

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.В. Белякова, Н.А. Воробьева

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ.
РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА ОСНОВЕ
СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Учебно-методическое пособие

2-е издание, дополненное

Архангельск
2020

УДК 615.225.2(075)

ББК 52.81

Б 44

Авторы: *И.В. Белякова*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Северного государственного медицинского университета; *Н.А. Воробьева*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Северного государственного медицинского университета

Рецензенты: *Т.В. Супрядкина*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи Северного государственного медицинского университета, зав. отделением ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»; *О.В. Буюклинская*, доктор медицинских наук, доцент, декан фармацевтического факультета Северного государственного медицинского университета

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

Белякова И.В., Воробьева Н.А.

Б 44 Клиническая фармакология препаратов, используемых для лечения артериальной гипертонии. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертонии на основе современных рекомендаций: учебно-методическое пособие / И.В. Белякова, Н.А. Воробьева. – 2-е изд., доп. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2020. – 102 с.

ISBN 978-5-91702-391-5

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы патогенеза, классификации и комплексного лечения артериальной гипертонии. С точки зрения клинической фармакологии даны характеристики классов и отдельных препаратов, используемых для рационального лечения артериальной гипертензии.

Пособие рекомендовано студентам медицинских вузов.

**УДК 615.225.2(075)
ББК 52.81**

ISBN 978-5-91702-391-5

© Белякова И.В., Воробьева Н.А.,
2020
© Северный государственный
медицинский университет, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений	5
Введение	7
1. Артериальная гипертензия. Понятие. Патофизиология. Степени тяжести. Стадии. Риски сердечно-сосудистых осложнений. Задачи в лечении. Принципы лечения	9
2. Основные классы препаратов для лечения артериальной гипертензии	24
2.1. Бета-адреноблокаторы	27
2.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	32
2.3. Антагонисты рецепторов ангиотензина АТ I типа (АРА, сартаны)	41
2.4. Антагонисты кальция	49
2.5. Диуретики	53
2.6. Альфа-адреноблокаторы	60
2.7. Агонисты имидозолиновых рецепторов	64
3. Особенности назначения гипотензивных препаратов у пациентов с различным коморбидным фоном	67
4. Рациональные комбинации гипотензивных препаратов	71
4.1. Примеры комбинированных препаратов	71
5. Дезагрегантная терапия у пациента с артериальной гипертензией и другими отягощающими состояниями	72
5.1. Дезагрегантная терапия у пациентов с сахарным диабетом	76
5.2. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей	78
5.3. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с атеросклерозом сонной артерии (Европейские рекомендации, 2017 г.)	78
5.4. Дезагрегантная терапия у пациентов с хронической болезнью почек	79

5.5. Дезагрегантная терапия у пациентов, перенесших ишемический инсульт	80
5.6. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца	80
6. Липидснижающая терапия у пациентов с артериальной гипертензией	82
7. Контроль усвоения материала.....	90
7.1. Тестовый контроль.....	90
7.2. Ситуационные задачи	93
Список литературы	96
Эталоны ответов	98

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Альфа-АБ	– альфа-адреноблокаторы
АГ	– артериальная гипертензия
АКС	– ассоциированные клинические состояния
АК	– антагонисты кальция
АО	– абдоминальное ожирение
АРА	– антагонисты рецепторов ангиотензина II
БАБ	– бета-адреноблокаторы
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГК	– гипертонический криз
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДЛП	– дислипидемия
САД	– систолическое артериальное давление
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КМЦ	– кардиомиоцит
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
НС	– нестабильная стенокардия
ОКС	– острый коронарный синдром
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПОМ	– поражение органов-мишеней
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТИА	– транзиторно-ишемическая атака
ТИМ	– толщина интима-медиа
ФК	– функциональный класс
ФР	– факторы риска
ХБП	– хроническая болезнь почек

- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХС – холестреин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство
ЦВБ – цереброваскулярные болезни
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО-КГ – эхокардиография
SCORE (Systemic coronary risk evalution) – риск сердечно-сосудистой смерти

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, артериальная гипертония в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено широким распространением данного заболевания.

Около 40 % взрослого населения Российской Федерации имеют повышенный уровень артериального давления. Кроме того, АГ является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, главным образом определяющих высокую смертность в стране.

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 45 % среди мужчин и 42 % среди женщин (Бойцов С.А. и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 14(4): 4–14).

Осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет 68 % среди мужчин, 79 % среди женщин. Принимают лекарственную терапию по поводу АГ 40 % мужчин, 61 % женщин. Из них эффективно лечатся лишь 14 % мужчин, 31 % женщин. В то время как АГ занимает первое место в атрибутивном риске ССЗ и составляет 65 % у женщин и 47 % у мужчин. Метаанализ 2016 г.: снижение САД на 10 мм рт. ст. уменьшает риск сердечно-сосудистых событий на 20 %, ишемической болезни сердца – на 17 %, мозгового инсульта – на 27 %, сердечной недостаточности – на 28 %, общей смертности – на 13 % (Ettehad D. et al. Lancet. 2016; 387:957-967).

Среди причин ускользания эффективности гипотензивной терапии можно отметить: нерациональное комбинирование лекарственных препаратов, назначение лекарственных препаратов без учета коморбидного фона пациента, отказ от приема препарата в связи с неблагоприятными лекарственными реакциями, высокая стоимость препаратов, назначение лекарственных форм, требующих частого приема, что вызывает неудобства для пациента. Все это приводит к отсутствию преемственности между врачом и пациентом в решение проблемы эффективной терапии АГ.

Эти данные нацеливают на оптимизацию решения сложившейся проблемы путем совершенствования уровня знаний студентов, врачей, касающихся неукоснительного знания клинической фармакологии лекарственных препаратов для лечения АГ, усвоения знаний и выработки навыков рационального подхода к лечению данной патологии. Эти аспекты и определили цель написания данного руководства.

Цель: выработка навыков выбора рациональной терапии артериальной гипертензии.

Задачи:

1. Знать основные классы гипотензивных лекарственных средств.
2. Знать рациональные комбинации гипотензивных препаратов.
3. Знать особенности лекарственного воздействия основных классов гипотензивных препаратов.
4. Знать особенности назначения гипотензивных лекарственных средств у разных категорий больных.

