

Артериальная гипертензия: кто виноват и что делать?

Г.С. Аникин

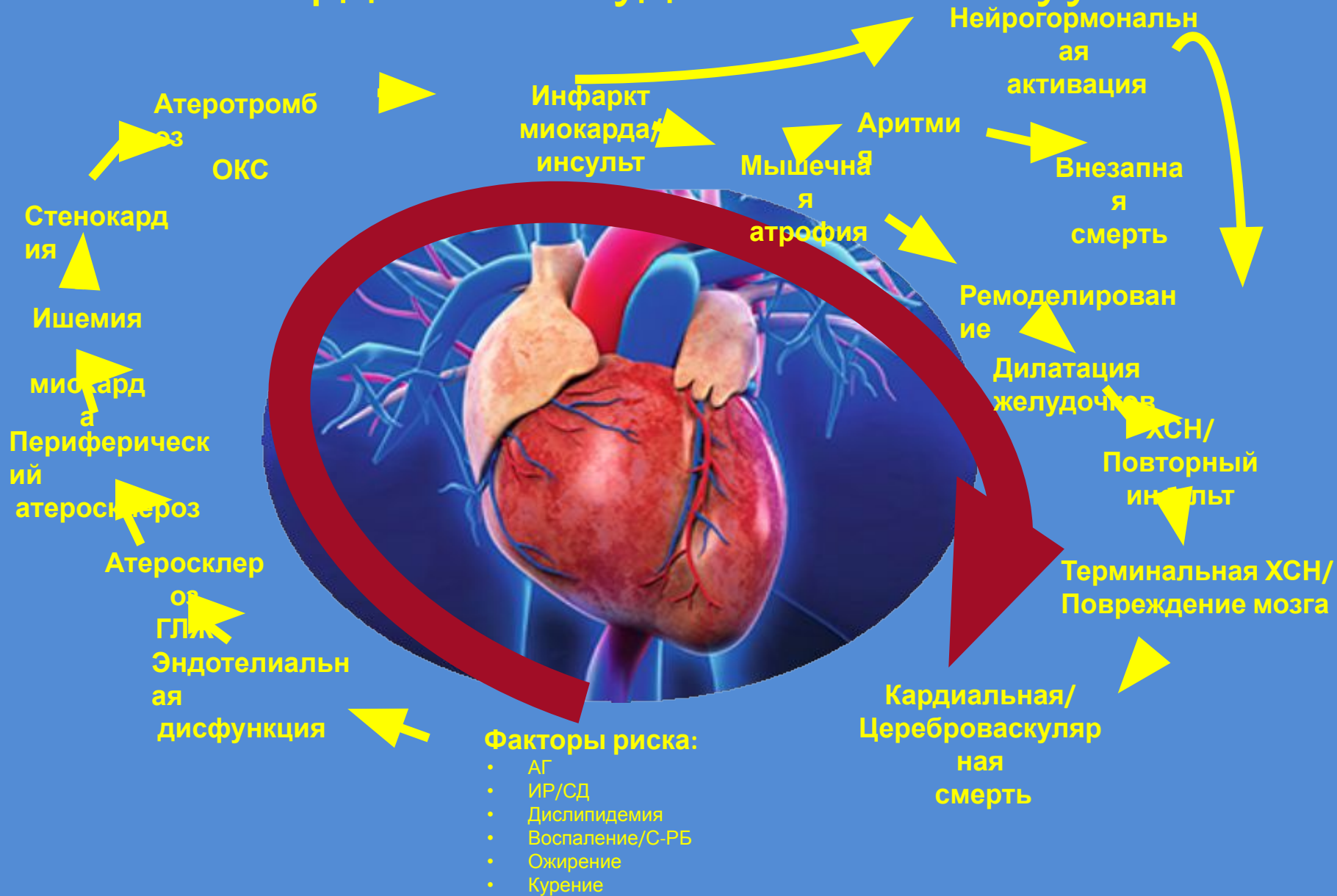
к.м.н., доцент кафедры клинической
фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

смерти в России в 2010 г (человек на 100 000 населения)

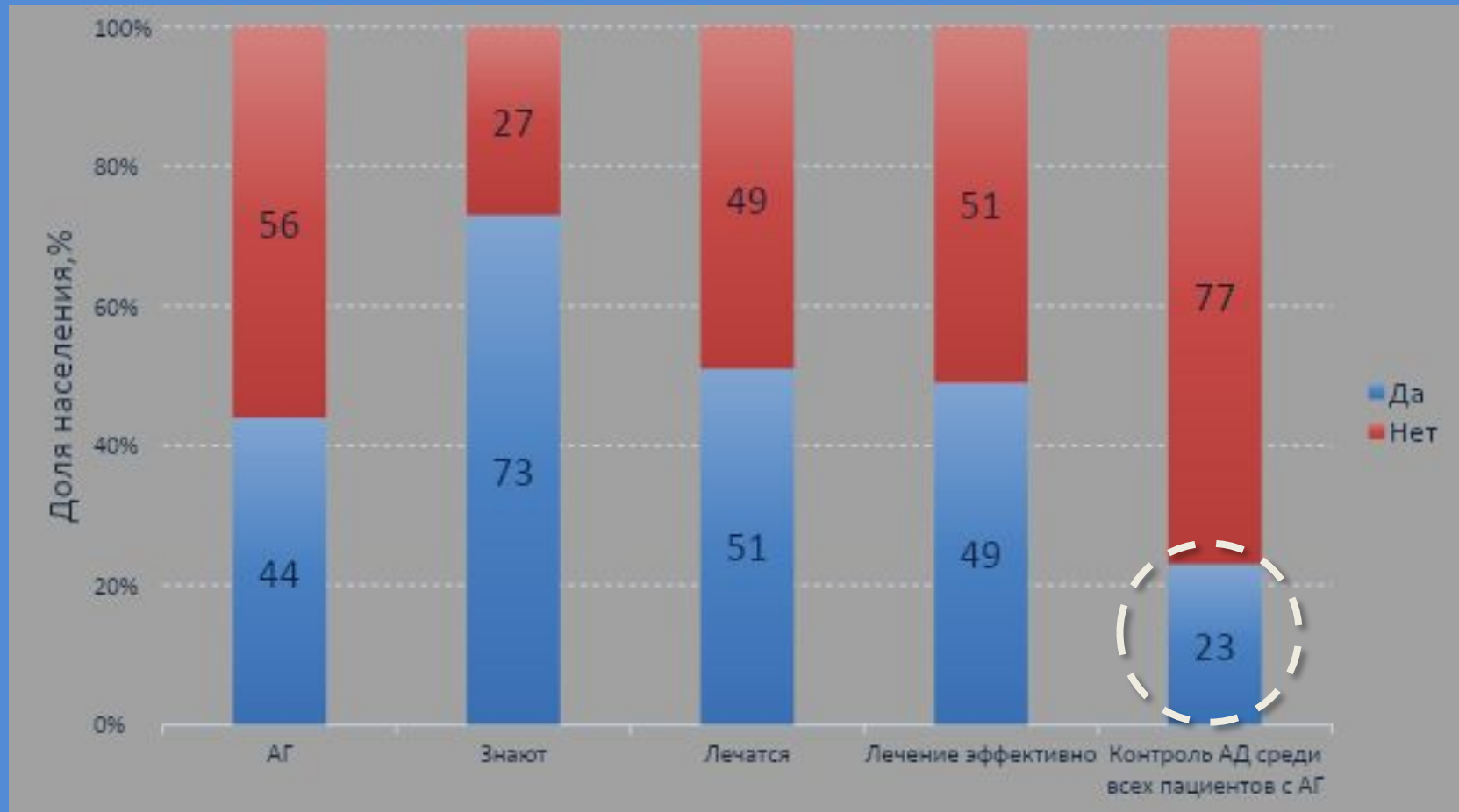


- ✓ От ишемической болезни сердца – 418 человек (в том числе от инфаркта миокарда – 47 человек)
- ✓ От cerebrovascularных болезней – 260 человек

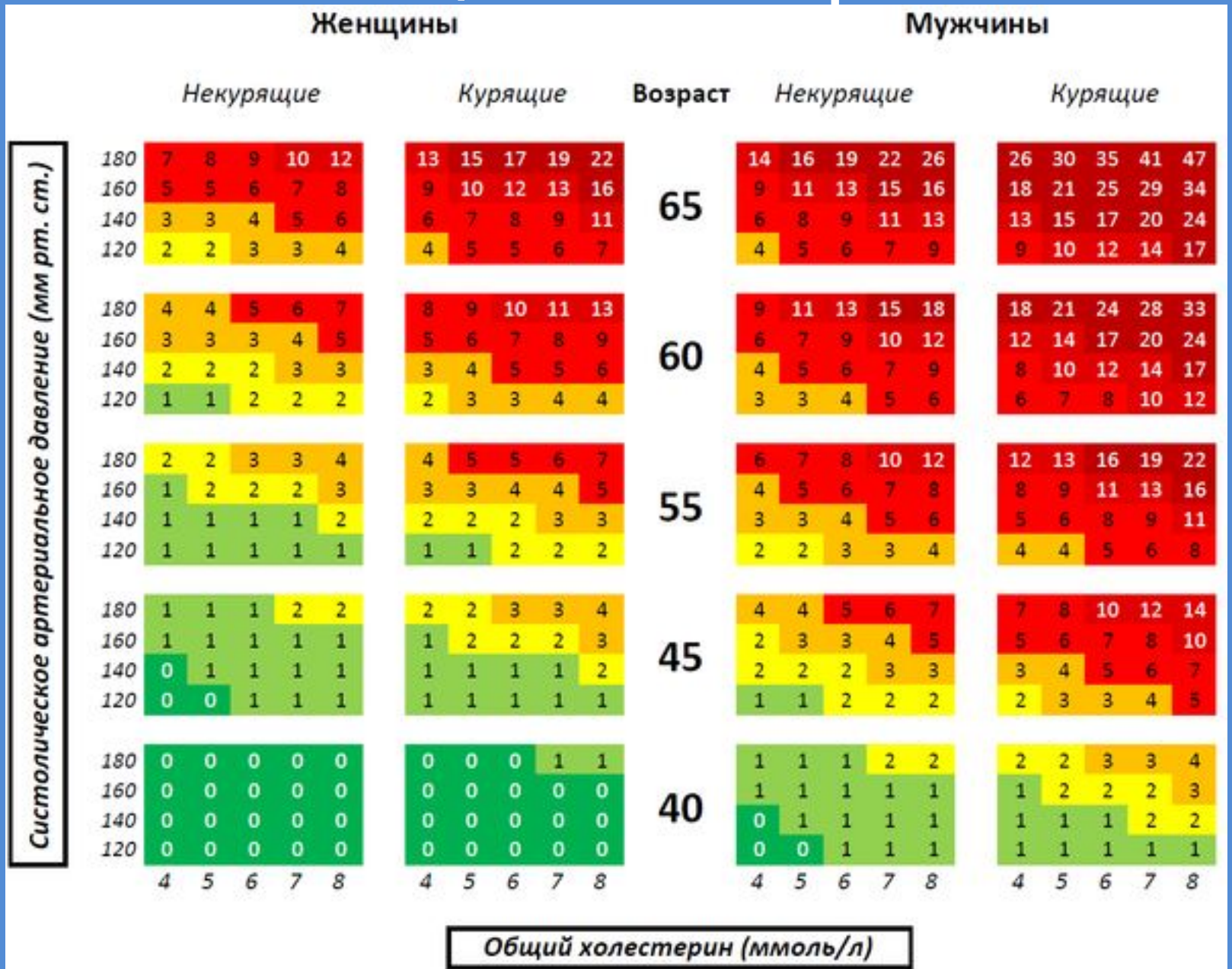
Сердечно-сосудистый континуум



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АГ В РОССИИ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ- РФ



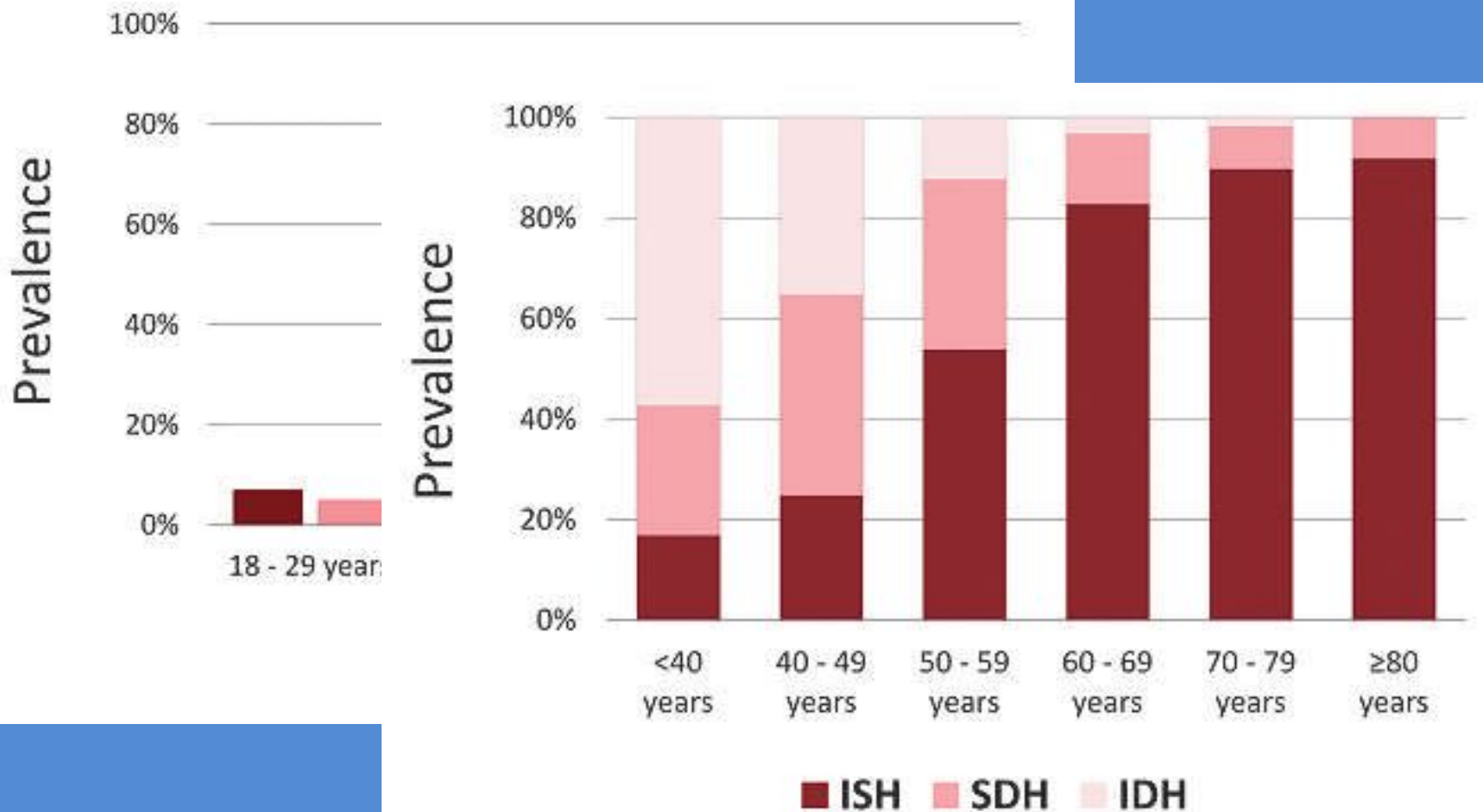
Оценка СС риска



2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

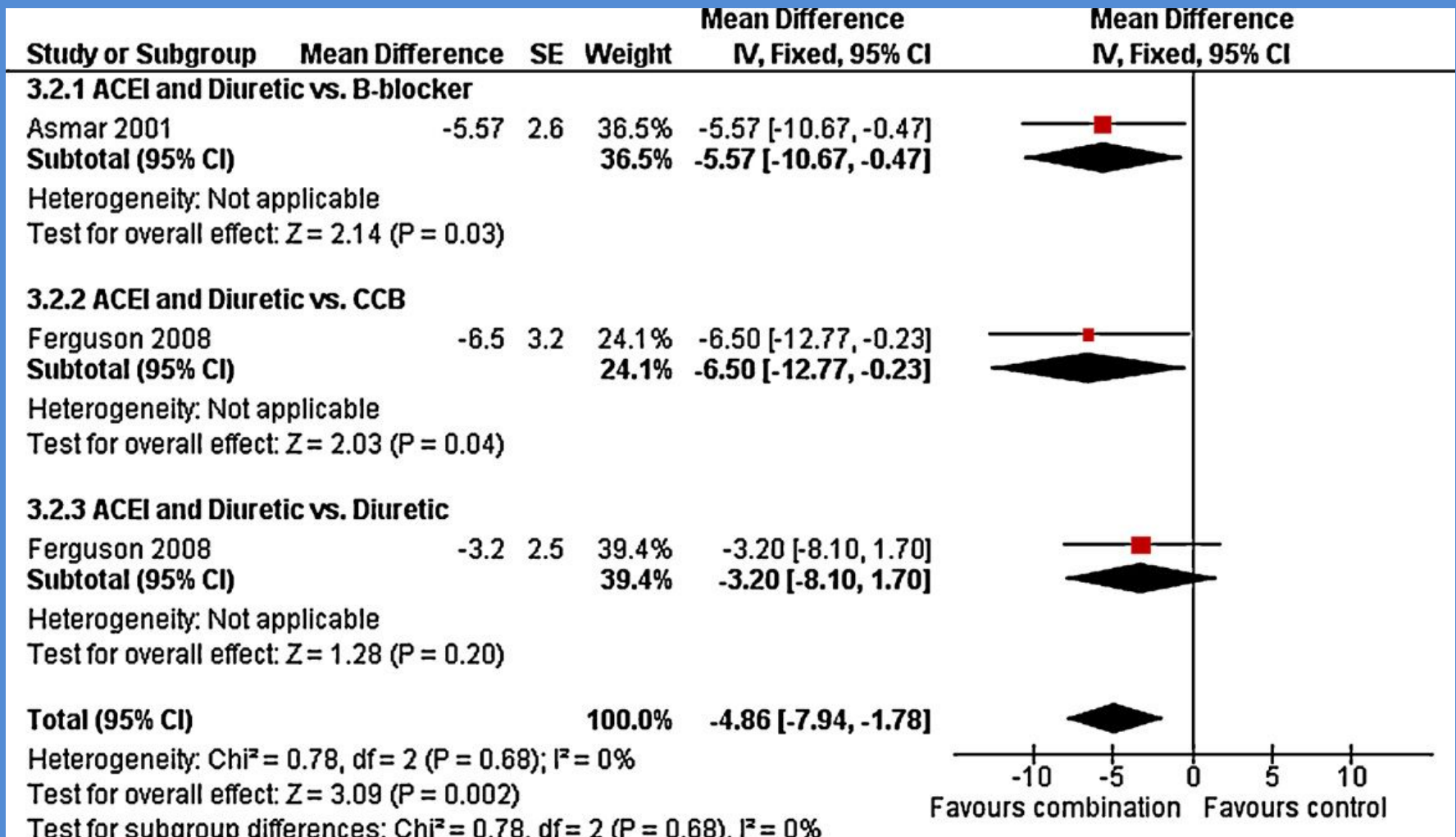
Рекомендация	Класс	Уровень
Ежегодная вакцинация может рассматриваться у пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний.	IIb	C
При ревматоидном артрите показатель ССР умножают на 1,5, особенно, если активности заболевания высока.	IIa	B

Распространенность АГ с возрастом и ее структура



Изолированная систолическая АГ

- Высокое пульсовое давление!!!



