецию инсулина и липолиз.
2. Действуют длительно (назначают моксонидин по 0,0002г 1 раз/день).
3. Хорошая переносимость.
4. Побочные эффекты:
 - сухость во рту;
 - слабый седативный эффект;
5. Не вызывают синдрома отмены.

Агонисты имидазолиновых рецепторов применяют при:

- 1. АГ у больных сахарным диабетом;**
- 2. Ожирением;**
- 3. Метаболическим синдромом.**

Альфа – адреноблокаторы

празозин, доксазозин, теразозин

Состояния в пользу назначения

- аденома простаты,
- гиперлипидемия.

Противопоказаны

ортостатической
застойной СН.

при
гипотонии,

Рациональные комбинации

- ИАПФ+диуретик;
- БРА+диуретик;
- ИАПФ+АК;
- БРА+АК;
- β -блокатор+АК дигидропиридин;
- АК + диуретик.

При комбинации тиазидного диуретика и БАБ сочетают

- небиволол, карведилол или бисопролол с дихлотиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамидом;
- Комбинация ПП при МС и СД.

Нерациональные комбинации

- Сочетание препаратов одного класса;
- ИАПФ + калийсберегающий диуретик;
- Верапамил, дилтиазем + бета-блокатор (опасность блокады);
- Липофильный В-блокатор + препарат центрального действия.

АГ и беременность

Препараты I линии:

нифедипин ретард, метилдопа,

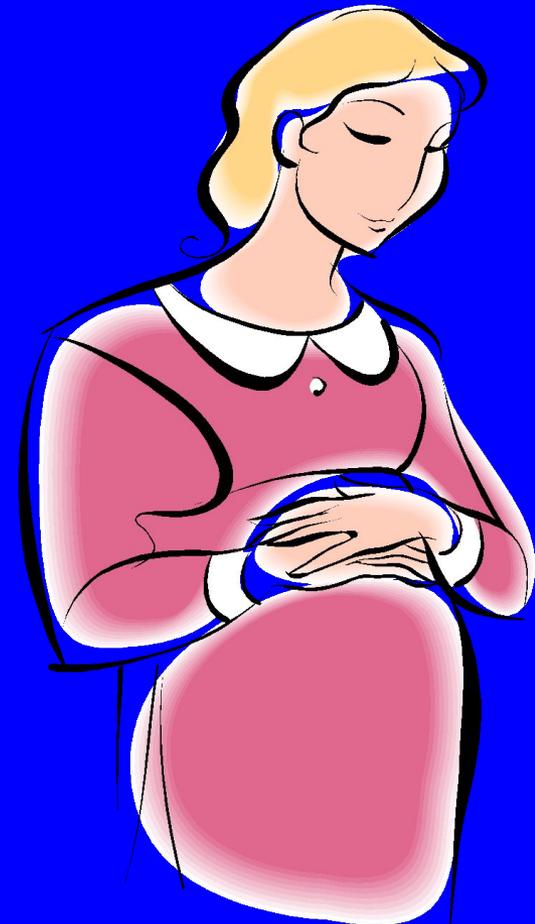
гидралазин

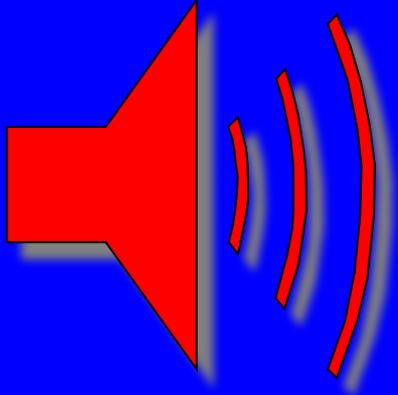
селективные БАБ (III)

Купирование ГК

Магния сульфат,

Гидралазин.





Противопоказаны

Ингибиторы АПФ,

Блокаторы АТР.

Воздержаться от:

диуретиков, агонистов

имидазолиновых рецепторов.

Гипертонический криз

– внезапное повышение АД,
сопровождающееся
клиническими симптомами
и требующее немедленного
его снижения.



Лечение ГК:

- каптоприл 25 мг с/л (А)
- пропранолол (10 мг) или метопролол (25-50 мг) с/л
- нифедипин 5 мг с/л (D)
- лабеталол per os (D)
- клонидин с/л (А)
- фуросемид 40 мг per os
- энналаприл 0,625 в/в (С)

Правила купирования ГК

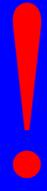
- Снижение АД (за время от нескольких минут до 2-х часов) на $\leq 25\%$;
- В течение последующих 2-6 часов до 160/100 мм.рт.ст.
- Резко давление не снижать!

ХСН - это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний ССС, приводящих к снижению насосной функции сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.

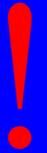
Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые у всех больных

- Ингибиторы АПФ (IA)
- АРА (при непереносимости иАПФ и НЯ)
(IIA, A)
- β -блокаторы (IA)
- Ивабрадин (IIA C)
- Спиринолактон (IA)





Чем раньше начинается лечение иАПФ, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;



Не назначение ИАПФ

больным с ХСН (при отсутствии противопоказаний) не оправдано и ведет к сознательному увеличению риска смерти декомпенсированных больных.