Основные понятия, которые должны быть усвоены студентами в процессе изучения темы:

кардиопротекция, нефропротекция, ангиопротекция, метаболическая нейтральность, рациональная гипотензивная терапия, поражение органов мишени, ассоциированные клинические состояния.

1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. ПОНЯТИЕ. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ. СТАДИИ. РИСКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ЗАДАЧИ В ЛЕЧЕНИИ. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения АД систолического 140 и выше мм рт. ст. и(или) диастолического 90 и выше мм рт. ст. при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях.

На каждом визите должно выполняться 3 измерения с интервалом 1–2 мин, дополнительное (3-е) измерение должно быть выполнено, если разница между первыми двумя измерениями составляет более 10 мм рт. ст. За уровень АД пациента принимают среднее двух последних измерений (IC).

Диагностические критерии АГ по данным клинического (при осмотре пациента) измерения АД либо с помощью СМАД (аппаратный суточный мониторинг АД), либо с помощью СКАД (суточный контроль АД самостоятельно пациентом вне клиники) (табл. 1).

Таблица 1
Диагностические критерии АГ

Категория	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Клиническое АД	≥140	и/или	≥90
СМАД			
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или	≥85
Ночное (сон)	≥120	и/или	≥70
Суточное	≥130	и/или	≥80
Домашнее АД (СКАД)	≥135	и/или	≥85

Артериальная гипертензия может быть:

1. Первичная АГ = гипертоническая болезнь (термин предложен Лангом в 1948 г.) = эссенциальная гипертония, хроническое заболевание с АГ, не связанной с наличием патологических процессов, вызывающих симптоматическую АГ.

2. Вторичная = симптоматическая АГ (табл. 2, 3, 4).

Таблица 2

**Распространенность и типичные причины вторичных гипертензий
в различных возрастных группах**

Возрастная группа	Частота в %	Типичные причины
Дети (менее 12 лет)	70–85	Ренопаренхиматозные заболевания Коарктация аорты Моногенные заболевания
Подростки (12–18 лет)	10–15	Ренопаренхиматозные заболевания Коарктация аорты Моногенные заболевания
Молодые (19–40 лет)	5–10	Ренопаренхиматозные заболевания Фиброму скеллярная дисплазия Моногенные заболевания
Средний возраст (41–65)	5–15	Первичный альдостеронизм Обструктивное ночное апноэ Синдром Кушинга Феохромоцитома Ренопаренхиматозные заболевания Атеросклероз почечных артерий
Пожилые (старше 65 лет)	5–10	Атеросклероз почечных артерий Ренопаренхиматозные заболевания Заболевания щитовидной железы

Таблица 3

Редкие генетические причины вторичных артериальных гипертензий

Заболевание	Фенотип	Механизм
Синдром Лиддла	Гипокалиемия, матбolicкий алкалоз, низкая активность ренина плазмы, низкая концентрация ренина плазмы, низкая концентрация альдостерона плазмы	Повышение активности эпителиальных натриевых каналов почек; эффект от применения амилорида
Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов	Гипокалиемия, матбolicкий алкалоз, низкая активность ренина плазмы, низкая концентрация ренина плазмы, низкая концентрация альдостерона плазмы	Снижение активности 11-бета-дегидрогеназы-2

Продолжение таблицы 3

Заболевание	Фенотип	Механизм
Синдром Гордона	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкая активность ренина плазмы, низкая концентрация ренина плазмы, низкая концентрация альдостерона плазмы	Повышение активности эпителиальных натриевых каналов
Синдром Геллера	Ухудшение АГ на фоне беременности, низкая активность ренина плазмы, низкая концентрация ренина плазмы, низкая концентрация альдостерона плазмы	Агонистическое действие прогестерона на минералокортикоидные рецепторы
Излечимый глюкокортикоидами альдостеронизм	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкая активность ренина плазмы, низкая концентрация ренина плазмы, низкая концентрация альдостерона плазмы	Химеризация гена CYP 11b1- CYP 11b2; эффект от применения глюкокортикоидов

Таблица 4
Лекарственные препараты и другие субстанции, приводящие к повышению артериального давления

Оральные контрацептивы	Особенно с содержанием эстрагенов; вызывают АГ у около 5% женщин, обычно легкую, но возможно и тяжелую
Препараты для снижения веса	Например, фенилпропаноламин и сибутрамин
Стимуляторы	Амфетамины, кокаин, экстази; обычно вызывают острый подъем АД, а не хроническую АГ
Назальные противоотечные препараты	Фенилэфрина гидрохлорид, Нафазолина гидрохлорид
Лакрица	Хроническое избыточное употребление лакрицы приводит к проявлениям, похожим на гиперальдостеронизм за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов и угнетения метаболизма кортизола
Иммуностимуляторы	Например, циклоспорин А (такролимус оказывает меньшее действие на АД, а рапамицин практически его не имеет) и стероиды (например, кортикостероиды и гидрокортизон)

Продолжение таблицы 4

Нестероидные противовоспалительные препараты	
Антиангиогенные противоопухолевые препараты	Например, ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб) и сорафениб
Другие группы препаратов	Анаболические стeroиды, эритропоэтин, растительные препараты (эфедра и марихуана)

Патофизиология АГ.

Регуляция АД контролируется за счет баланса прессорных и депрессорных систем.

1. Прессорные системы: симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

2. Противодействующая система: центральная нервная система, периферическая калликреин-кининовая система (синтезирует кинины в почках – брадикинин, оказывает гипотензивное действие).

Уровень АД у человека определяет:

1. Сердечный выброс, который зависит от увеличения объема жидкости (повышенное содержание Na, нарушение его вывода почками, повышен синтез альдостерона).

2. Сопротивление периферических сосудов, которое зависит от воздействия катехоламинов и чрезмерной симпатической стимуляции.

Патогенез симптоматической АГ:

1. Заболевание почек – задержка Na, жидкости в организме, активация РААС, снижение секреции депрессорных веществ – простогландинов.

2. Феохромоцитома – опухоль мозговой части надпочечников, производящая катехоламины (адреналин).

3. Нефропатия беременных – увеличение объема циркулирующей жидкости, нарушение функции почек.

4. Лекарственная АГ – прием глюкокортикоидов, оральных контрацептивов.

5. Коарктация аорты – врожденное сужение аорты (повышение периферического сопротивления).