Guideline	Population	Goal BP, mm Hg	Initial Drug Treatment Options
2014 Hypertension guideline	General ≥ 60 y	<150/90	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	General <60 y	<140/90	Black: thiazide-type diuretic or CCB
	Diabetes	<140/90	Thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ESH/ESC 2013 ³⁷	General nonelderly	<140/90	β -Blocker, diuretic, CCB, ACEI, or ARB
	General elderly <80 y	<150/90	
	General ≥ 80 y	<150/90	
	Diabetes	<140/85	ACEI or ARB
	CKD no proteinuria	<140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	<130/90	
CHEP 2013 ³⁸	General <80 y	<140/90	Thiazide, β -blocker (age <60y), ACEI (nonblack), or ARB
	General ≥ 80 y	<150/90	
	Diabetes	<130/80	ACEI or ARB with additional CVD risk ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ADA 2013 ³⁹	Diabetes	<140/80	ACEI or ARB
KDIGO 2012 ⁴⁰	CKD no proteinuria	$\leq 140/90$	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	$\leq 130/80$	
NICE 2011 ⁴¹	General <80 y	<140/90	<55 y: ACEI or ARB
	General ≥ 80 y	<150/90	≥ 55 y or black: CCB
ISHIB 2010 ⁴²	Black, lower risk	<135/85	Diuretic or CCB
	Target organ damage or CVD risk	<130/80	

Тактика ведения пациентов в зависимости от риска ССО.

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени ≥180/110
Нет ФР	изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1-2 ФР	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
АКС	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

Цели терапии АГ

Коррекция факторов риска, образа жизни

Снижение АД до целевого уровня

Защита органов-мишеней и предотвращение развития деменции

Лечение сопутствующих заболеваний

Максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них



2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Рекомендация	Класс	Уровень
У женщин с преэклампсией в анамнезе и/или гестационной гипертензией и/или преждевременными родами необходимо проводить периодический скрининг на наличие АГ и СД.	IIa	B
У женщин с СПКЯ в анамнезе и/или гестационным СД, необходимо проводить периодический скрининг на наличие СД.	IIa	B

Немедикаментозная терапия (Модификация образа жизни)



- Ограничение соли,
- Не более чем умеренное употребление алкоголя,
- Большое потребление овощей и фруктов,
- Низкожировая и другие виды диеты,
- Снижение и удержание массы тела,
- Регулярные физические нагрузки,
- Отказ от курения.

Содержание соли в продуктах

Группа продуктов	Продукты, 100 г	Содержание натрия, мг
Зерновые	Хлеб ржаной из муки крупного помола 100 %	430
	Хлеб пшеничный из муки крупного помола 94 %	250
	Булки	240
	Хлопья овсяные	60
	Хлопья кукурузные	660
	Рис (очищенный)	2
Овощи	Капуста квашеная	800
	Фасоль в стручках зеленая	400
	Грибы (лисички)	300
	Свекла	260
	Цикорий	160
	Корень сельдерея	125
	Листья сельдерея	100
	Шпинат	85
	Шампиньоны	70
	Горошек зеленый свежий и помидоры	20
Листовая капуста	4	
Фрукты	Изюм	100
	Бананы	54
	Шиповник (плоды)	30
	Черная смородина	15
	Яблоки	8
	Груши	3
	Ананасы, лимоны, грейпфруты	1
	Апельсины, орехи и миндаль	20—50
Молочные	Молоко коровье	120
	Яйца	100
	Творог	30
	Сыр тильзицкий и др.	Около 800
	Сыр эмментальский	1200
Мясо	Телятина	Около 100
	Говядина	Около 78
	Свинина	Около 80

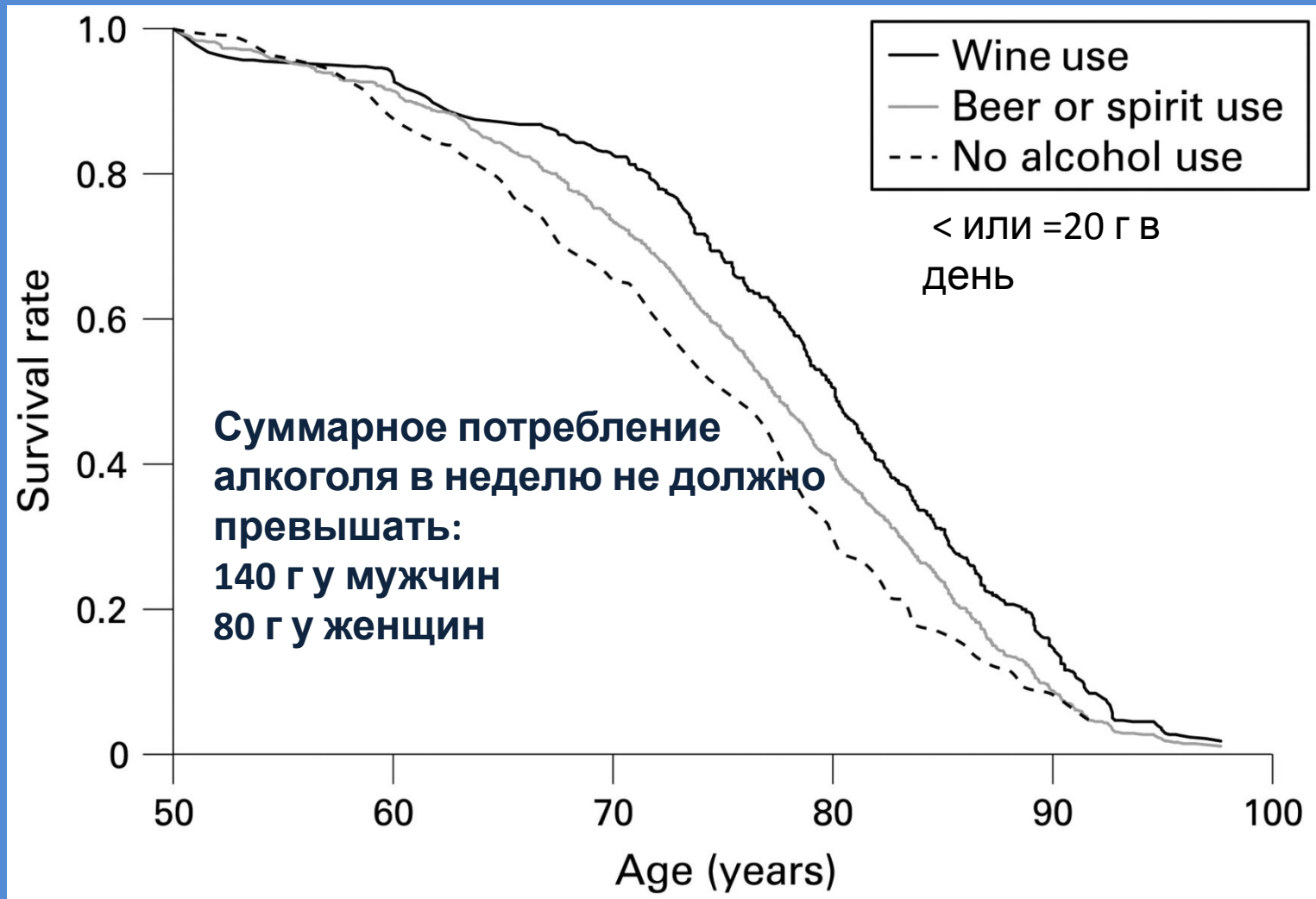
**рекомендуется
потребление
соли
в количестве
5–6 г в сутки**

Здоровое питание



- Насыщенные жирные кислоты <10% от всей калорийности, за счет замены их на полиненасыщенных жирных кислот.
- Транс-жиры: как можно меньше - <1% от общего потребления энергии.
- <5 грамм соли в сутки.
- 30-45 грамм пищевых волокон в сутки, предпочтительно из цельно зерновых продуктов.
- ≥200 грамм фруктов в день в 2–3 приема,
- ≥200 грамм овощей в день в 2–3 приема,
- 30 грамм не соленых орехов в день,
- Алкоголь (см ниже),
- Сладкие безалкогольные напитки и алкогольные коктейли должны быть исключены.

Потребление алкоголя



Снижение массы тела

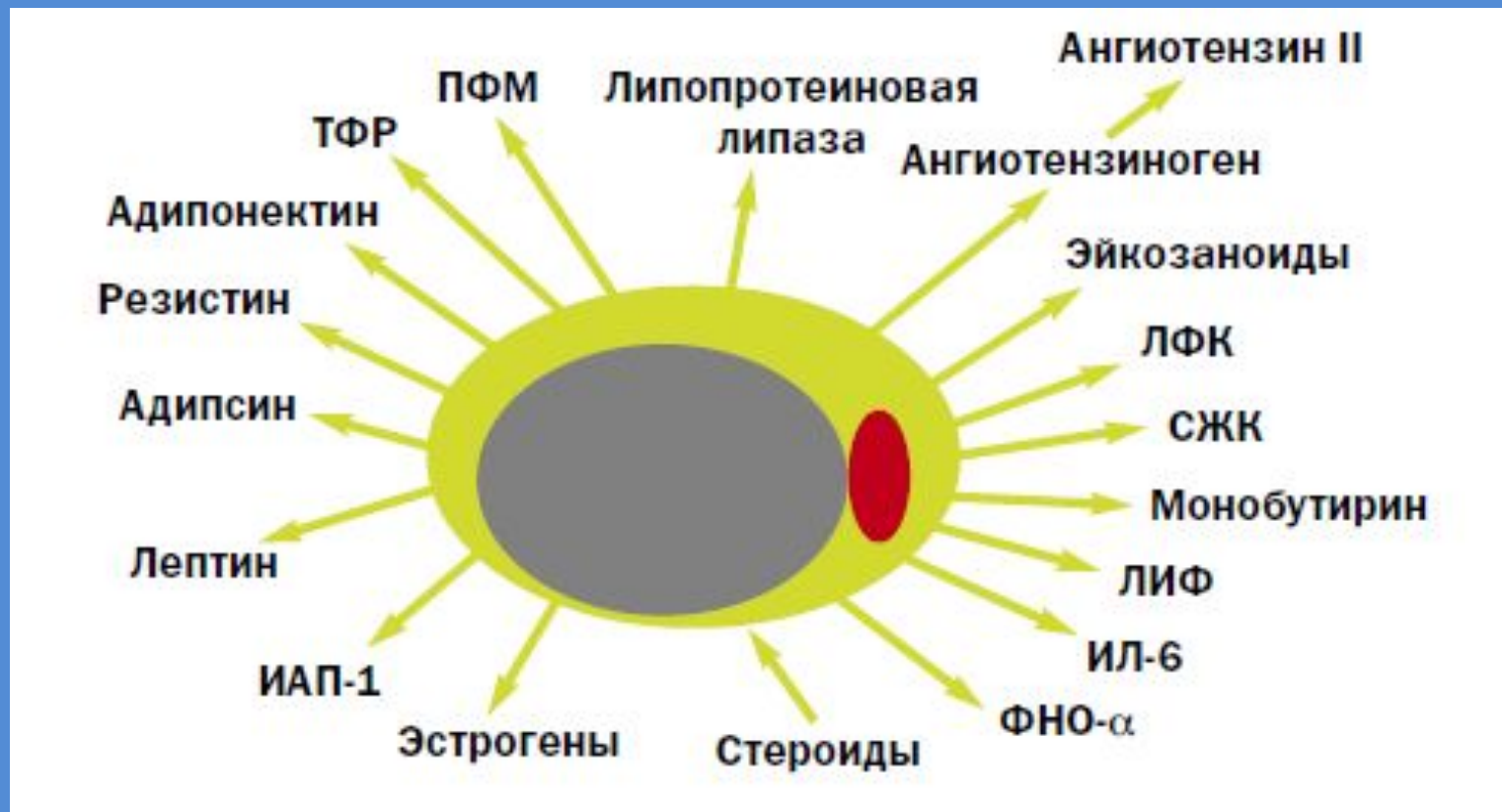


- В мета-анализе среднее снижение САД и ДАД при среднем снижении массы тела на 5,1 кг составило, соответственно, 4,4 и 3,6 мм рт.ст.
- Снижение массы тела рекомендуется больным АГ с избыточной массой тела и ожирением в целях контроля факторов риска.
- Снижение массы тела также улучшает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии и профиль сердечно-сосудистых факторов риска
- Наименьшая смертность при ИМТ около 22,5–25 кг/м

Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *hypertension* 2003; 42:878–884

Prospective studies Collaboration. Body-mass index and causespecific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096

Жировая ткань как эндокринный орган



Адиipoцит как секреторная клетка (по R. Negrel, 2003)

Регулярные физические нагрузки



- Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что **аэробные нагрузки** на выносливость **снижают САД и ДАД** в покое на 3,0/2,4 мм рт.ст. в общей популяции и даже на **6,9/4,9 мм рт.ст. у больных АГ.**
- Регулярная физическая активность сопровождается снижением смертности примерно на 20%.

Курение

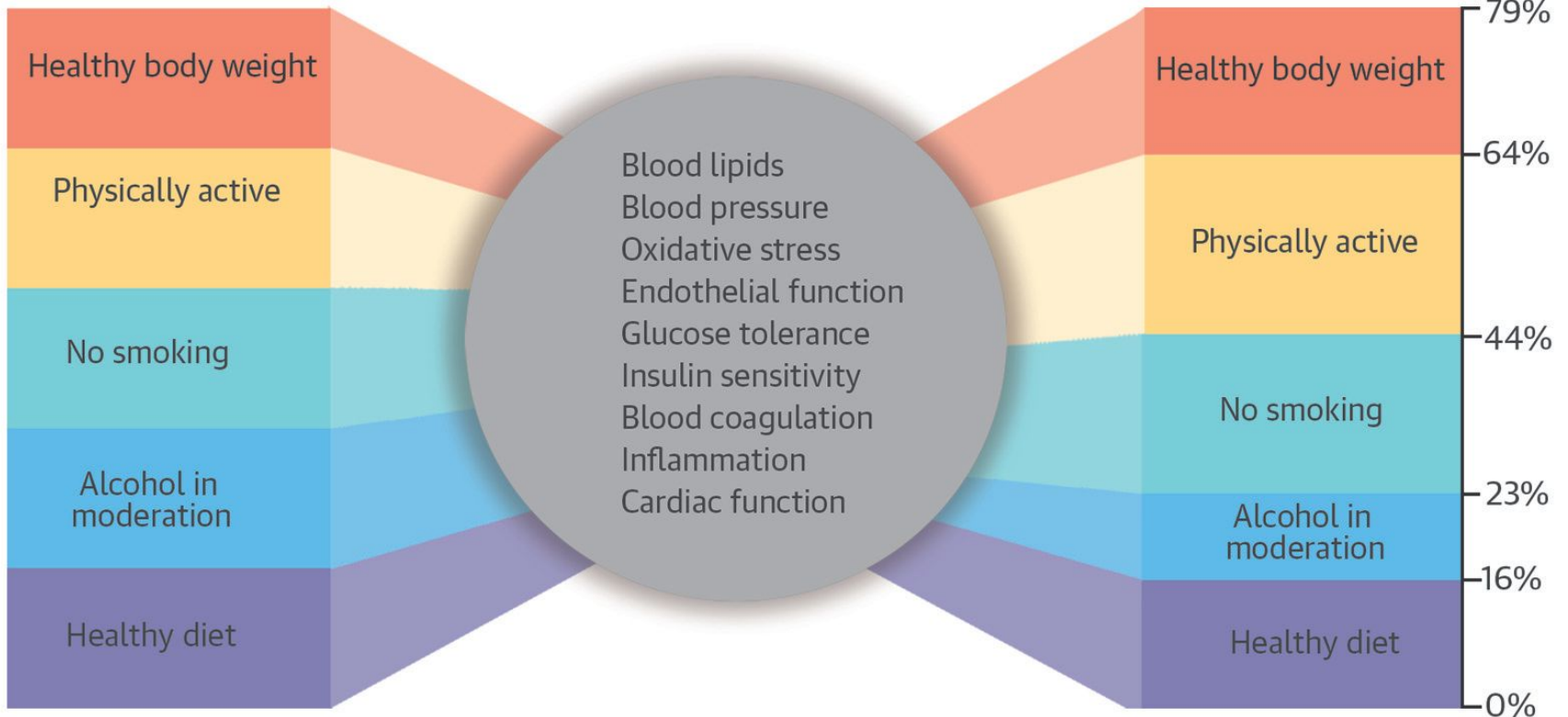


- Вызывает:
 - острое повышение АД,
 - увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания одной сигареты и являются следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний,
 - изменяются концентрации катехоламинов в плазме и АД,
 - нарушается барорефлекс.