Доказательная база

- эналаприл и каптоприл (I A)
- фозиноприл, периндоприл (даже при СР-СФ), лизиноприл (I B).
- периндоприл (!), рамиприл, трандолаприл (IA)
- для профилактики ХСН на фоне ИБС.

АРА

- Доказана эффективность кандесартана (А) – может применяться при ХСН со сниженной ФВ;
- Лозартана и валсартана (В);
- Доза титруется;
- Могут назначаться совместно с ИАПФ;
- Не выявлено половых различий.

Бета - блокаторы

- Улучшают гемодинамику;
- Уменьшают ремоделирование миокарда;
- Антифибрилляторный эффект.
- дополнительно к ИАПФ;
- больным в состоянии компенсации;
- при отсутствии п/показаний:
 - ✓ *бронхиальная обструкция;*
 - ✓ *АВ блокада 2-3 степени.*
- при стабилизации САД $\uparrow 85$ мм.рт.ст.

Доказана эффективность (А)

- Бисопролола;
- Метопролола сукцината;
- Карведилола;
- Небиволола (В).

Противопоказаны (А)

- Атенолол;
- Метопролола тартрат.

Назначают:

- с1/8 терапевтической дозы:
 - ✓ карведилол 3,125 мг 2 р/сут,
 - ✓ бисопролол 1,25 мг 1 р/сут
 - ✓ метопролол 12,5 мг 1 р/сут
- медленное повышение дозы (в 2 раза не чаще чем через 2 недели) до
оптимальных:
 - ✓ карведилол 25 мг 2 р/сут,
 - ✓ бисопролол 10 мг/сут,
 - ✓ метопролол 150 мг/сут.

- **ИАПФ и ББ составляют основу лечения и в отсутствии противопоказаний должны назначаться всем больным с ХСН;**
- **Средство выбора при бронхообструкции – бисопролол;**
- **При СД 2 типа – карведилол.**

ДИУРЕТИКИ

ТИАЗИДЫ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ

- Назначать вместе с ИАПФ
- Назначать ежедневно в мин дозах, позволяющих добиться необходимого положительного диуреза
- Эффективны при СКФ 30-50 мл/мин;
- Самый сильный – метолазон (в России не зарегистрирован).

Недостатки диуретической терапии

- Гиперактивация РААС;
- Электролитные расстройства;
- Метаболические нарушения.

Петлевые диуретики

- **Основа лечения отечного синдрома при ХСН;**
- **Самый эффективный и безопасный – торасемид:**
- **Биодоступность > в 2 раза;**
- **Метаболизируется в печени (м. при ХПН);**
- **Блокирует РААС;**
- **Более высокая эффективность и переносимость по сравнению с фуросемидом.**

Ацетазоламид

- Дополнительно при назначении мощных диуретиков для восстановления рН и чувствительности к ним;
- 250 мг 2-3 раза/сут в течение 3-4 сут. с отменой (перерывом) не менее чем на 2 недели;

Взаимодействия

НПВС подавляют натрийуретический эффект многих диуретиков (особенно петлевых) и способствуют развитию азотемии.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСЕРОНА

- Добавляют к терапии ХСН 3-4 ФК;
- Тормозит фиброзирование и ремоделирование миокарда;
- Начинают с режима насыщения (200-250мг/сут) → через 3-4 дня уменьшить дозу до 75-150 мг/сут, а после стабилизации состояния – в дозе 25-50 мг/сут;

Ивабрадин (кораксан)

- Ингибитор If-каналов синусового узла;
- Селективно урежает синусовый ритм;
- Антиангинальный эффект сопоставим с β -аб,
- Рекомендуются при п/п к β -аб.

Препараты, не рекомендованные к применению при ХСН

- НПВС;
- ГК;
- Трициклические антидепрессанты;
- Антиаритмики I класса;
- БКК (верапамил, дилтиазем, короткодействующий нифедипин).

Ишемическая болезнь сердца - состояние, при котором дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой приводит к гипоксии миокарда.

Цели терапии:

- Снизить потребность в кислороде!
- Повысить доставку кислорода.

Купирование приступа стенокардии

- **Принять полусидячее положение;**
- **Принять короткодействующие нитраты;**
- **С/л нитроглицерин : 1–3 таблетки в течение 15 мин.**
- **При неэффективности 3 табл. – аспирин 325 мг, разжевать и запить стаканом теплой воды.**
- **Вызвать скорую помощь.**

Отличия нитроспрея

- Для купирования впрыснуть (сублингвально) 1–2 дозы в рот, до 3 доз в течение 15 мин.
- Не вдыхать!
- Эффект наступает в 2-3 раза быстрее, чем у таблеток.
- Эффективен при сухости во рту;
- Длительный срок хранения;
- Фармакоэкономические преимущества.



Профилактика приступов



Приступ > 2
р/нед

Бета-
блокаторы

+ аспирин

СН, сократ.
дисфунк
ция ЛЖ

+ СД

И АПФ

При
необход
и
МОСТИ +

БКК, длит.
нитрат

+ статины
(ХС > 5 ммоль/л)

Лекарственные взаимодействия нитратов

- **Нитраты + силденафил = гипотензия, коллапс**
- **Нитраты + дигидропиридин = гипотензия;**
- **Короткодействующий нитрат + атропин = снижение всасывания.**