6. Тиреотоксикоз – увеличение сердечного выброса.
7. Недостаточность аортального клапана – увеличение сердечного выброса.
8. Синдром, болезнь Кушинга – гиперплазия коры надпочечников или опухоль с повышенной секрецией кортикоэстриолов.
9. Климатическая гипертензия – снижение выработки эстрогенов – нарушение регуляции ЦНС, выпадение депрессорной функции фолликулярного гормона.

Патогенез первичной АГ:

1. Стресс – невроз высших центров нейрорегуляции гипоталамической области.
2. Гиперактивность симпатической нервной системы, выброс катехоламинов с развитием прессорных влияний.
3. Повышение минутного выброса вызывает увеличение кровотока выше уровня, необходимого для трофики тканей, в ответ на это происходит сужение артериол, ограничивающее избыточный приток крови. Это проявляется увеличением сосудистого сопротивления и повышением АД.
4. Уменьшение почечного кровотока активирует РАAS, что ведет к повышению выработки ренина, образованию ангиотензина, выработки альдостерона, что опосредует задержку Na, воды.
5. Параллельно с накоплением Na внутриклеточно увеличивается содержание ионизированного Ca в сосудистой стенке.
6. Сосудистая стенка становится отечной и утолщенной, мышечный слой гипертрофируется, жесткость сосудистой стенки возрастает.
7. Из-за сосудистых изменений чувствительность к депрессорным механизмам снижается и формируется стойкая АГ.

Основные требования к физическому обследованию:

1. Определение веса, роста, подсчет ИМТ.
2. Окружность талии.
3. Фундоскопия (глазное дно).
4. Оценка конгнитивного статуса.
5. Пальпация, аусcultация сердца, сонных и почечных артерий.
6. Пальпация периферических артерий.
7. Определение АД на обеих руках (как минимум однократно).

Рутинное обследование пациентов с АГ:

1. Гемоглобин и/или гематокрит.
2. Глюкоза и гликозилированный гемоглобин.
3. Липиды крови: ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ.
4. Калий, натрий.
5. Мочевая кислота.
6. Креатинин, СКФ расчетная.
7. Показатели функции печени.
8. ОАМ, моча на МАУ.
9. ЭКГ в 12 отведений.

Детальное обследование:

1. ЭХОКГ.
2. УЗИ сонных артерий.
3. УЗИ органов брюшной полости.
4. ПДММ с определением плечелодыжечного индекса.
5. Оценка когнитивных функций – осмотр невролога.
6. Визуализация головного мозга.
7. Фундоскопия.

Классификация по стадиям АГ представлена в таблице 5.

Таблица 5
Стадии АГ

Стадия гипертонической болезни	Другие ФР, ПОМ и заболевания
Стадия 1 (неосложненная)	Других ФР нет 1–2 ФР 3 и более ФР
Стадия 2 (бессимптомная)	АГ-ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без ПОМ
Стадия 3 (осложненная)	Симптомные ССЗ, ХБП ≥ 4 стадии или СД с ПОМ

I стадия – отсутствие поражения органов мишней.

II стадия – наличие поражения органов мишней.

III стадия – наличие ассоциированных клинических состояний.

Критерии стратификации факторов риска, ПОМ, АКС

Факторы риска:

- Мужчины
- Возраст (мужчины ≥ 55 лет, женщины ≥ 65 лет)
- Курение
- ДЛП: ОХС $> 4,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин, ТГ $> 1,7$ ммоль/л
 - Мочевая кислота у мужчин более 420 мкмоль/л, у женщин более 350 мкмоль/л
 - Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л
 - НТГ – уровень глюкозы 7,8–11,0 ммоль/л
 - Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет)
 - Ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м²
 - АО (ОТ > 102 см для муж., > 88 см для жен.)
 - Ранняя менопауза < 45 лет
 - ЧСС в покое более 80 ударов в минуту.

Поражение органов-мишеней:

- ГЛЖ (ЭКГ – признак Соколова – Лайона > 35 мм, Корнельское произведение более 244 мв \times мсек), ЭХОКГ – ИММЛЖ > 115 г/кв. м у муж.; > 95 г/кв. м у жен.)
 - Сосуды (асимптомное атеросклеротические поражения магистральных сосудов менее 50 %). Скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 10 м/с. ПЛИ (плечелодыжечный индекс) менее 0,9
 - Почки – низкий клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Гaulta менее 60 мл/минуту
 - р СКФ 30–60 мл/мин /1,73 кв. м по формуле MDRD
 - МАУ – 30–300 мг/л
 - Отношение альбумин/креатинин в моче 30–300 мг/г или 3,4–34 мг/моль
 - Тяжелая ретинопатия – кровоизлияние, экссудат, отек соска зрительного нерва
 - СД – глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л, гликированный гемоглобин > 7 %.

Ассоциированные клинические состояния:

- Цереброваскулярные болезни (ЦВБ):
 - ишемический инсульт
 - геморрагический инсульт
 - ТИА (транзиторно-ишемическая атака)
- Заболевания сердца:
 - ИМ
 - стенокардия
 - коронарная реваскуляризация
 - ХСН II, III стадии по Василенко – Стражеско
 - Фибрилляция предсердий
- Заболевания почек:
 - СКФ <30 мл/мин /1,73 кв. м по формуле MDRD
 - Протеинурия более 300 мг/л
- Клинически значимое поражение перифирических артерий более 50 %, даже без клиники
- Симптомный атеросклероз, степень стеноза значения не имеет

Классификация АГ по степени превышения АД представлена в таблице 6.

Таблица 6
Степени АГ

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная гипертензия	≥ 140	и	< 90

В зависимости от степени АГ, наличия ФР, ПОМ, АКС все больные с АГ могут быть отнесены к группам риска по Фремингемской шкале, в которой рассчитывается риск развития инсульта, ОИМ или сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет (рис. 1).

Стадия гипертонической болезни	Другие ФР, ПОМ и заболевания	Высокое нормальное АД	АГ 1 степени	АГ 2 степени	АГ 3 степени
Стадия 1 (несложненная)	Других ФР нет	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1-2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный - высокий риск	Высокий риск
	3 и более ФР	Низкий-умеренный риск	Умеренный - высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия 2 (бессимптомная)	АГ-ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без ПОМ	Умеренный - высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий-очень высокий риск
Стадия 3 (осложненная)	Симптомные ССЗ, ХБП \geq 4 стадии или СД с ПОМ	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Рис. 1. Уровни риска сердечно-сосудистых осложнений по Фремингемской шкале

Оценка уровня риска по Фремингемской модели:

- Низкий риск (1) = менее 15 %.
- Средний риск (2) = 15–20 %.
- Высокий риск (3) = 20–30 %.
- Очень высокий риск (4) = 30 % или выше.