Снижение риска ИМ на 79%

Low-risk lifestyle practices

Myocardial infarction
Population preventable proportions



— RR
--- 95% CI

Physical Activity
Physical Activity & Lean Waist

Снижение риска инсульта на 80%

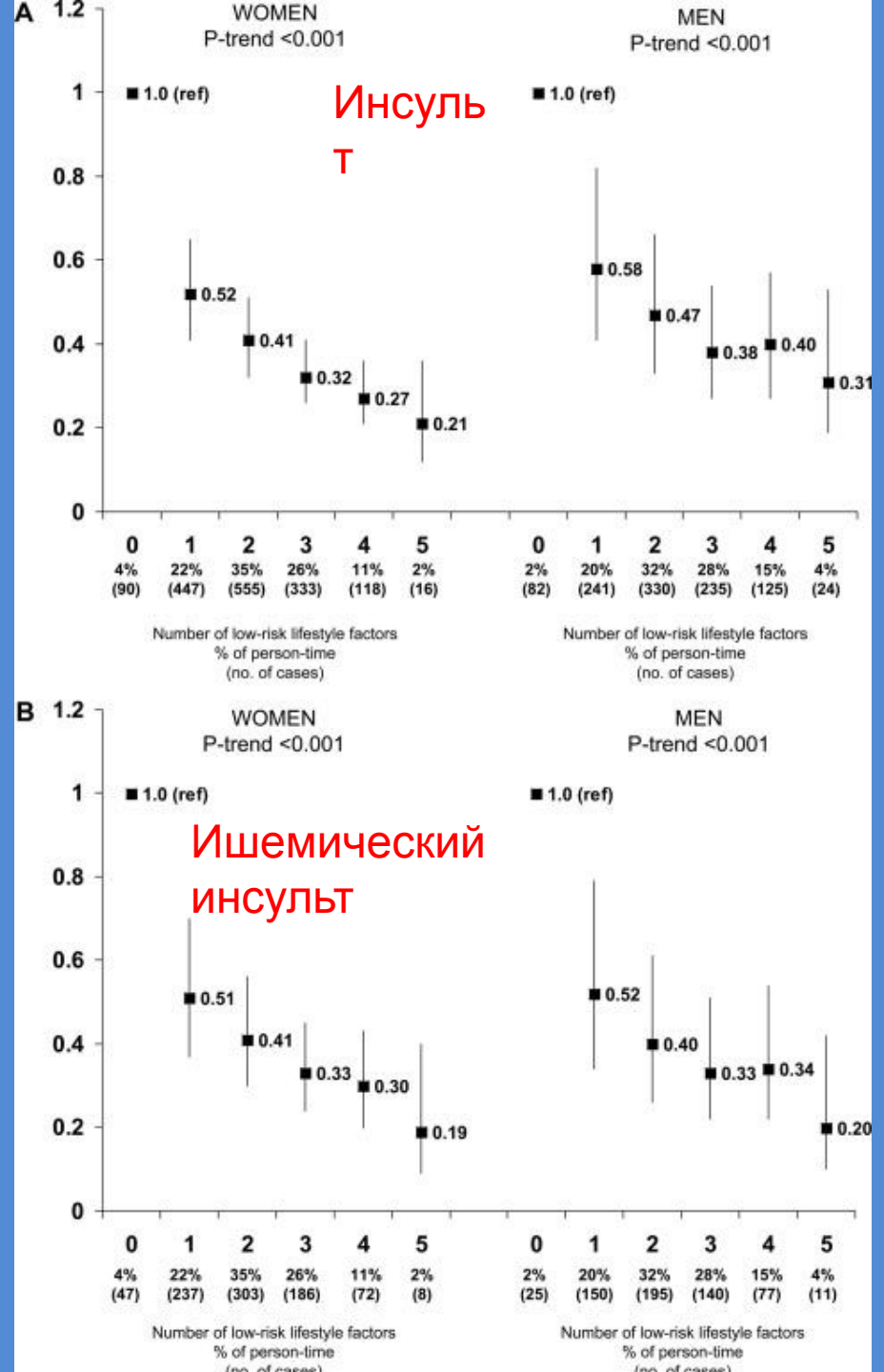
Когортное исследование:

43 685 мужчин

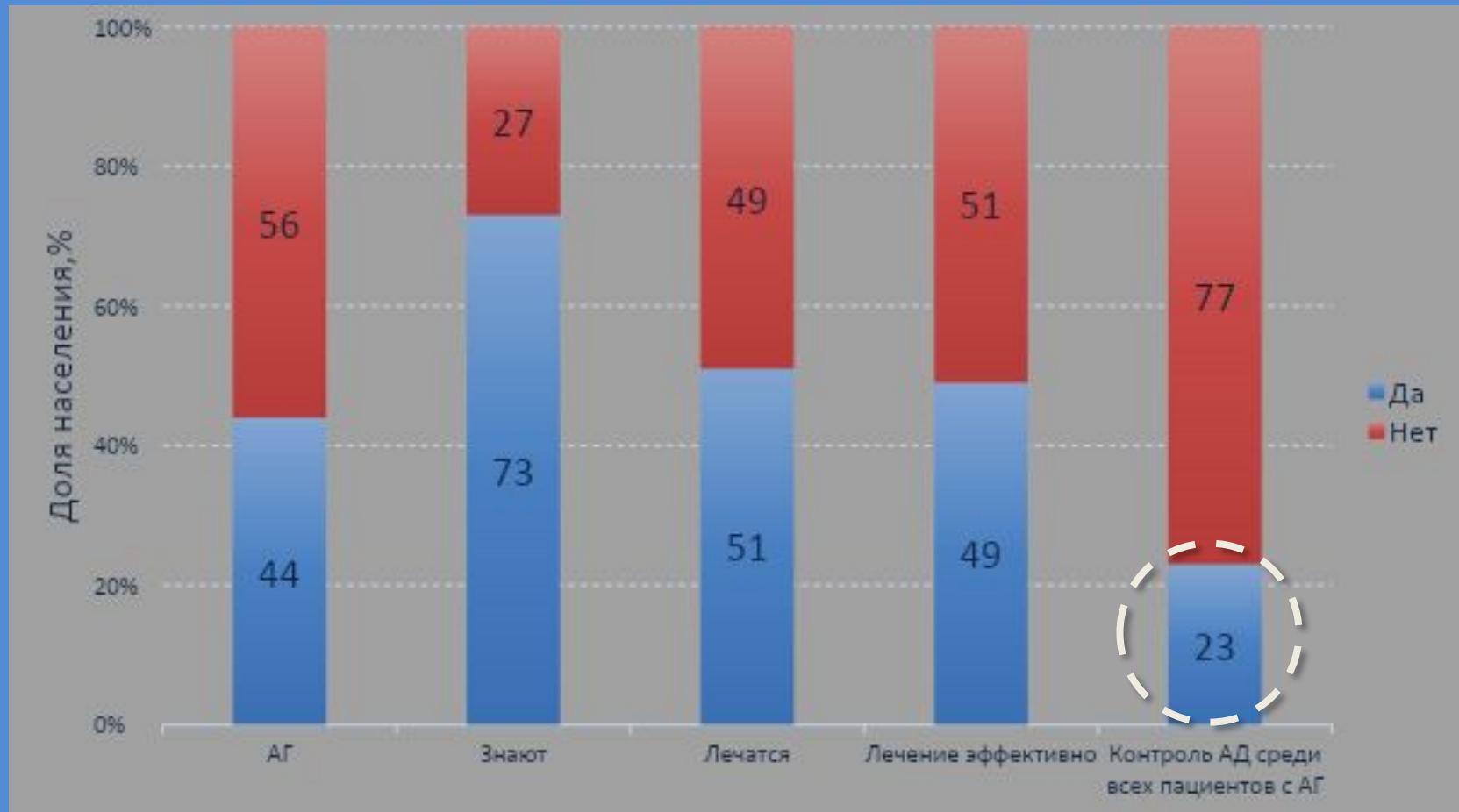
71 243 женщин

1. Не курящий,
2. ИМТ < 25 кг/м²,
3. Физические упражнения от средних до интенсивных по 30 мин в день
4. Здоровая диета - 40% по АНЕI,
5. Потребление алкоголя ежедневно 5-15 г в сутки для женщин и 5-30 г в сутки для мужчин.

Circulation. 2008 Aug 26;118(9):947-54



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АГ В РОССИИ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ- РФ



Частота достижения целевых цифр артериального давления в зависимости от сопутствующей патологии



По данным NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey

Wong ND, et al. *Arch Intern Med.* 2007;167:2431-2436

Снижение АД – улучшение прогноза!

Мета-анализ 17 клинических исследований (47 000 больных)

Снижение САД на 10 - 12 мм рт. ст.

Снижение риска развития

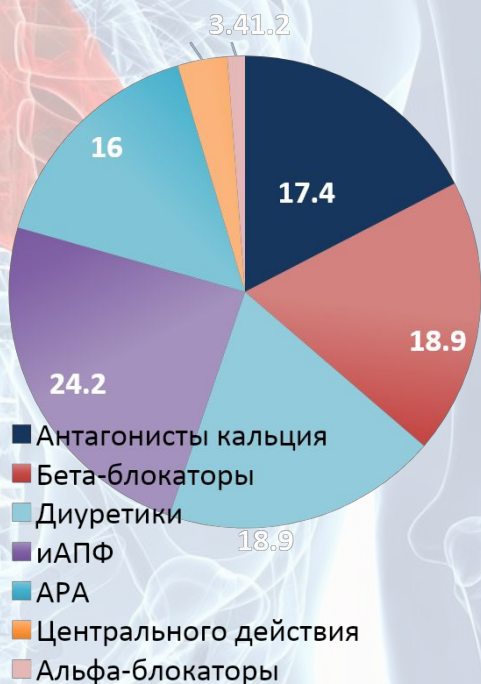
ИБС - 16%

**ИНСУЛЬТ -
38%**

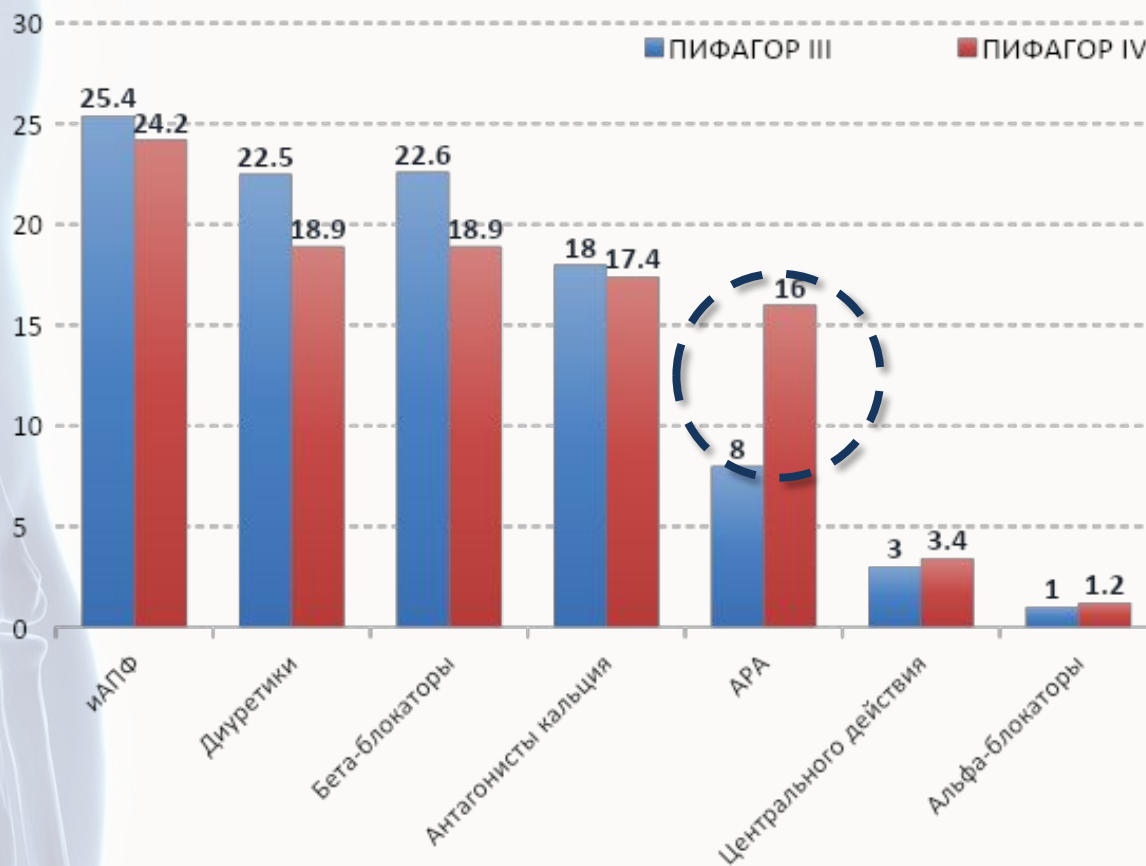
**ОБ. СМЕРТ.
-13%**

НАЗНАЧЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ:

Общая структура
назначаемых
врачами классов
АГП (доли,%)



Сравнение частоты назначения различных классов АГП
по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (доли,%)



Связь между снижением АД и прогнозом

Анализ 5 крупных обсервационных исследований показал, что даже небольшое снижение САД приводит к выраженному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений:¹



САД на 5 мм рт.ст.



Смертности от инсульта на 14%



Смертности от ИБС на 9%



Общей смертности на 7%

Мета-анализ 61 рандомизированного исследования продемонстрировал, что снижение АД даже на 2 мм рт.ст. приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности:²



САД на 2 мм рт.ст.



Смертности от инсульта на 10%

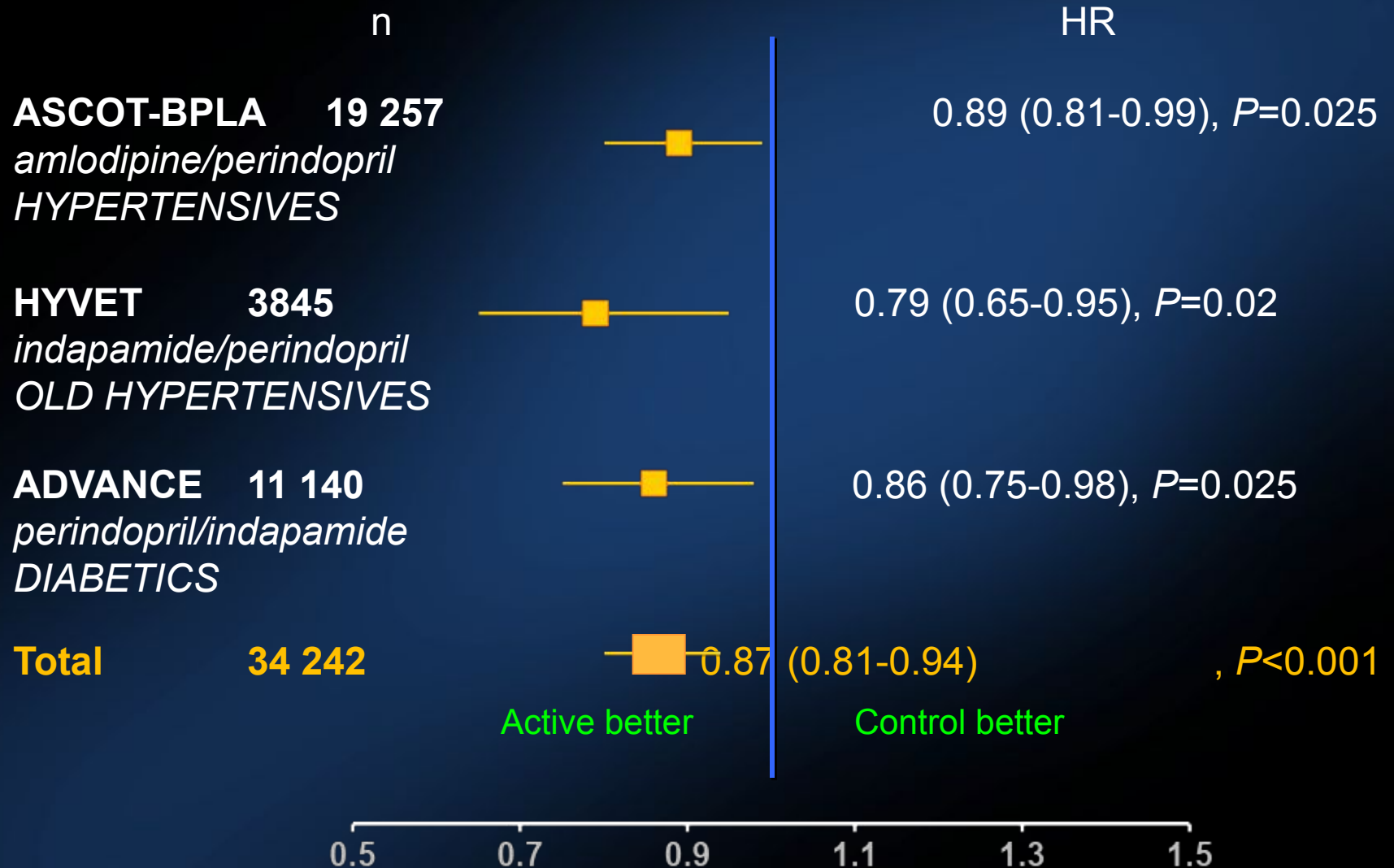


Смертности от ИБС на 7%

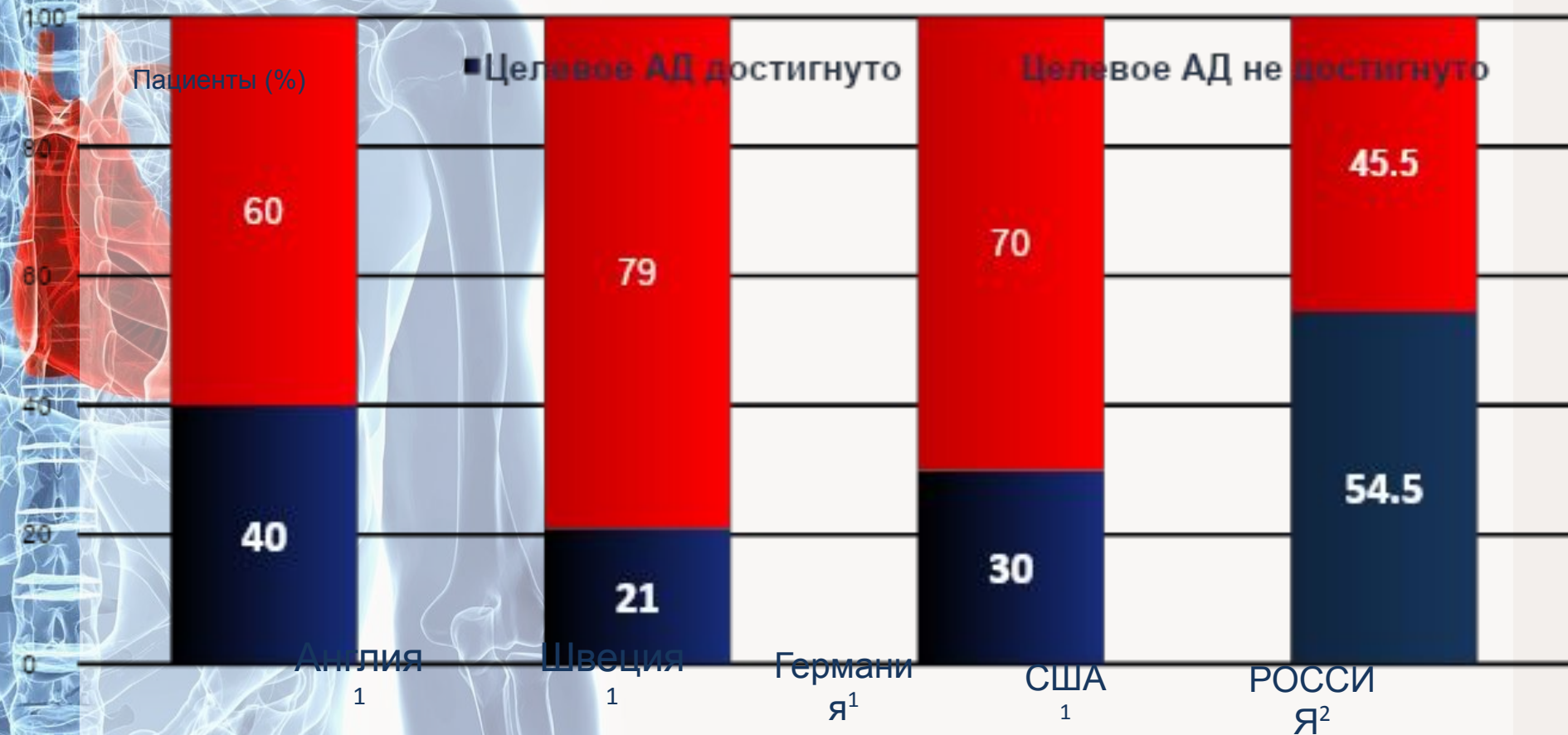
1. Stalmer R. *Hypertension*. 1991;17(Suppl1):I16-I20.

2. Lewington S, et al. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.

Снижение общей смертности в 3-х исследованиях (n=34 282)



≈ 70% пациентов с АГ* не достигают целевого уровня АД в Европе¹, США¹ и России²



*Получающих лечение по поводу артериальной гипертензии (АГ)
АД = артериальное давление
Целевое АД <140/90 мм рт. ст.

1. Wolf-Maier et al. Hypertension 2004;43:10–17.

2. Оганов Р.Г. с соавт., Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика, 2011, 10(1): 9-13

China

Women

99!!!

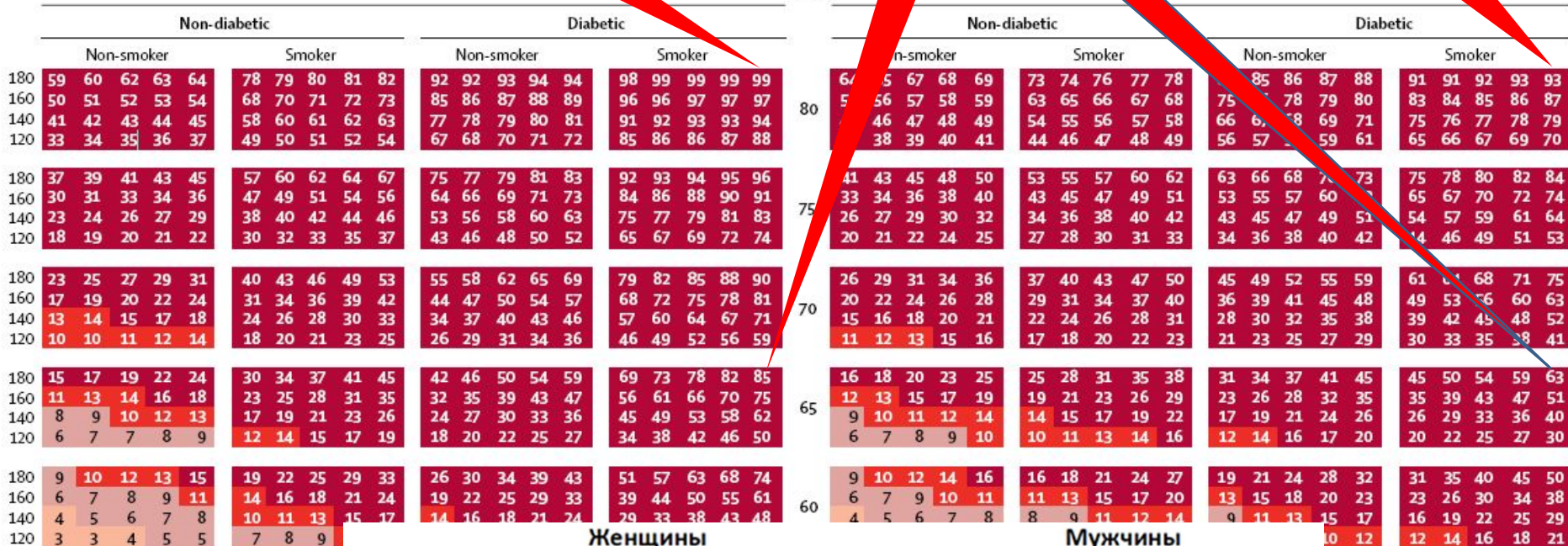
Age (years)

85!!!

63!!!

Men

93!!!

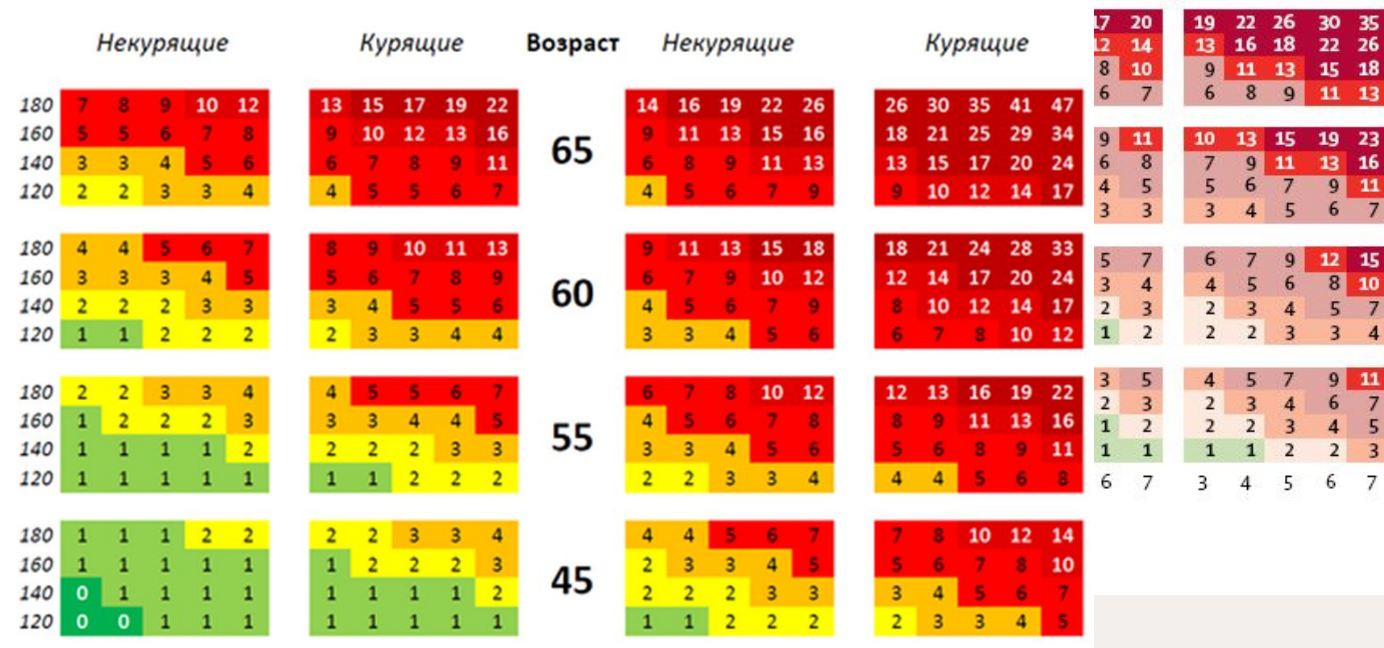


Женщины

Мужчины

Systolic blood pressure (mm Hg)

Системное артериальное давление (мм рт. ст.)



Legend for blood pressure prevalence:

- <1% (Dark Green)
- 1% (Light Green)
- 2% (Yellow-Green)
- 3-4% (Yellow)
- 5-9% (Orange)

England

Women

Age (years)

Men

75!!!

18!!!

23!!!

62!!!

Age	Non-diabetic					Diabetic														
	Non-smoker		Smoker			Non-smoker		Smoker												
	180	23	23	24	25	26	35	36	37	38	39	51	52	54	55	56	70	72	73	74
160	18	18	19	20	20	28	29	30	31	32	42	43	44	46	47	60	62	63	64	66
140	14	14	15	15	16	22	23	24	24	25	34	35	36	37	38	51	52	53	54	56
120	11	11	12	12	12	18	18	19	19	20	27	28	29	30	31	42	43	44	45	46

180	8	9	9	10	11	15	15	16	17	18	22	24	25	26	28	37	39	41	43	45
160	6	7	7	8	8	11	12	13	13	14	17	18	19	20	22	29	31	32	34	36
140	5	5	5	6	6	8	9	10	10	11	13	14	15	16	17	23	24	25	27	28
120	4	4	4	4	5	6	7	7	8	8	10	11	11	12	13	17	19	20	21	22

180	3	3	4	4	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	18	19	21	23	25
160	2	2	3	3	3	4	5	5	6	6	7	7	8	9	10	13	14	16	17	19
140	2	2	2	2	2	3	4	4	4	5	5	5	6	7	7	10	11	12	13	14
120	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5	5	7	8	9	9	10

180	2	2	2	2	3	4	4	5	5	6	5	6	7	8	9	11	13	14	16	18
160	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	5	6	6	8	9	10	12	13
140	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	4	5	6	7	8	9	10
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	4	5	5	6	7

180	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	2	3	3	4	4	5	6	7	8	10
160	<1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7
140	<1	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	4	4	5
120	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1												

180	<1	<1	<1	<1	1	1	1	1											
160	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1											
140	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1											
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1											

3 4 5 6 7 3 4 5

<1% 1% 2% 3-4% 5%

Систольное артериальное давление (мм рт. ст.)

Женщины

Мужчины

Age	Некурящие					Курящие				
	180	7	8	9	10	12	13	15	17	19
160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16
140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11
120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7

Age	Некурящие					Курящие				
	180	14	16	19	22	26	26	30	35	41
160	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
140	6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
120	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17

180	6	8	7	9	10	12	15
160	4	5	5	6	7	9	10
140	3	4	3	4	5	6	7
120	2	2	2	3	3	4	5

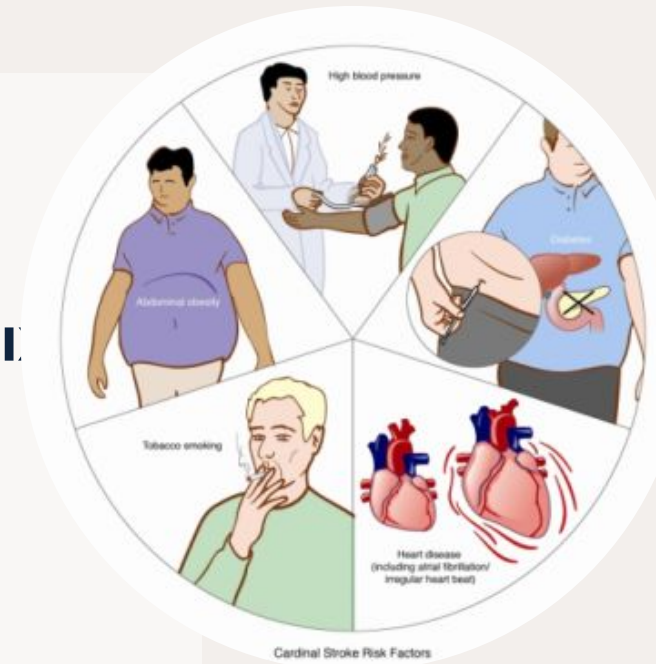
3 4 5 6 7 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Тактика ведения пациентов в зависимости от риска ССО.

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени ≥180/110
Нет ФР	изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1-2 ФР	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
АКС	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

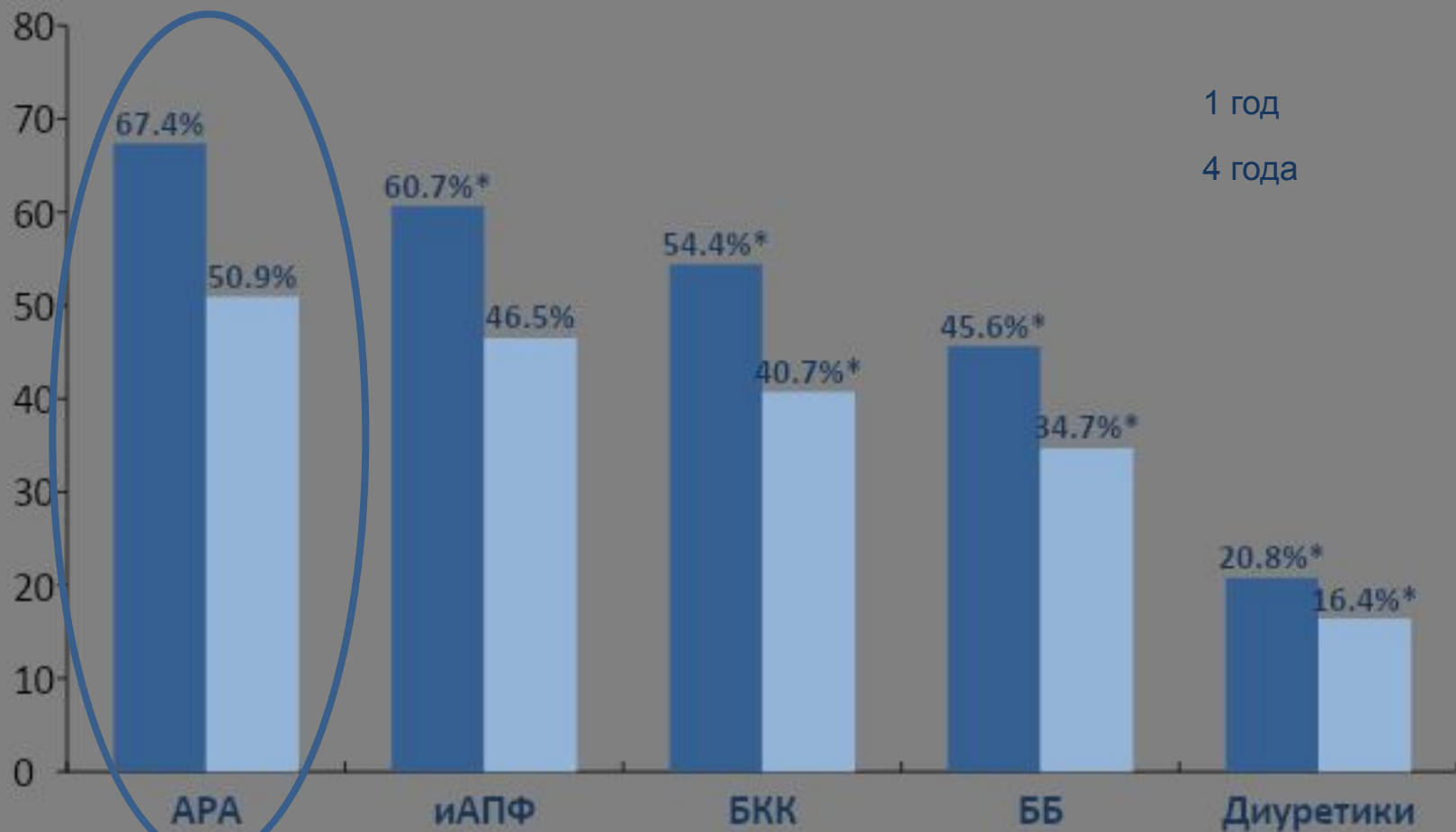
Факторы риска

- **Возраст (муж > 55 лет, жен > 65 лет)**
- **Курение**
- **Величина пульсового АД (у пожилы.**
- **Дислипидемия**
- **Глюкоза плазмы натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л**
- **Нарушение толерантности к глюкозе**
- **Семейный анамнез ранних ССЗ (муж < 55 лет, жен < 65 лет)**
- **Абдоминальное ожирение (объем талии > 102 см для муж и > 88 см для жен)**
- **Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²)**



Приверженность к лечению различными классами антигипертензивных препаратов

Доля пациентов, приверженных к терапии, %



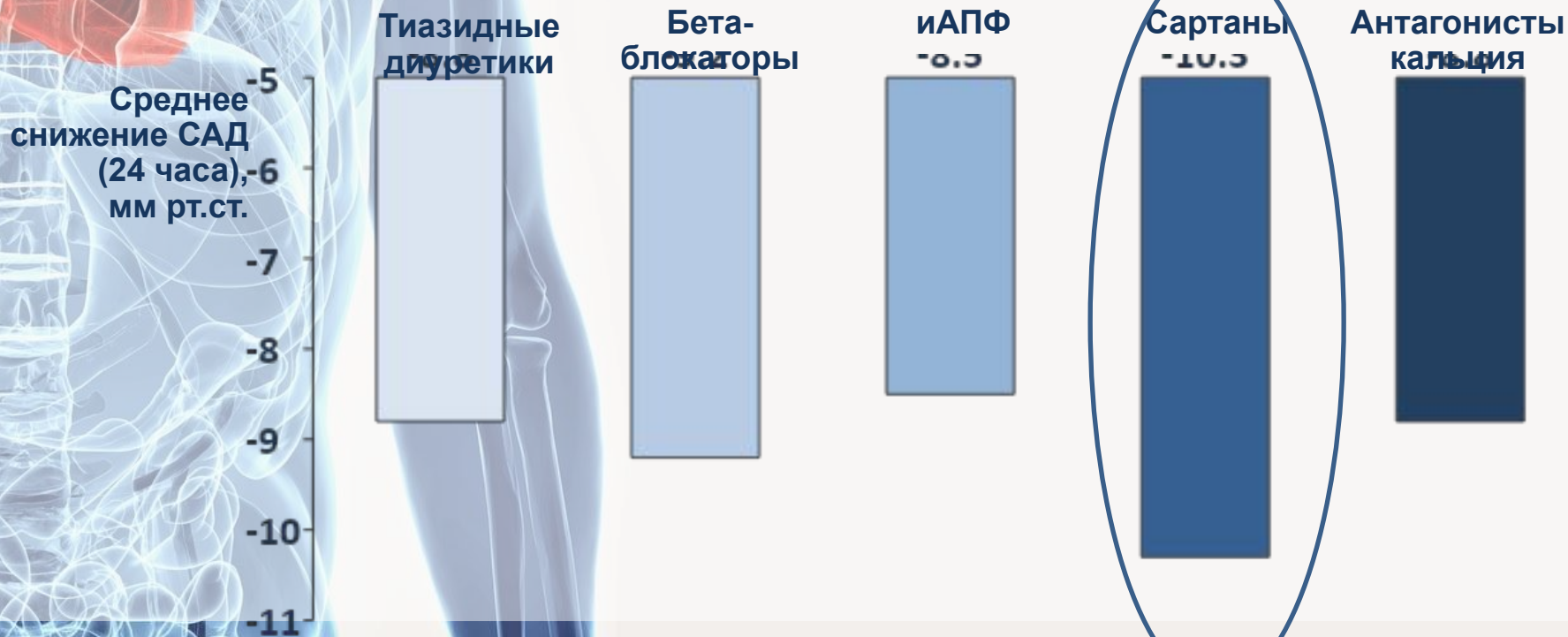
*различия статистически значимы ($P < 0,05$) по сравнению с АРА

АРА=антагонисты рецепторов ангиотензина; иАПФ=ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК= блокаторы кальциевых каналов; ББ= бета-блокаторы;

Conlin PR, et al. *Clin Ther.* 2001;23:1999-2010.