В Российских рекомендациях по лечению АГ от 2020 года шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска дополнена градацией экстремального риска, чего не было в Европейских рекомендациях по лечению АГ от 2018 года, и представлена следующим образом (табл. 7).

Таблица 7

Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска

Экстремальный риск	Сочетание ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС или два ССО в течение 2-х лет у пациента с ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХСЛПНП менее 1,5 ммоль/л
--------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Продолжение таблицы 7

Очень высокий риск	Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт, ТИА. Поражение периферических артерий более 50 % или менее, но с клиникой поражения. СД с ПОМ, или СД + 3 и более ФР, раннее начало СД 1 типа с длительностью более 20 лет. Выраженная ХБП с СКФ менее 30 мл/мин. Семейная ГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или ФР. SCORE 10 % и более
Высокий риск	Значимо выраженный ФР: ХС более 8 ммоль/л или ЛПНП более 4,9 ммоль/л и/или АД 180/110 и выше. СГХС без ФР. СД без ПОМ. СД 10 и более лет или с ФР. Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин. Поражение периферических артерий 25–49 %, но без клиники. SCORE 5–9 %
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1 тип моложе 35 лет, СД 2 тип моложе 50 лет) с длительностью СД менее 10 лет без ПОМ и ФР. SCORE 1–4 %
Низкий риск	SCORE менее 1 %

Риск смертельного исхода от сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE – определяется у лиц без ИБС, СД, реваскуляризации артериальных бассейнов (рис. 2).

Оценка риска:

- Низкий риск – менее 1 %.
- Средний риск – 2 – 4 %.
- Высокий риск CCC – 5 – 9 %.
- Очень высокий риск – более 10 %.

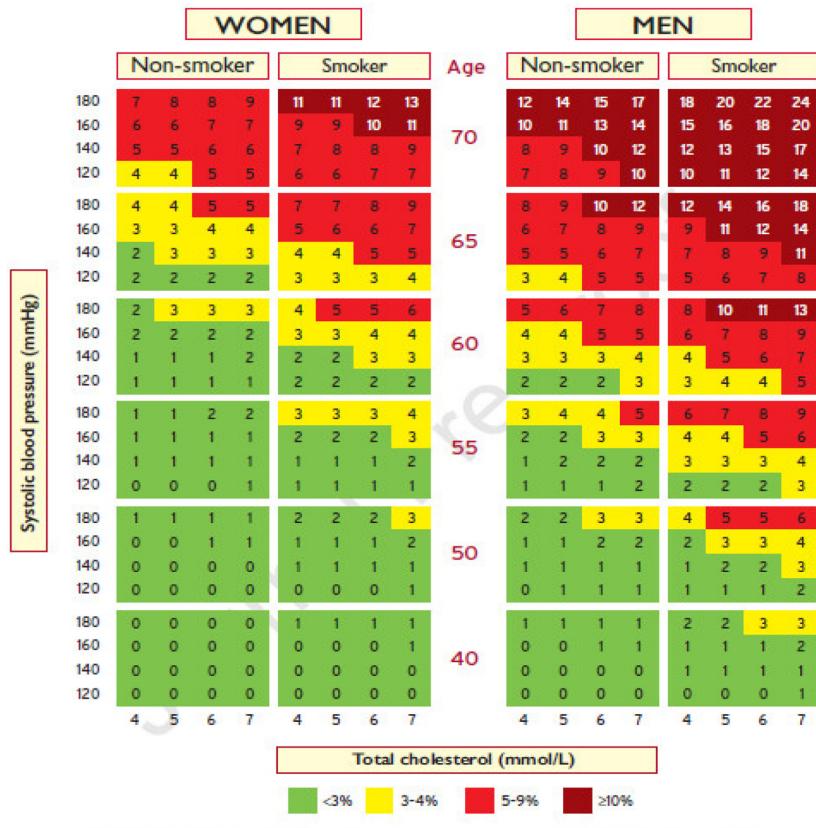
Тактика ведения пациентов с АГ в зависимости от уровня повышения АД и категории риска представлена в таблице 8.

В схеме гипотензивной терапии пациентов с высоким и очень высоким риском CCC должно быть рассмотрено назначение статинов при отсутствии противопоказаний. Дезагреганты должны быть назначены для вторичной профилактики сосудистых катастроф.

SCORE Cardiovacular Risk Chart

10-year risk of fatal CVD

Low-risk regions of Europe



*2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk.

Рис. 2. Определение риска CCC

Таблица 8

Тактика ведения пациентов

Высокое нормальное АД 130–139/85–89	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени АД более 180/110
Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни

Продолжение таблицы 8

Высокое нормальное АД 130–139/85–89	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени АД более 180/110
Очень высокий риск – назначить медикаментозную терапию	Очень высокий, высокий риск – назначить медикаментозную терапию	Медикаментозная терапия всем	Медикаментозная терапия всем
При низком, умеренном, высоком риске начать терапию через 3–6 месяцев, если нет достижения целевого АД	При низком, умеренном риске начать терапию через 3–6 месяцев, если нет достижения целевого АД		

Изменение образа жизни

- Ограничение потребления соли до 5 г в сутки (IA). Более жесткая позиция по сравнению с версией 2013 года, где рекомендовалось ограничение до 5–6 г в сутки;
- Ограничение потребления алкоголя до 14 единиц в неделю для мужчин, до 7 единиц в неделю для женщин (1 единица – 125 мл вина или 250 мл пива) (IA), в версии 2013 года потребление алкоголя расчитывалось по граммам этианола в сутки;
- Увеличение потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла); потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; низкое потребление красного мяса (IA);
- Эксперты особо подчеркнули необходимость увеличения потребления оливкового масла;
- Контроль массы тела, избегать ожирения (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² или окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), поддерживать здоровый ИМТ (20–25 кг/м²) и окружность талии (менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин) для снижения АД и сердечно-сосудистого риска (IA);
- Регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 30 минут умеренной динамической физической активности в течение 5–7 дней в неделю) (IA);
- Отказ от курения, меры поддержки и помощи, направление пациентов в программы отказа от курения (IB).