Антигипертензивный эффект различных классов препаратов.

- Данные мета-анализа исследований антигипертензивного эффекта препаратов различных классов с 24-часовым мониторингом АД
- Сартаны в среднем обеспечивают наибольшее снижение среднесуточного САД



Бета-адреноблокаторы: механизм действия



Бета-адреноблокаторы: механизм действия


БАБ	ВСА	Липофильность	Периферическая вазодилатация	Биодоступность (%)	T _½ (часы)	Средняя суточная доза
Неселективные БАБ (b1+b2)						
Надолол	0	Низкая		33	14-24	40—320 мг, 1 раз в день
Пиндолол	++	Высокая		90	3-4	10—40 мг, 2 раза в день
Пропранолол	0	Высокая		30 (дозозависимая биодоступность)	3,5-6	40—180 мг, 2 раза в день
Соталол	0	Низкая		90	12	80-160 мг 1-2 раза в сутки
Тимолол	0	Высокая		50	4-5	5—40 мг, 2 раза в день
Селективные БАБ (b1)						
Ацебутолол	+	Умеренная		50	3-4	200—800 мг, 1-2 раза в день
Атенолол	0	Низкая		50	6-9	25—100 мг, 1 раз в день
Бетаксоллол	0	Умеренная		90	14-22	5—20 мг, 1 раз в день
Бисопролол	0	Умеренная		80	9-12	2.5—10 мг, 1 раз в день
Целипролол	+	Умеренная	+	70	70	200—600 мг, 1 раз в день
Эсмолол	0	Низкая		0	10"	Только внутривенно
Метопролол	0	Высокая		50	3-4	50—100 мг, 1 или 2 раза в день
Небиволол	0		+	12-96	11-30	2.5—5 мг, 1 раз в день
БАБ с α1-блокирующими свойствами						
Карведилол*	0	Умеренная	+	25-35	25-35	3.125—50 мг, 2 раза в день

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

Бета-адреноблокатор: выбор дозы.

- Назначать в дозах, дающих явный эффект β_1 -блокады;
- Критерием блокады β_1 -адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое до 55-60 ударов в минуту.

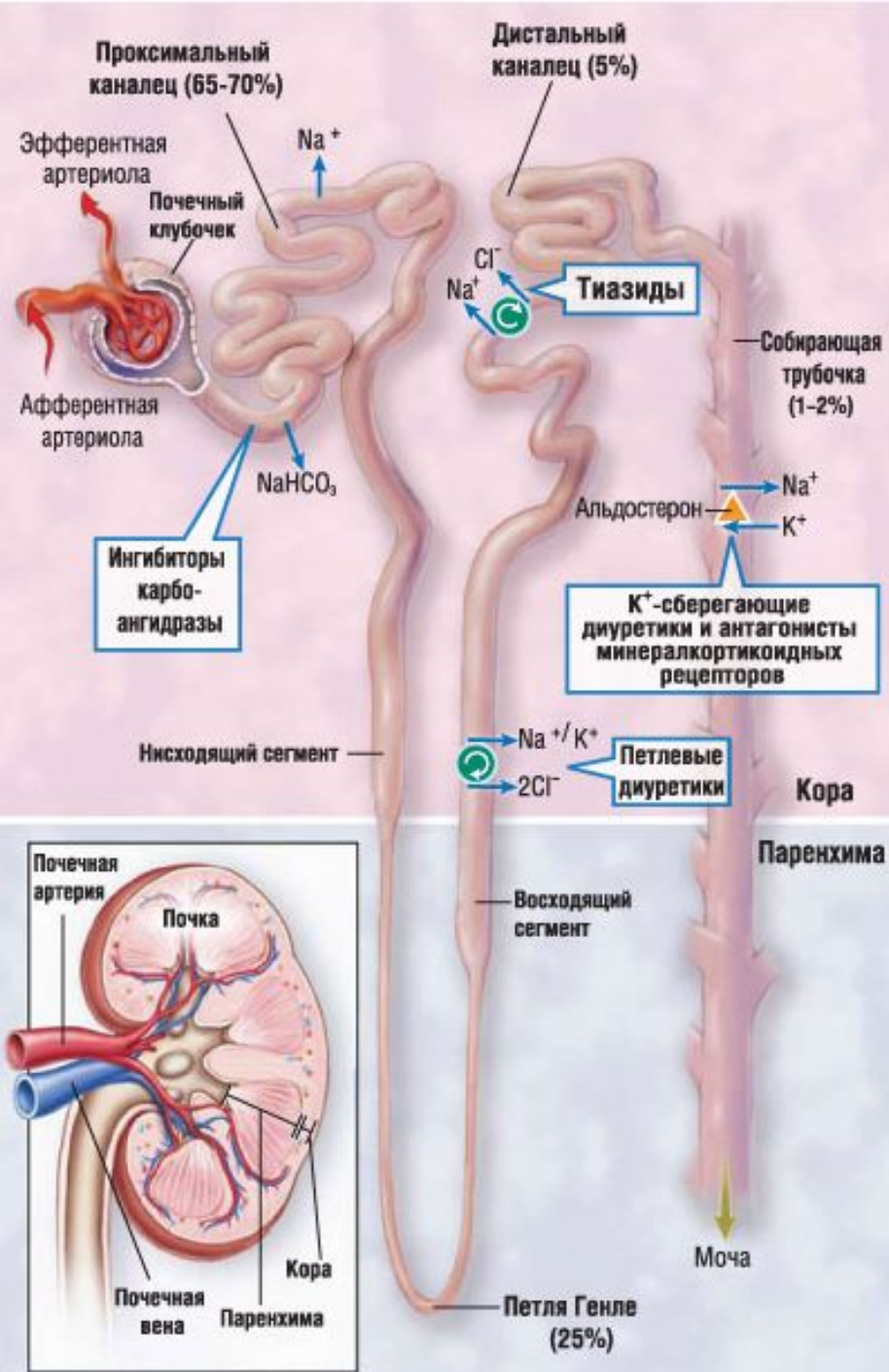




«Проблемы» при применении бета-адреноблокаторов:

- **Противопоказания:**
 - Абсолютные: непереносимость, БА;
 - Относительные: ХОБЛ, перемежающаяся хромота, СД 1 типа.
- **НЛР:**
 - синусовая брадикардия, блокады сердца;
 - артериальная гипотензия;
 - слабость, ухудшение переносимости ФН;
 - нарушения сна, кошмарные сновидения.

Диуретик и



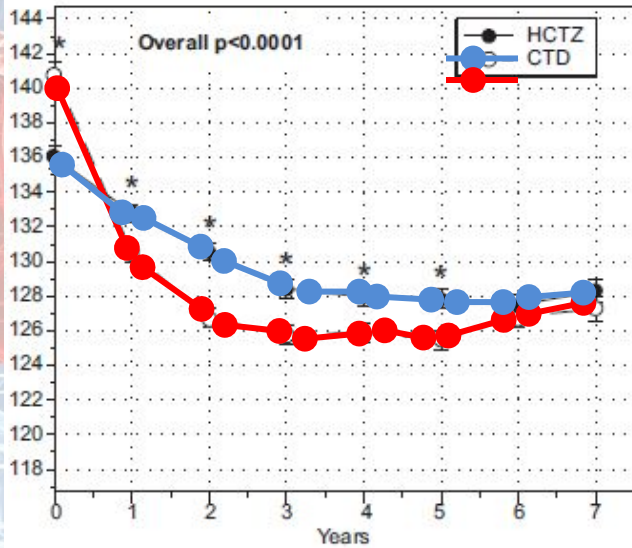
Сравнение индапамида и ГХТЗ

Параметр	Индапамид	ГХТЗ
Липофильность	В 5 - 80 раз выше	низкая
Снижение ответа на симпат. стимуляцию	да	нет
Снижение агрегации тромбоцитов	да	нет
Защита почек	да	нет
Протромботический эффект	Не доказано	да
Длительность действия	да	нет
Уменьшает АД в осн. за счёт вазодилатации	да	нет
Минимальные изменения липидного профиля, глюкозы	да	нет
Минимальные изменения K ⁺ и Na ⁺	да	нет
Эффективность снижения АД	высокая	низкая

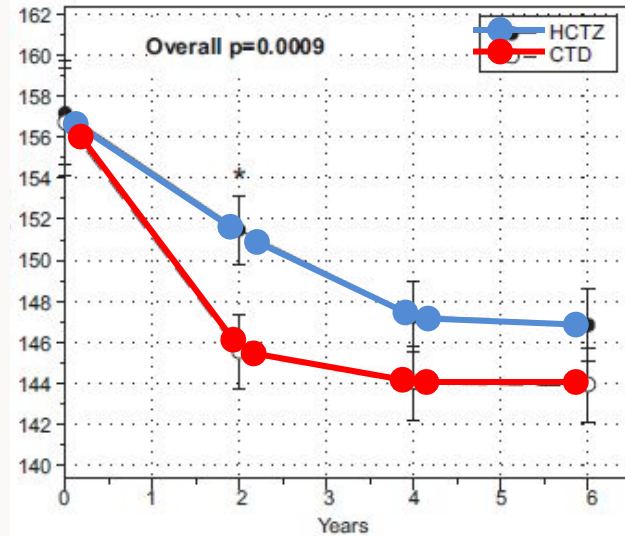
Эффекты длительного лечения хлорталидон и ГХТ

- Ретроспективный анализ исследования MRFIT, которое включало ≈ 13 тысяч мужчин
- Пациенты получали ХТД, ГХТ или плацебо, средний период наблюдения составил 6 лет

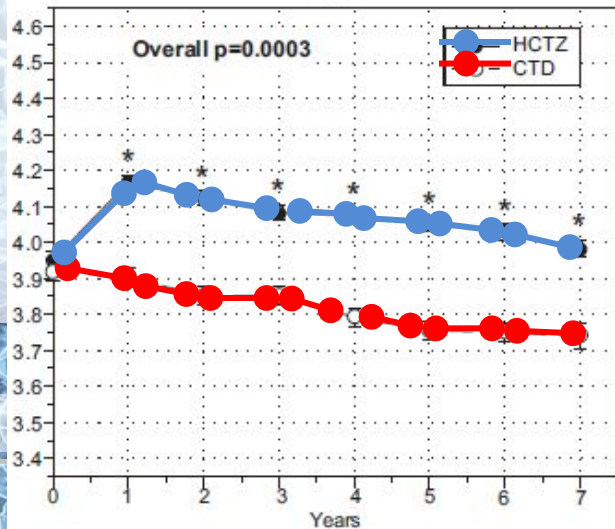
САД, мм рт.ст



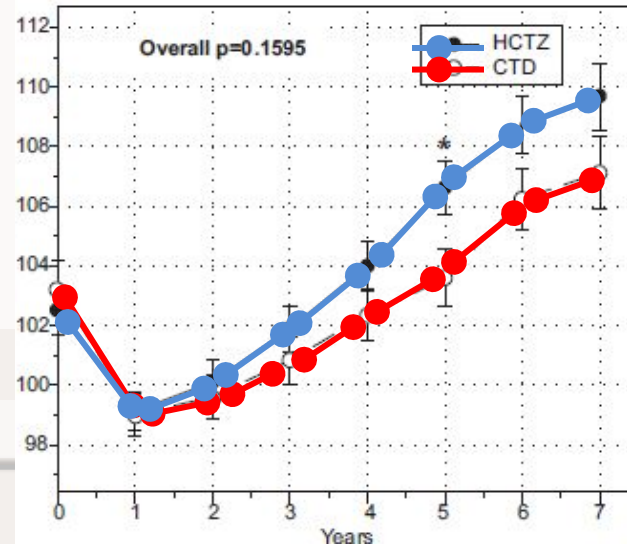
ЛПНП, мг/дл



Калий, мЭкв/л



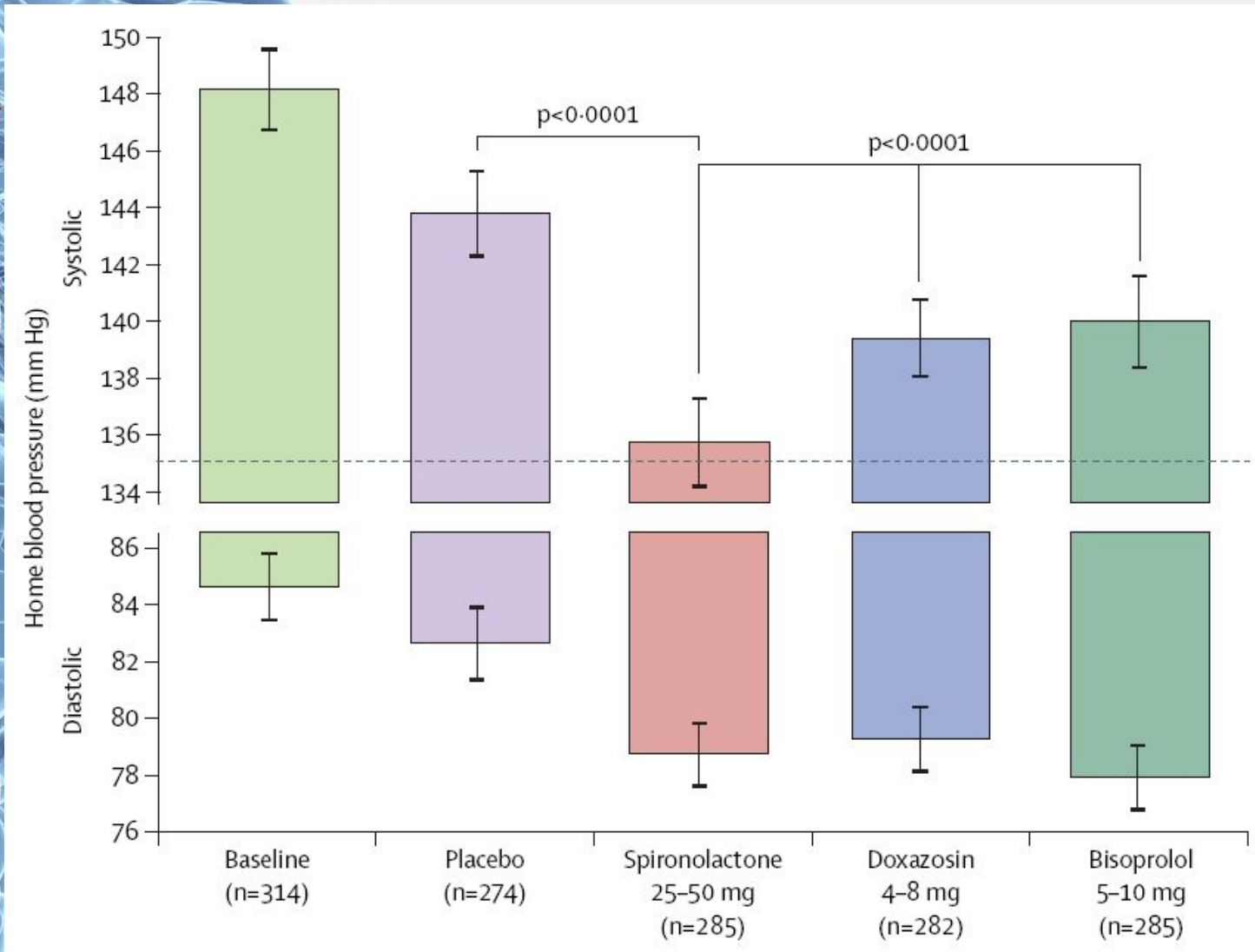
Глюкоза, мг/дл



Dorsch M P et al.
Hypertension
2011;57:689-694

ernational, Inc.