Целевые уровни снижения АД у разных категорий пациентов представлены на рисунке 3. У пожилых пациентов (после 80 лет) при плохой переносимости снижения АД может быть достигнуто до 150–140/90.

Возрастные группы	Целевое САД (мм рт. ст.)					Целевое ДАД (мм рт. ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт/ТИА	
18–65 лет	до 130 или ниже при хорошей переносимости, но не <120		до 130-139 при хорошей переносимости		до 130 или ниже при хорошей переносимости, но не <120	70-79
≥ 65 лет		до 130-139 при хорошей переносимости		до 130-139 при хорошей переносимости		
Целевое ДАД (мм рт. ст.)				70-79		

Рис. 3. Целевые уровни АД

Монотерапия может быть применима:

- у пациентов низкого риска
- у пациентов с высоким нормальным АД
- у пациентов с САД менее 150 мм рт. ст.
- у ослабленных пожилых пациентов

В остальных случаях рассматриваются варианты комбинированной терапии (рис. 4).

Цель лечения АГ: максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Задачи в лечении АГ:

- кардиопротекция (приостановление ремоделирования миокарда, уменьшение признаков ХСН);
- ангиопротекция (уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, устранение дисфункции эндотелия);
- нефропротекция (приостановление гибели нефронов, замедление прогрессирования ХПН);
- снижение АД до целевого уровня.



Рис. 4. Алгоритм медикаментозной терапии

Алгоритм диспансерного наблюдения больных АГ (табл. 9).

Таблица 9

Состояние	Регулярность посещений	Рекомендуемые вмешательства и методы исследования
АГ 1-й степени без ПОМ, ССЗ, ЦВБ, ХБП	Не менее 1 раза в год. При рефрактерной АГ наблюдается у кардиолога	<u>Не реже 1 раза в год:</u> Окружность талии ИМТ Глюкоза плазмы ХС ЭКГ Оценка SCORE <u>Не реже 1 раза в 2 года:</u> Липидный спектр Калий, натрий Креатинин, СКФ Моча на МАУ ЭХОКГ <u>Не реже 1 раза в 3 года:</u> УЗДГБЦА

Продолжение таблицы 9

Состояние	Регулярность посещений	Рекомендуемые вмешательства и методы исследования
АГ 2–3-й степени с ПОМ, но без ССЗ, ЦВБ, ХБП	Не менее 2 раз в год	<u>Не реже 2 раз в год:</u> Окружность талии ИМТ <u>Не реже 1 раза в год:</u> Глюкоза плазмы ХС Мочевая кислота – по показаниям ЭКГ ЭХОКГ Оценка SCORE <u>Не реже 1 раза в 2 года:</u> Гемоглобин Липидный спектр Калий, натрий Креатинин, СКФ Моча на МАУ УЗДГБЦА По показаниям – УЗИ артерий почек, ПДММ, окулист
АГ 1–3-й степени с ССЗ, ЦВБ и ХБП	Не менее 2 раз в год	<u>Не реже 2 раз в год:</u> Окружность талии ИМТ ЭКГ <u>Не реже 1 раза в год:</u> Глюкоза плазмы ХС Калий, натрий Креатинин, СКФ Мочевая кислота – по показаниям Моча на МАУ ЭХОКГ Оценка SCORE <u>Не реже 1 раза в 2 года:</u> Гемоглобин Липидный спектр УЗДГБЦА По показаниям – УЗИ артерий почек, ПДММ, окулист

2. ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В настоящий момент для лечения АГ рекомендуют 5 основных классов АГП:

1. ИАПФ.
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ1) – БРА.
3. Антагонисты кальция.
4. Бета-адреноблокаторы (БАБ).
5. Диуретики.

Дополнительные – альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов.

Зарегистрирован и разрешен к применению прямой ингибитор ренини-алискирен.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов аниготензина II обладают сходной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности. БРА по сравнению с другими классами характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов. ИАПФ и БРА снижают альбуминурию, замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической ХБП, снижают риск терминальной ХБП. Предотвращают или приводят к обратному ГЛЖ, ремоделирование мелких артерий, улучшают функцию ЛЖ, снижают риск развития ФП.

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов, БКК). Метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Оказывают гипотензивное, антиангинальное, органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов. Профилактируют инсульты.

Диуретики тиазидные и тиазидоподобные. Эффективно предотвращают сердечную недостаточность. Однако, снижают уровень сывороточного калия, способствуют инсулинерезистентности, снижают свою эффективность при СКФ менее 45 мл/мин, а при СКФ менее 30 мл/мин – неэффективны. Как альтернатива использованию петлевых диуретиков при низкой СКФ. Подагра и бессимптомная гиперурикемия – абсолютные противопоказания для гидрохлортиазида и хлорталидона.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон, эplerенон – имеют стероидную структуру, блокируют эффекты альдостерона. Оказывают положительные эффекты в лечении сердечной недостаточности. При СКФ менее 30 мл/мин не используются из-за риска гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) уменьшают адренергическое влияние на сердце, снижают секрецию ренина. Рекомендованы при наличии особых клинических ситуаций: стенокардия, перенесенный ОИМ, сердечная недостаточность, ФП, аневризма аорты, АГ у женщин детородного возраста. У физически активных пациентов при наличии в них метаболического синдрома, нарушенной толерантности к глюкозе рекомендованы БАБ с вазодилатирующим эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на инсулинорезистентность.

Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Повышают чувствительность тканей к инсулину. Показаны для ведения пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью. Нельзя использовать при синдроме слабости синусового узла, СА и АВ блокаде 2–3 степени, ЧСС менее 50 в минуту, ХСН 3–4 ФК.

Альфа-адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью назначают пациентам с диабетической нейропатией, пациентам старше 65 лет. Предпочтительным показанием для этого класса препаратов является наличие у пациента с АГ доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания для отдельных классов гипотензивных препаратов представлены в таблице 10.