Спиронолактон наиболее оптимальный выбор при лечении резистентной АГ



Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция



Ингибиторы АПФ

- **КАПТОПРИЛ (КАПОТЕН)** – препарат выбора для купирования гиперкриза
- **ЭНАЛАПРИЛ (РЕНИТЕК, Энап, Берлиприл)** – препарат выбора в лечении ХСН
- **Периндоприл (ПРЕСТАРИУМ, Престариум А)** – препарат первой линии в лечении АГ
- **Рамиприл (ТРИТАЦЕ)**
- **Фозиноприл (МОНОПРИЛ)**
- **Моэксиприл (МОЭКС)**
- **Лизиноприл (ДИРОТОН)**
- **Цилазаприл (ИНХИБЕЙС)**
- **Трандолаприл (ГОПТЕН)**
- **Беназеприл (ЛОТЕНЗИН)**

Фармакологические свойства различных ингибиторов АПФ

Препарат	Период полувыведения (ч)	Выведение почками (%)	Стандартная суточная доза (мг)	Доза (мг) при почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-30 мл/мин)
----------	--------------------------	-----------------------	--------------------------------	--

Содержащие сульфгидрильную группу

Беназеприл*	11	85	2,5-10 два раза	2,5-10 два раза
Каптоприл	2	95	25-100 три раза	6,25-1 2.5 три раза
Зофеноприл*	4,5	60**	7,5-30 два раза	7,5-30 два раза

Содержащие фосфинильную группу

Фозиноприл*	12	50**	10-40 один раз	10-40 один раз
-------------	----	------	----------------	----------------

Содержащие карбоксильную группу

Цилазаприл	10	80	1,5-2,5 один раз	0,5-2,5 один раз
Эналаприл*	11	88	2,5-20 два раза	2,5-20 два раза
Лизиноприл*	12	70	2,5-10 один раз	2,5-5 один раз
Периндоприл*	>24	75	4-8 один раз	2 один раз
Квинаприл*	2-4	75	10-40 один раз	2,5-5 один раз
Рамиприл*	8-14	85	2,5-10 один раз	1,25-5 один раз
Спиреприл	1,6	50**	3-6 один раз	3-6 один раз
Трандолаприл	16-24	15**	1-1 один раз	0,5-1 один раз

* Пролекарство

** В значительной степени выводится печенью

Фармакологические свойства различных ингибиторов АПФ

Препарат	Период полувыведения (ч)	Выведение почками (%)	Стандартная суточная доза (мг)	Доза (мг) при почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-30 мл/мин)
----------	--------------------------	-----------------------	--------------------------------	--

Содержащие сульфгидрильную группу

Беназеприл*	11	85	2,5-10 два раза	2,5-10 два раза
Каптоприл	2	95	25-100 три раза	6,25-1 2.5 три раза
Зофеноприл*	4,5	60**	7,5-30 два раза	7,5-30 два раза

Содержащие фосфинильную группу

Фозиноприл*	12	50**	10-40 один раз	10-40 один раз
-------------	----	------	----------------	----------------

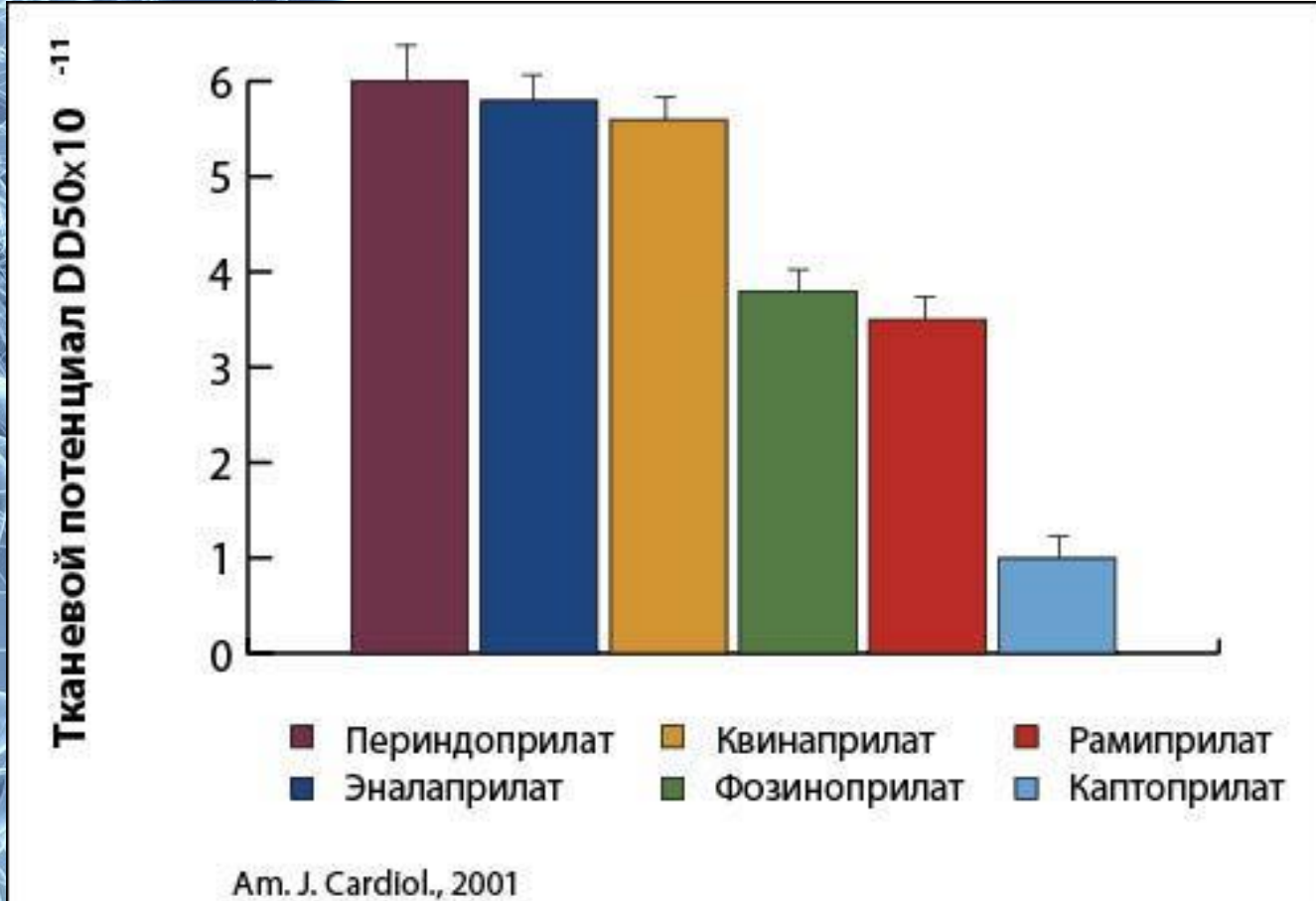
Содержащие карбоксильную группу

Цилазаприл*	10	80	1,5-2,5 один раз	0,5-2,5 один раз
Эналаприл*	11	88	2,5-20 два раза	2,5-20 два раза
Лизиноприл	12	70	2,5-10 один раз	2,5-5 один раз
Периндоприл*	>24	75	4-8 один раз	2 один раз
Квинаприл*	2-4	75	10-40 один раз	2,5-5 один раз
Рамиприл*	8-14	85	2,5-10 один раз	1,25-5 один раз
Спираприл*	1,6	50**	3-6 один раз	3-6 один раз
Трандолаприл*	16-24	15**	1 -1 один раз	0,5-1 один раз

* Пролекарство

** В значительной степени выводится печенью

Ингибирование тканевой РАС



Блокада тканевой РААС – защита от развития органных поражений.

Плазменная РААС (кратковременные – адаптивные эффекты)

Тканевая РААС (долговременные – дезадаптивные эффекты)

Увеличение притока крови к сердцу

Гипертрофия миокарда, ремоделирование

Задержка натрия и воды

Гипертрофия и гибель клубочков

Сужение сосудов

Ремоделирование

АТ - II

Коэффициенты липофильности различных иАПФ:

Периндоприл (3,5)

Рамиприл (1,1)

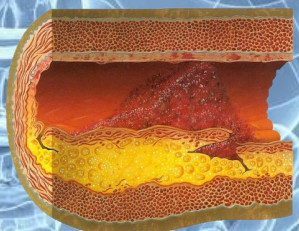
Эналаприл (0,07)

Лизиноприл (< 0,001)

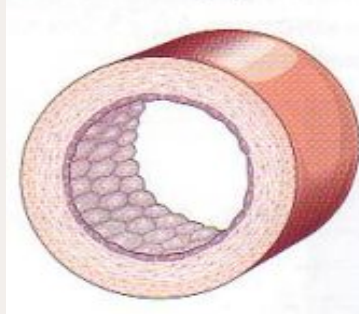
Брадикинин и защита эндотелия



Ангиотензин II

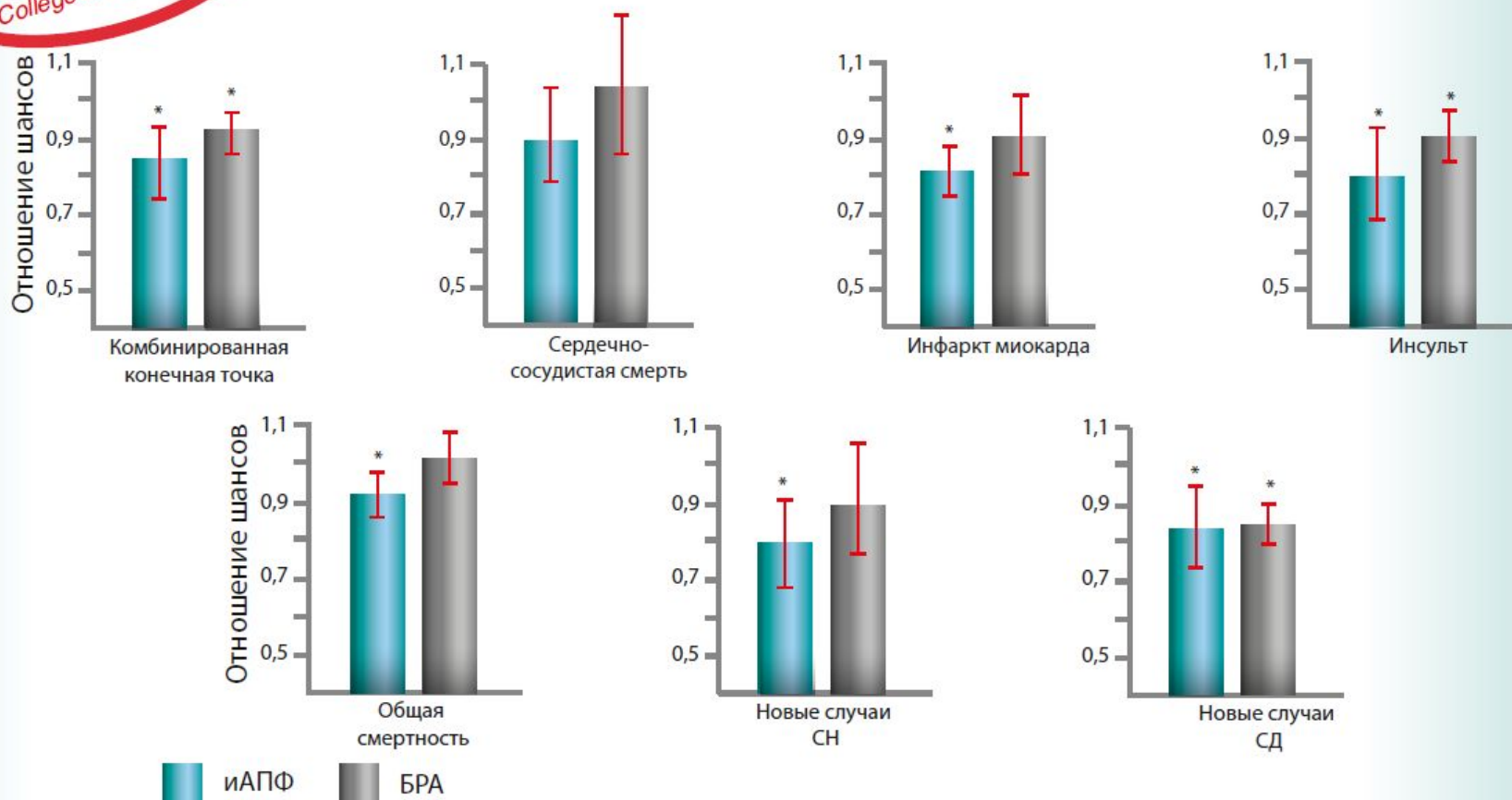


Брадикинин



- Вазодилатация
- Повышение синтеза NO
- Активация фибринолиза
- Уменьшение ремоделирования
- Антиоксидантное действие
- Предотвращение нарушения функции эндотелия

Опубликовано в
Journal of the American
College of Cardiology



* Достоверное снижение по конечным точкам в сравнении с плацебо. ORs and 95% CIs for the Effects of ACE-Is and ARBs, Compared With Placebo, on Each Outcome



- Среди всех ингибиторов РААС, только для иАПФ доказано снижение смертности на 6% у больных с АГ
- Лечение иАПФ позволит дополнительно спасти 12 жизней на 1000 больных леченных на протяжении 4 лет.

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

Блокада β -адренорецепторов



Ренин-ангиотензиновая система (РАС)



Гуморальная РАС

Тканевые РАС

Ангиотензиноген

Ренин

Ангиотензин I

АПФ

Ангиотензин II

БРА
AT₁ рецептор

AT₂ рецептор

Нерениновый путь

- t-РА
- Катепсин G
- Тонин

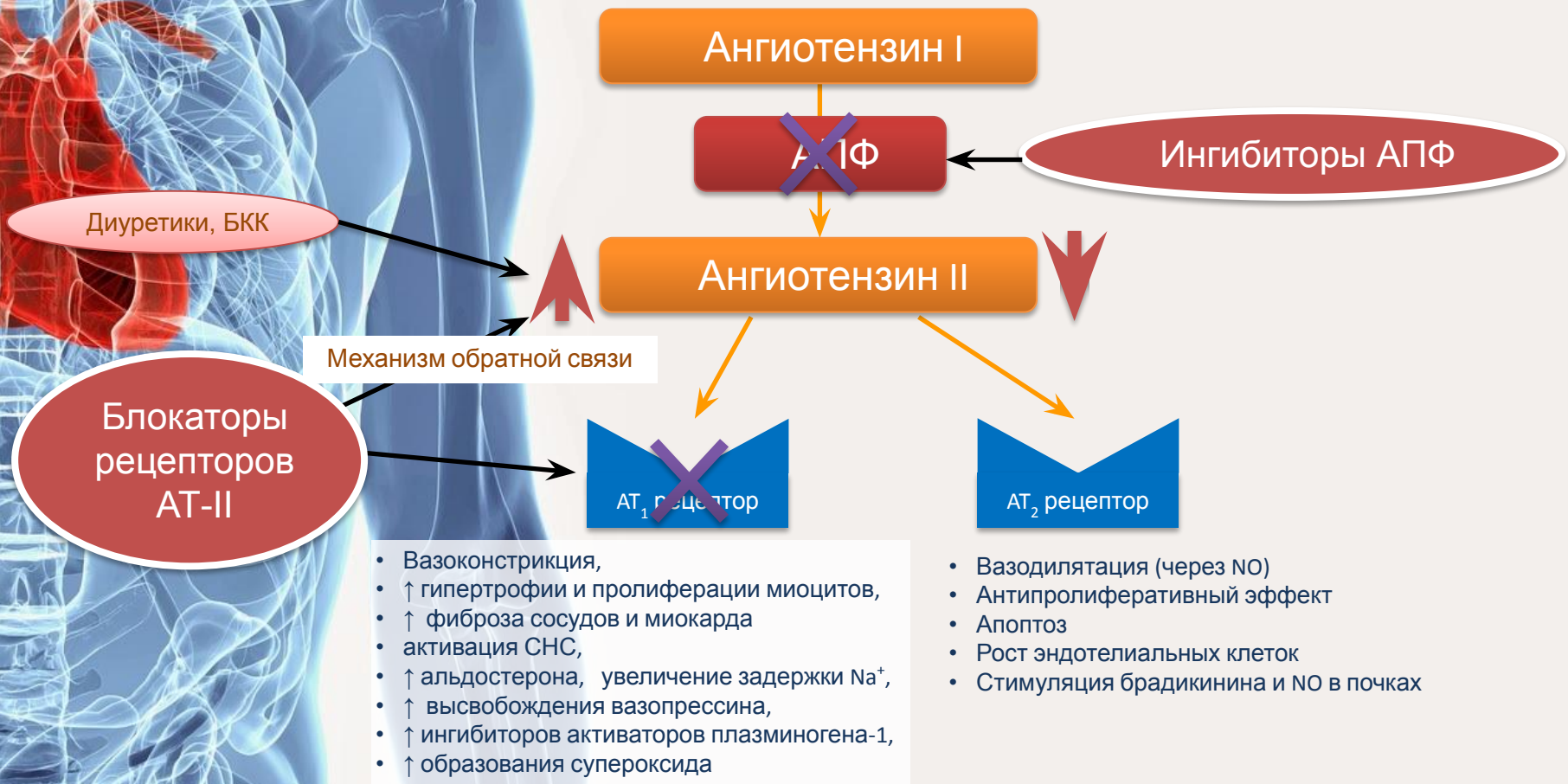
Путь не через АПФ

- Химазы
- СAGE
- Катепсин G

Ингибиторы АПФ

Блокаторы рецепторов AT-II (БРА)

Протективные эффекты АТII реализуются через АТ₂ рецепторы



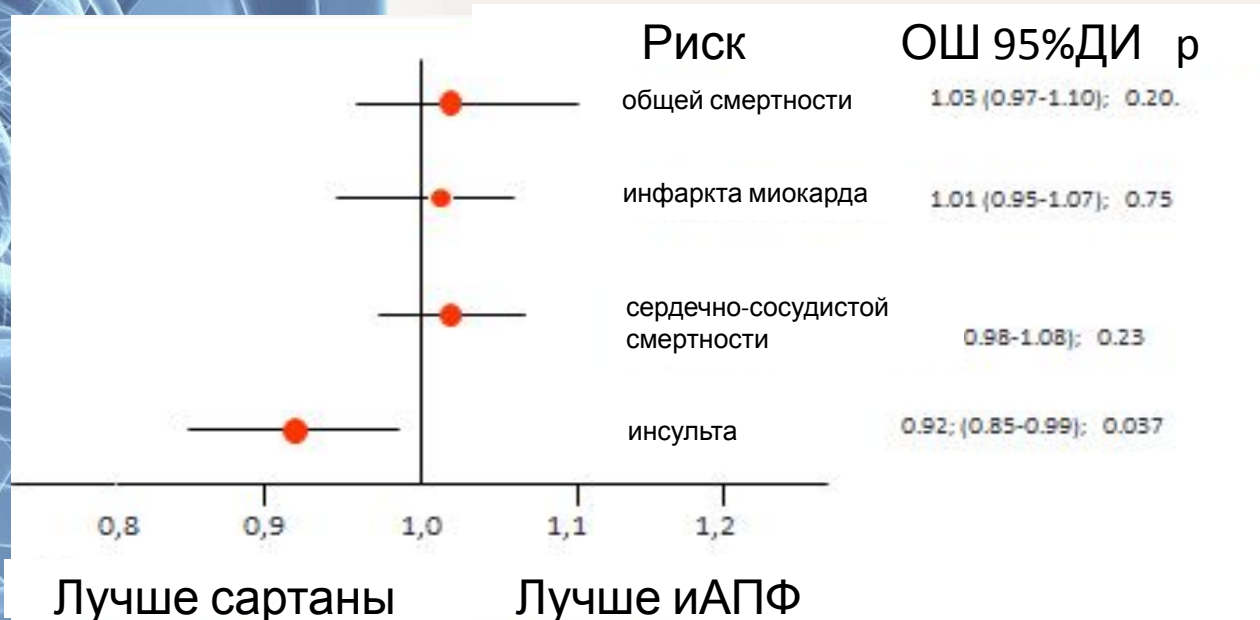
Согласно теории Фурнье нейропротективными эффектами обладают препараты, препараты увеличивающие концентрацию АТII

Метаболизм и элиминация сартанов

	Метаболизм (ферменты)	Элиминация печень/почки (%)	Коррекция дозы при заболеваниях печени	Лекарственные взаимодействия
Лозартан*	CYP2C9, CYP3A4	65/35	Да	Рифампицин, флуконазол
Валсартан	CYP2C9, CYP2C8, нецитохром P450	80/20	Да	Нет
Ирбесартан	CYP2C9, глюкуронизация	80/20	Нет	Нет
Кандесартан	CYP2C9, глюкуронизация	67/33	Да	Нет
Телмисартан	Глюкуронизация	98/2	Да	Дигоксин
Эпросартан	Нет	90/10	Нет	Нет
Азилсартан	Деалкилирование Декарбоксилирование	55/45	Да	Литий
Олмесартан	Нет	65/35	Нет	Нет

Сравнение сартанов и иАПФ в снижении СС рисков

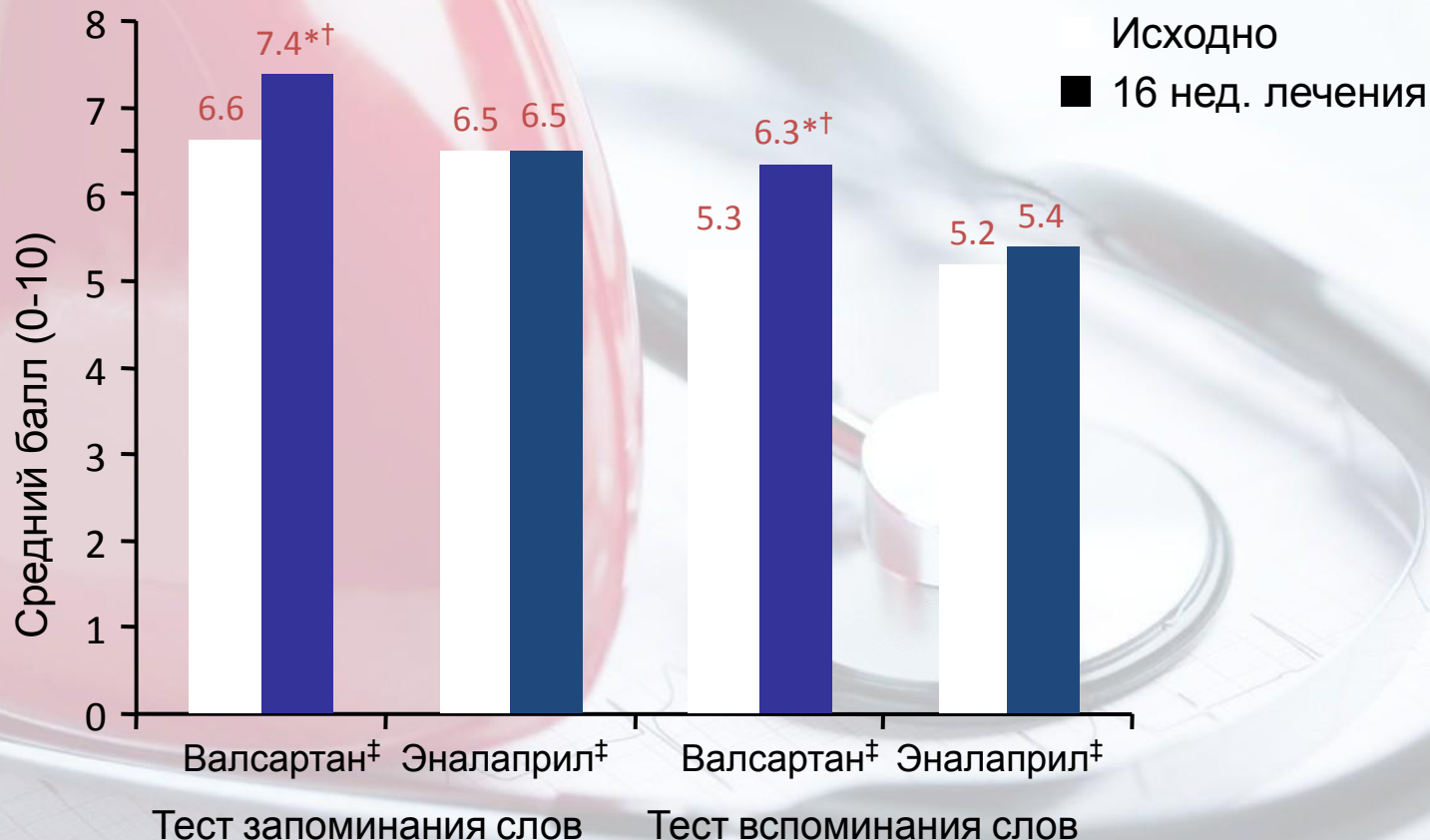
Мета-анализ влияния иАПФ и сартанов на основные сердечно-сосудистые исходы



Сартаны могут в большей степени чем иАПФ снижать риск возникновения инсультов

Сартаны улучшает когнитивную функцию у пожилых пациентов с АГ

Результаты 18-недельного[§] исследования, включившего 144 пожилых пациента с мягкой и умеренной эссенциальной АГ[#]



[§]2-недельный «отмывочный» период + 16-недельный период лечения; [#]ДАД ≥ 95 мм рт. ст. и ≤ 110 мм рт. ст.; * $p < 0.05$ vs. исходный уровень; [†] $p < 0.01$ vs. эналаприл [‡]Дозы: валсартан 160 мг 1 р/д (n=73), эналаприл 20 мг 1 р/д (n=71)

Блокада АПФ в

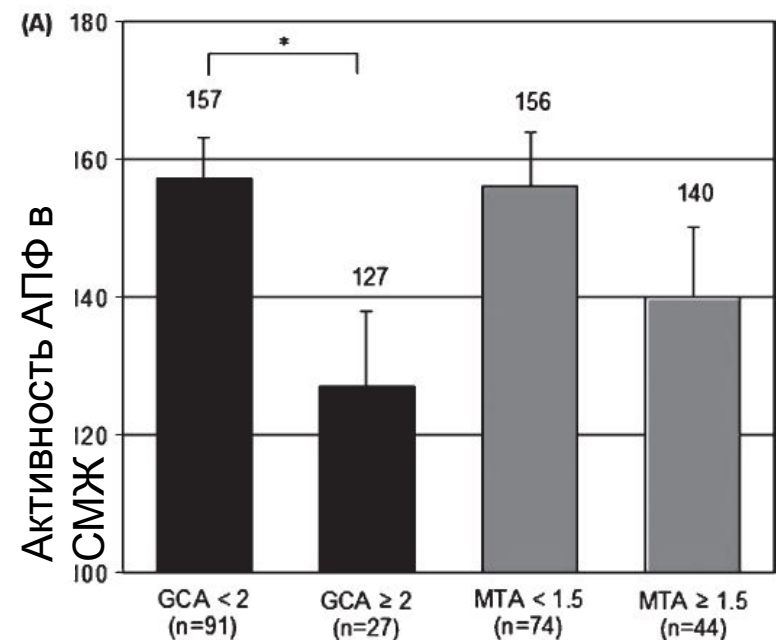
Angiotensin-Converting Enzyme in Cerebrospinal Fluid and Risk of Brain Atrophy

Journal of Alzheimer's Disease 44 (2015) 153–162
DOI 10.3233/JAD-131496
IOS Press

Hadassa M. Jochemsen^{a,b}, Wiesje M. van der Flier^{a,c}, Emma L. Ashby^d, Charlotte E. Teunissen^e,
Ruth E. Jones^d, Mike P. Wattjes^f, Philip Scheltens^a, Mirjam I. Geerlings^b, Patrick G. Kehoe^d
and Majon Muller^{g,*}

Results: Higher CSF ACE activity was associated with a reduced risk of global brain atrophy. The relative risk (95% CI) of having global cortical atrophy ≥ 2 per SD increase in CSF ACE activity was 0.67 (0.49; 0.93). ACE levels were not significantly related to measures of CSVD.

Высокая активность АПФ в
спинномозговой жидкости,
ассоциированно со сниженным риском
атрофии головного мозга



Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА , антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА , антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

Антагонисты кальция

• Дигидропиридины:

- Амлодипин
- Лацидипин
- Нифедипин-ретард
- Фелдипин

Преобладает эффект периферической вазодилатации

• Недигидропиридины

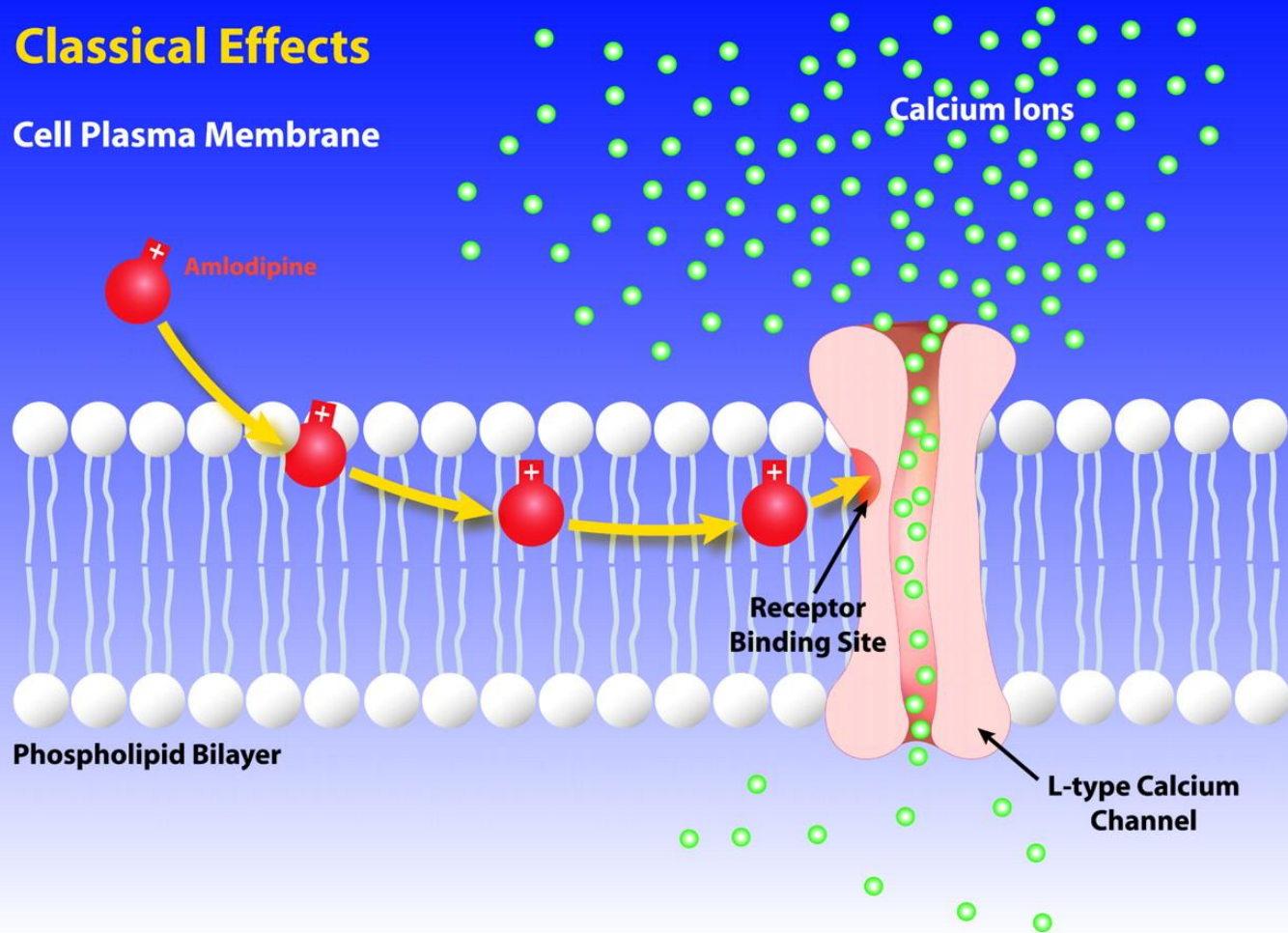
- Верапамил
- Дилтиазем

Преобладают отрицательные инотропное и хронотропное эффекты

Механизм действия амлодипина

Classical Effects

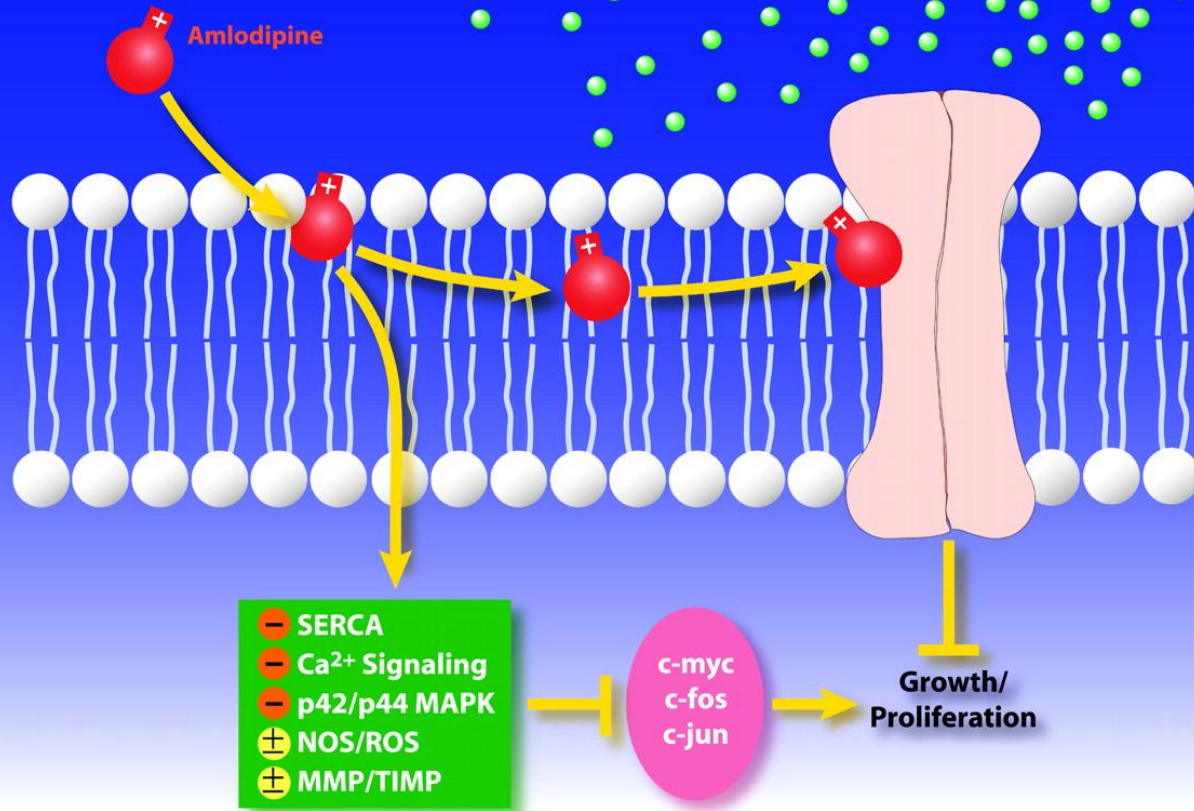
Cell Plasma Membrane



Механизм действия амлодипина

Potential Vascular Smooth Muscle Effects

Cell Plasma Membrane



Сравнительная фармакокинетика антагонистов кальция I-III поколения

Препарат	Биодоступность (%)	Связь с белками плазмы (%)	T _{1/2} (ч)	Метаболизм	Элиминация Почки/ЖКТ (%)
Верапамил	10-35	84-93	3-7	-	Почки – 100
Дилтиазем	30-45	80-86	2-3,5	-	Почки – 100
Нифедипин	45-68	92-98	2	-	Почки – 100
Фелодипин	15	99	10	+	70/10
Исрадипин	15-24	95	7-8	+	60-65/25-30
Никардипин	7-30	>95	4-5	+	60/35
Нимодипин	12	>95	8-9	+	50/30
Нисолдипин	4-8	99	8-12	+	Почки – 100
Нитрендипин	15-25	98	2	+	60/30
Лацидипин	65-80	99	6-12	+	Почки – 100
Амлодипин	10	95	2,5	+	ЖКТ – 70

Преимущественные показания к назначению комбинации БРА И АК у пациентов с АГ и ХОБЛ¹

- **БРА** не вызывают кашель и накопление бронхоирритантов из-за отсутствия влияния на АПФ²
- Применение **АК** у пациентов с бронхо-обструктивной патологией безопасно и даже может привести к снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β 2-агонистов²
- **ТД** могут быть назначены пациентам с ХОБЛ, особенно в сочетании с БРА²

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации/ Кардиологический вестник. 2015;1:3-30

2. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

(Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества)/ Системные гипертензии.