Таблица 10

Общие противопоказания для классов гипотензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики	Подагра	Метаболический синдром. Нарушение толерантности к глюкозе

Продолжение таблицы 10

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
		Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
Бета-блокаторы	Бронхиальная астма	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе
	Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени	Спортсмены и физически активные пациенты
	Брадикардия (ЧСС < 60 ударов в минуту)	
Дигидропиридиновые АК		Тахиаритмии
		Сердечная недостаточность (ХСН с низкой ФВ ЛЖ, II–III ФК)
		Исходная тяжелая отечность нижних конечностей
Недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II–III степени	Запоры
	Тяжелая дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40 %)	
ИАПФ	Беременность	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции
	Ангионевротический отек в анамнезе	
	Гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л)	
	2-сторонний стеноз почечных артерий	
БРА	Беременность	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции
	Гиперкалиемия (калий > 5,5 ммоль/л)	
	2-сторонний стеноз почечных артерий	

2.1. Бета-адреноблокаторы

Эффект нейрогуморальных регуляторов (catecholaminов) осуществляется через адренергические рецепторы, которые расположены в клеточной мембране различных органов и тканей.

Назначение БАБ позволяет обратимо блокировать бета-адренергические рецепторы. Это приводит:

- к уменьшению активности аденилатциклазы, снижает концентрацию внутриклеточного кальция, гладкомышечные клетки становятся менее возбудимыми,
- блокада бета-рецепторов юкстагломеруллярного аппарата почки на 60 % снижает продукцию ренина.

Действие БАБ осуществляется путем:

- блокирования β -адренорецепторов сердца;
- снижения влияния симпатической нервной системы;
- уменьшения потребления кислорода миокардом;
- снижения ЧСС, уменьшения сократительной способности миокарда;
- увеличения объема ЛЖ и КДД ЛЖ, уменьшения сердечного выброса;
- снижения АД.

Классификация.

Существует два типа β -рецепторов: β_1 , β_2 .

Распределение β -адренорецепторов в различных органах и тканях и эффекты их стимуляции представлены в таблице 11.

Таблица 11

Распределение β -адренорецепторов в различных органах и тканях и эффекты их стимуляции

Ткань	Преобладающий тип β -адренорецепторов	Эффект симпатической стимуляции
Миокард	$\beta_1/\beta_2 = 4/1$	Положительный инотропный, хронотропный, дромотропный и батмографический эффект
Коронарные сосуды	β_1	Спазм
Периферические сосуды	β_2	Релаксация

Продолжение таблицы 11

Ткань	Преобладающий тип β -адренорецепторов	Эффект симпатической стимуляции
Почки	$\beta_1 > \beta_2$	Высвобождение ренина
Печень	β_1	Глюконеогенез
Гладкие мышцы бронхов	β_2	Релаксация
Скелетные мышцы	β_2	Тремор, гликогенолиз
Поджелудочная железа	β_2	Секреция инсулина, секреция глюкагона

Блокада β_1 -рецепторов лежит в основе благоприятного влияния БАБ на ССС.

Классификация по селективности действия:

Селективные – действие на β_1 -рецепторы (метопролол, атенолол, бисопролол, небивалол) (1. Smith C., Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1- and beta2-adrenergic receptors. Cardiovasc Drugs Ther. 1999;13:123–6. 2. Cruickshank J.M. Essential Hypertension. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA; 2013, Fig. 8–28). Степень селективности представлена на рисунке 5.

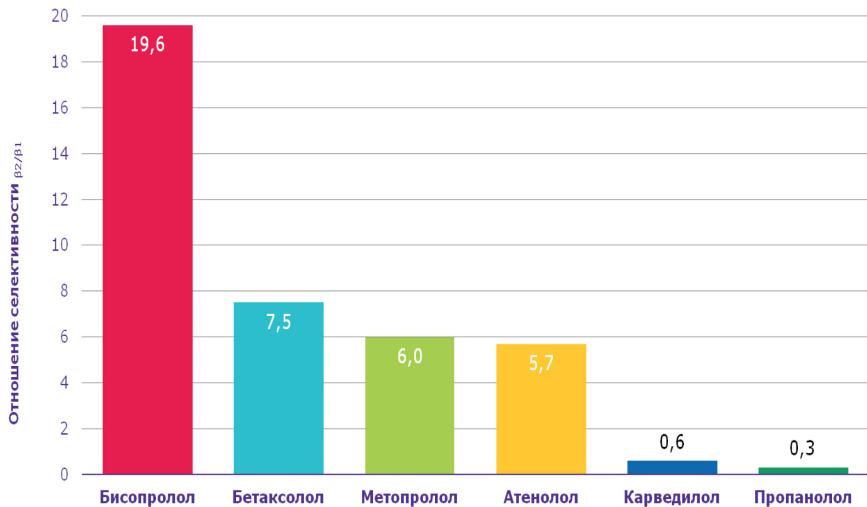


Рис. 5. Отношение селективности к β_1 -адренорецепторам

Неселективные – действие на $\beta 1$ - и $\beta 2$ -рецепторы (пропранолол, тимолол).

По наличию внутренней симпатомиметической активности (ВСА), возможности оказывать стимулирующее влияние на СНС:

С ВСА – пиндолол, ацебуталол.

Без ВСА – пропранолол, надолол, метопролол, бисопролол – намного эффективнее.

Обладающие дополнительными свойствами:

Блокада альфа-1-адренорецепторов, $\beta 1$ – карведилол.

С прямым вызодилятирующим эффектом – активация системы моноксида азота эндотелиального происхождения – небивалол.

На основании растворимости в жирах и воде β -адреноблокаторы разделяют на три группы:

1. Липофильные (бетаксолол, метопролол, пропранолол).

Липофильность обеспечивает быстрое и высокое (более 90 %) всасывание их в ЖКТ, метаболизирование в печени более 80 %. Основной путь элиминации липофильных β -адреноблокаторов следует учитывать при их назначении больным с нарушенной функцией печени. Например, разовые дозы или кратность приема липофильных β -адреноблокаторов необходимо уменьшать у пожилых больных, больных с циррозом печени или ХСН, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени (например, с циметидином или хлорпромазином). У лиц пожилого возраста следует иметь в виду неблагоприятные эффекты липофильных β -адреноблокаторов на центральную нервную систему в связи с проникновением через гемато-энцефалический барьер (сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации, психическая депрессия).

2. Гидрофильные (атенолол, надолол, сotalол и др.).

Не полностью (30–70 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени (0–20 %) метаболизируются в печени. Как правило, гидрофильные β -адреноблокаторы экскретируются почками с мочой в неизменном виде (40–70 %), либо в виде метаболитов. При дозировании гидрофильных β -адреноблокаторов следует принимать во внимание функцию почек. У больных со склонностью к гипертензии и/или сердечно-сосудистым заболеванием следует назначать гидрофильные β -адреноблокаторы.

ростью клубочковой фильтрации менее 30–50 мл/мин суточную дозу гидрофильных препаратов необходимо уменьшить. С другой стороны, фармакокинетика гидрофильных β -адреноблокаторов (в отличие от липофильных препаратов) не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с барбитуратами, фенитоином и рифампицином.

3. Амфи菲尔ные (бисопролол, небиволол, ацебутолол).

Имеют два основных пути элиминации из организма – печеночный метаболизм и почечная экскреция. Сбалансированный клиренс этих препаратов обуславливает их большую безопасность у больных ГБ с сопутствующими нарушениями функции печени и почек и низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами (циметидином, хлорпромазином, барбитуратами, фенитоином, рифампицином и др.).

Благодаря этим свойствам ацебутолола, бисопролола и целипролола применение их является более предпочтительным у пожилых больных, у которых часто имеются скрытые нарушения функции печени и почек и которые нередко принимают разнообразные лекарственные препараты.

По-видимому, именно липофильные β -адреноблокаторы обладают кардиопротективным действием.

Для длительной терапии ГБ следует по возможности использовать липофильные β -адреноблокаторы без ВСА (бисопролол, бетаксолол, метопролол, небиволол), ограничивая использование препаратов с ВСА и гидрофильных препаратов.

Сравнительная характеристика некоторых β -адреноблокаторов представлена в таблице 12.

Таблица 12

Сравнительная характеристика некоторых β -адреноблокаторов

Международное / Патентованное название	Суточ. дозы (мг) / кратность приема	β_1 -селективность	ВСА	Альфа-блокир. свойства	Жирорастворимость	Стимуляция NO в эндотелии сосудов
Атенолол (Тенормин)	25–100 (1–2)	++	–	–	–	–
Ацебутолол (Сектраль)	200–800 (1)	+	+	–	++	–

Продолжение таблицы 12

Международное / Патентованное название	Суточные дозы (мг) / кратность приема	b_1 -селективность	ВСА	Альфа-блокир. свойства	Жирорастори-мость	Стимуляция NO в эндотелии сосудов
Бетаксолол (Керлон, Локрен)	5–20 (1)	++	0	–	–	–
Бисопролол (Конкор)	5–20 (1)	++	0	–	++	–
Карведилол (Дилатренд, Кредекс)	6,25–50 (2)	–	0	+	++	–
Лабетолол (Албетол, Нормодин)	200–800 (2)	–	+	+	+++	–
Метопролол (Беталок, Корвитол 50, Корвитол 100)	50–200 (2)	++	–	–	+++	–
Надолол (Коргард)	40–160 (1–2)	–	–	–	–	–
Небиволол (Небилет)	2,5–5 (1)	+++	–	+	+	++
Пиндолол (Вискен)	5–40 (2)	–	+++	–	++	–
Пропранолол (Обзидан, Индерал)	40–160 (2–3)	–	–	–	+++	–
Соталол (Соталекс)	80–160 (2)	–	–	–	–	–

Побочные эффекты:

Нарушение углеводного, липидного обмена.

Снижение образование активных тканевых тиреоидных гормонов (T4).

Нарушение потенции.

Периферический вазоспазм.

Нарушение бронхиальной проходимости.

Ухудшение периферического кровоснабжения головного мозга, почек, плаценты.

Замедление проведения в СА, АВ узлах с развитием блокады.

Противопоказания к назначению β -блокаторов

Абсолютные:

Кардиогенный шок.

САД менее 100 мм рт. ст.

Синусовая брадикардия – ЧСС в покое менее 50 в минуту.

Высокая степень АВ и СА блокады (II и выше).

СССУ.

Бронхиальная астма в стадии обострения.

Относительные:

АВ блокада 1-й степени (интервал PQ более 0,24 с).

Хронический обструктивный бронхит в стадии обострения.

Выраженная патология периферических артерий.

Общий принцип назначения – дозирование с постепенным увеличением дозы до устранения симптомов или достижения целевой ЧСС.

Контроль ЧСС не меньше 44–46 в минуту вочные часы в покое, днем 50–60 в минуту.

Бета-адреноблокаторы показаны на любом этапе при наличии специфических показаний (СН, стенокардия, ИМ в анамнезе, ФП, аневризма аорты, тахиаритмии, (молодые женщины – беременные или планирующие беременность – IC класс доказательной базы).

2.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Активация синтеза АТ II ведет к росту синтеза эндотелина, альдостерона, вазопрессина, что ведет к задержке жидкости, увеличению ОЦК, росту нагрузки на миокард, повышенной выработке коллагена не только в сердце, но и вокруг кровеносных сосудов, в кишке, головном мозге. Итог – ремоделирование миокарда, сосудистой стенки.

Активный АТ II реализует свои эффекты через связывание с рецепторами AT 1, AT 2, AT 3, AT 4 типов. Наиболее изучены эффекты, связанные с активацией рецепторов AT 1, 2 типов (табл. 13).

Таблица 13

Эффекты связывания ангиотензина с рецепторами

Активация рецепторов ангиотензина АТ 1 типа	Активация рецепторов ангиотензина АТ 2 типа
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Синтез альдостерона	Натрийуретическое действие
Задержка натрия	Высвобождение оксида азота

Продолжение таблицы 13

Активация рецепторов ангиотензина АТ 1 типа	Активация рецепторов ангиотензина АТ 2 типа
Снижение почечного кровотока	Высвобождение простатаклина
Пролиферация гладкомышечных клеток	Антипролиферативное действие
Гипертрофия сердечной мышцы	Стимуляция апоптоза
Высвобождение норадреналина, вазопрессина	Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей

На рисунке 6 представлена схема активизации ангиотензина II.