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

Повышаем комплаенс

- СМС напоминания, IT-технологии – выраженный но короткий эффект,
- Психологические тренинги – 50% исследований показали положительный эффект.





Резистентная АГ

Resistant hypertension: resistance to treatment or resistance to taking treatment?

Morris J Brown

Резистентная АГ:
резистентность к лечению или
резистентность к приему
лекарств?

Пациентам с резистентной АГ рекомендовано проведение ВЭЖХ на определение концентрации препаратов.



Резистентная АГ

- Исключить
 - Обструктивное апноэ,
 - Первичный альдостеронизм,
 - ХПН,
 - Феохромоцитому,
 - Стеноз почечной артерии,
 - Синдром Кушинга,
 - Коарктация аорты.

ИАПФ и БРА: что лучше?



© 2009 Mac

REVIEW

**Prote
block**

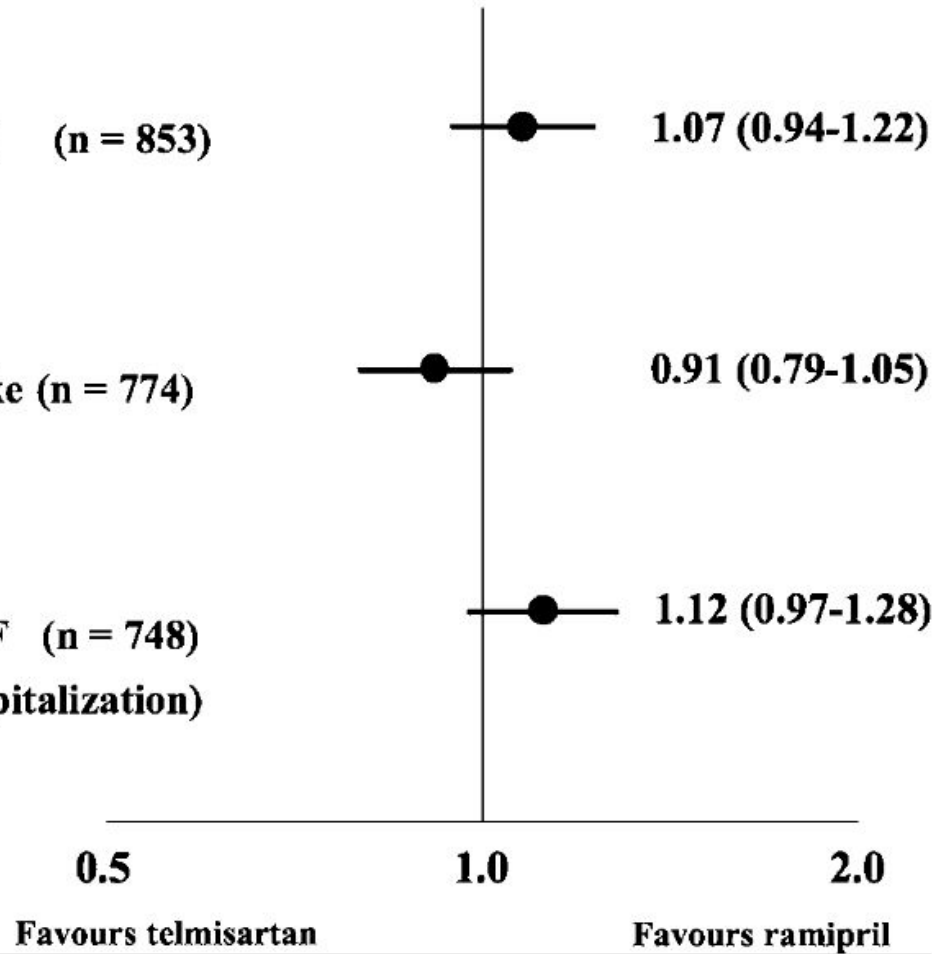
G Mancia^{1,2}

¹Clinica Medi
San Gerardo,

MI (n = 853)

Stroke (n = 774)

CHF (n = 748)
(hospitalization)

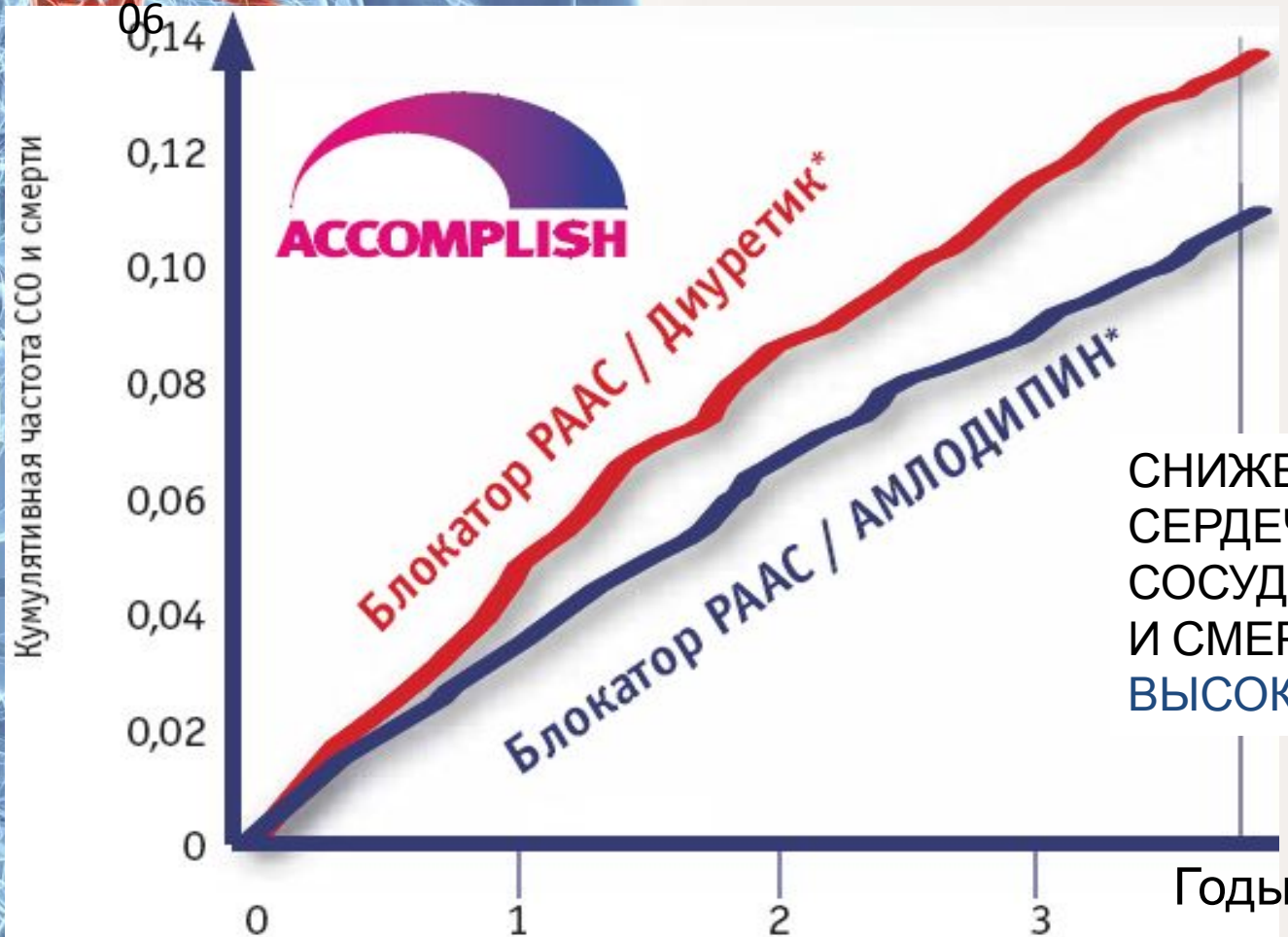


n
trol

², Ospedale

Преимущество комбинации Блокатора РААС и АК над комбинацией с Диуретиком у пациентов с высоким риском: исследование ACCOMPLISH

n=11506



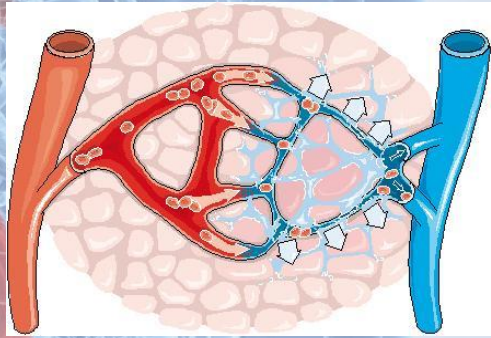
20%
P=0.0001

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
И СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ
ВЫСОКОГО РИСКА

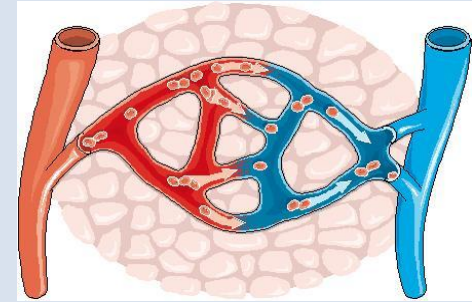
*Диуретик = Гидрохлоротиазид, РААС = ренин-ангиотензин-альдостероновая система
Блокатор РААС = беназеприл, АД = артериальное давление, ССО = сердечно-сосудистые осложнения
В исследовании использовались фиксированные комбинации

Безопасность. синергия
периндоприла и амлодипина
приводит к уменьшению побочных
эффектов
АК + ингибитор АПФ (или БРА)

Только АК



Артериальная вазодилатация =>
отек



Венозная вазодилатация
приводит к нормализации
капиллярного давления

Пациенты с отеками
ног на приеме
амлодипина

25%
20%
15%
10%
5%
0%

22%

0,7%

STRONG
TRIAL

Хорошая переносимость терапии

3,2%

Периферические
отеки



0,8
%

каше
ль



0,4%

Головная
боль



0,3%

гипотенз
ия

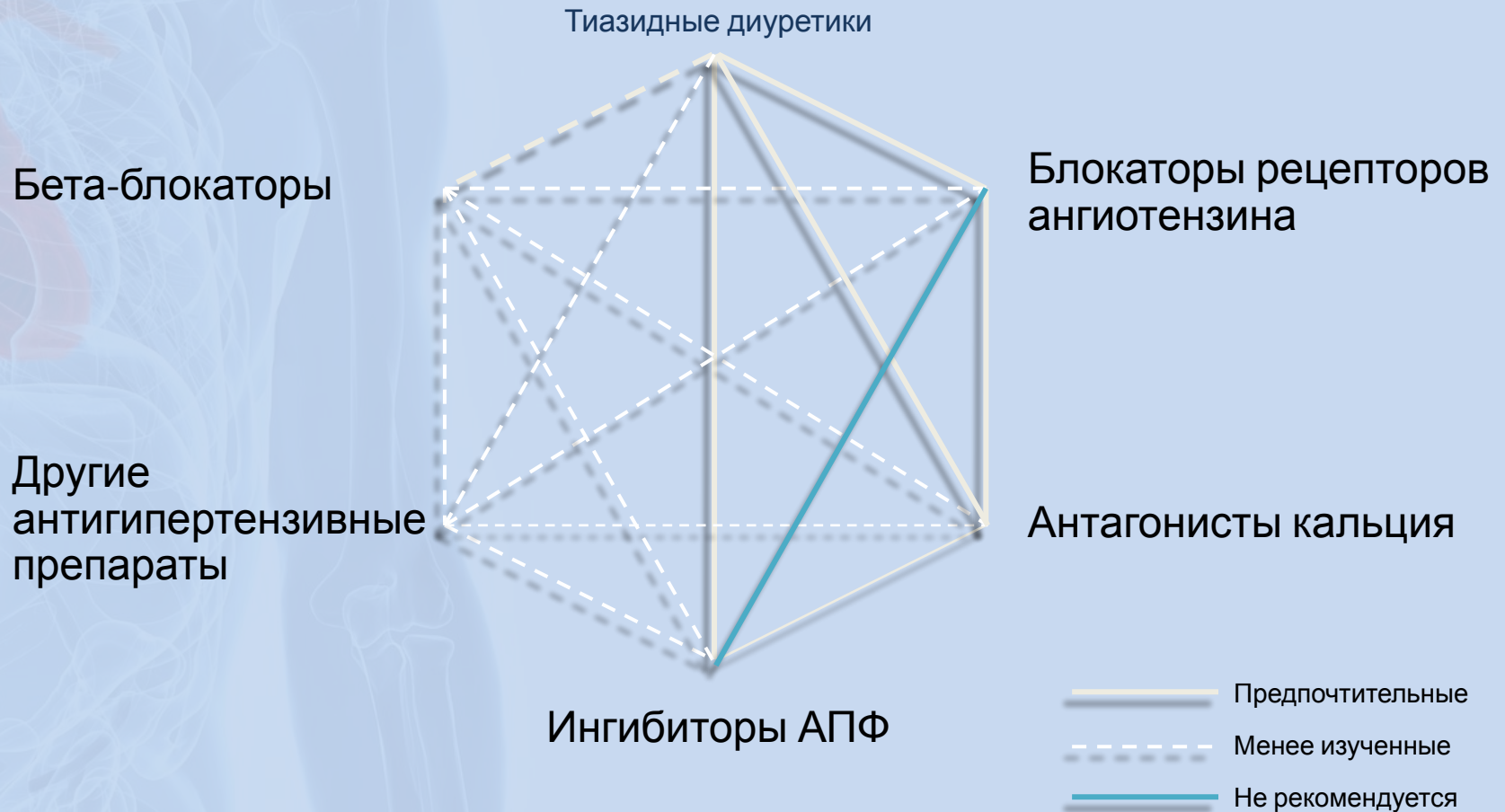


94 %

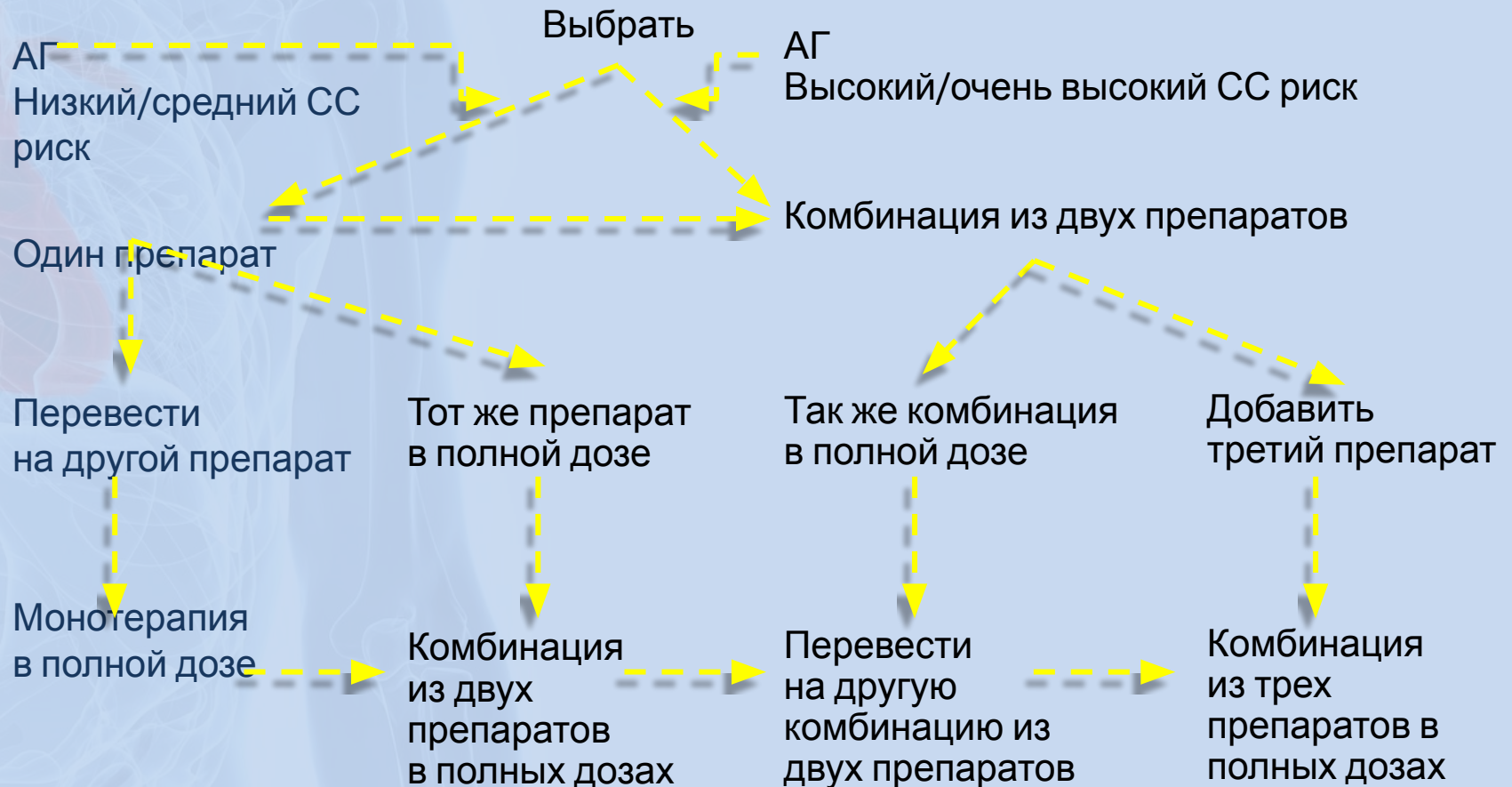
Пациентов без
побочных
эффектов



РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ



АЛГОРИТМ ВЫБОРА МОНО- ИЛИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА С АГ



Комбинации

Двойные

ГХТ+ВАЛ (Ко-Диован)
ИНД+ПЕР (Нолипрел)
АМЛ+ВАЛ (Эксфорж)
АМЛ+ПЕР (Престанс)
ГХТ+ЭНА (Ко-ренитек)
РАМ+АМЛ (Эгипресс)
АМЛ+БИС (Нипертен)
ЛЕРК+ЭНА (Корипрен)
АТЕ+ХЛО (Тенорик)
АЗИ+ХЛО (Эдарби Кло)

Тройные

ГХТ+ВАЛ+АМЛ (Ко-Эксфорж)
АМЛ+ИНД+ПЕР
(Триплиksam, Ко-Дальнева)
АМЛ+ЛИЗ+РОЗУВА
(Эквaмер)



**Благодарю за
внимание**