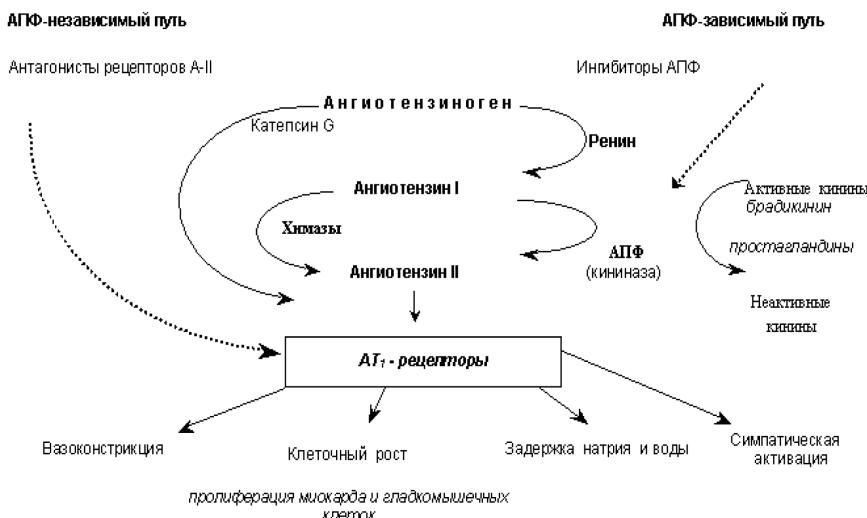


Рис. 6. Схема активизации ангиотензина II

Механизм действия ИАПФ

1. Действие ИАПФ связано с ингибированием конвертирующего энзима (АПФ) – пептидил дипептидазы, которая превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Итог – ингибирование действия ренин-ангиотензиновой системы. Однако, это не приводит к полной блокаде синтеза ангиотензина II, так как существуют альтернативные пути синтеза при участии химаз, тканевого активатора плазминогена, катепсина и др. Этим объясняется «эффект ускользания» действия ИАПФ.

2. Назначение ИАПФ приводит к усилению эффектов калликреин-кининовой системы. Это объясняется тем, что АПФ инактивирует брадикинин, сильный вазодилататор, который работает через стимуляцию выброса простациклина, следовательно ИАПФ повышает уровень брадикинина.

Эффекты, достигаемые при назначении ИАПФ

I. Гемодинамический (кардиопротекция, ангиопротекция)

1. Снижение общего периферического сопротивления.
2. Уменьшение наполнения левого желудочка.
3. Сохранение МОК кровообращения.
4. Минимальное влияние на ЧСС.
5. Уменьшение эндотелиальной дисфункции.

II. Гипотензивный

1. Снижение уровня ангиотензина II и альдостерона.
2. Снижение уровня адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме в результате блокирования ангиотензина II, стимулирующего секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников.
3. Увеличение уровня кининов, простациклина и оксида азота.

III. Антипролиферативный

Один из основных эффектов ИАПФ – регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Отношение регрессии гипертрофии миокарда к снижению АД максимальное по сравнению с другими группами гипотензивных препаратов – 2,3 г/мм рт. ст.

IV. Ренопротективный

АТ рецепторы 1 типа локализуются на уровне эfferентных артериол. ИАПФ, блокируя синтез АТ II, снижают вероятность соединения с рецепторами 1 типа – вызывают вазодилатацию преимущественно эфферентный артериол почек. Снижение вероятности соединения с АТ рецепторами 2 типа не приводит с расширению афферентных артериол. Внутриклубочковое давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмоток, но снижается фильтрационная фракция.

Исходя из этого, при СКФ менее 30 мл/мин доза ИАПФ уменьшается в 2 раза от средней терапевтической. А СКФ менее 15 мл/мин является противопоказанием для ИАПФ.

Строение нефронов (рис. 7):

- 1 – Вносящая (афферентная) артериола.
- 2 – Выносящая (эфферентная) артериола.
- 3 – Сосудистый клубочек.
- 4, 5 – Капсула клубочка.
- 6, 7, 8, 9 – Петля Генли.
- 10 – Собирательная трубочка.

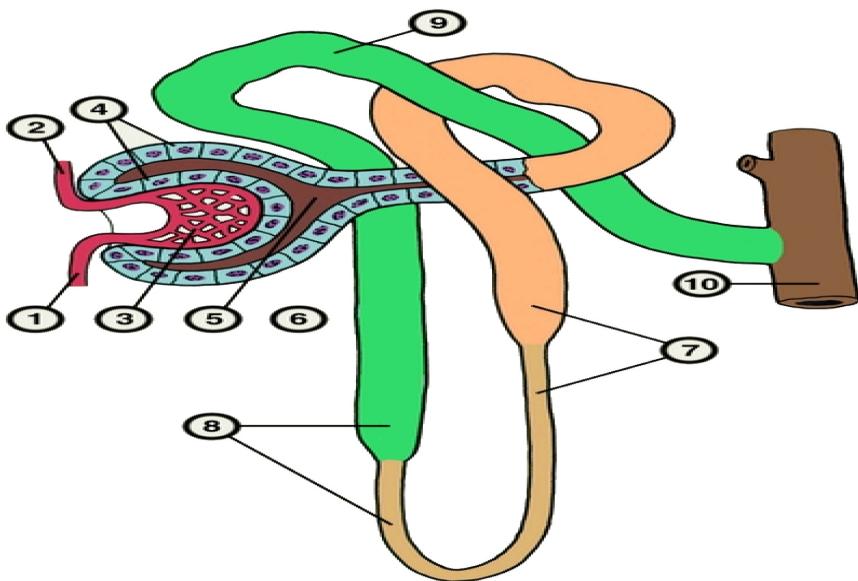


Рис. 7. Схема строения нефронов

Блокаторы РАС и antagonists кальция способны расширять артериальные сосуды. Однако имеются различия в воздействии на сосуды нефронов. Разница влияния antagonists кальция и блокаторов РАС представлена на рисунке 8.

Антагонисты кальция расширяют вносящую артериолу, приводя к

повышению внутриклубочкового давления, что ведет к гибели клубочка.

ИАПФ вызывают вазодилатацию преимущественно эfferентной артериолы почки, внутриклубочковое давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмокоток, но снижается фильтрационная фракция.

Сартаны (ингибиторы АТ рецепторов 1-го типа) расширяют пропорционально вносящую (за счет отсутствия блока АТ рецепторов 2-го типа) и выносящую артериолы (за счет блока АТ рецепторов 1-го типа). Внутриклубочковое давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмокоток, но фильтрационная фракция не снижается так сильно, как у НАПД.

Для достижения нефропротективного действия рекомендуется комбинированная терапия ингибиторами РАС и антагонистами кальция (рис. 8).

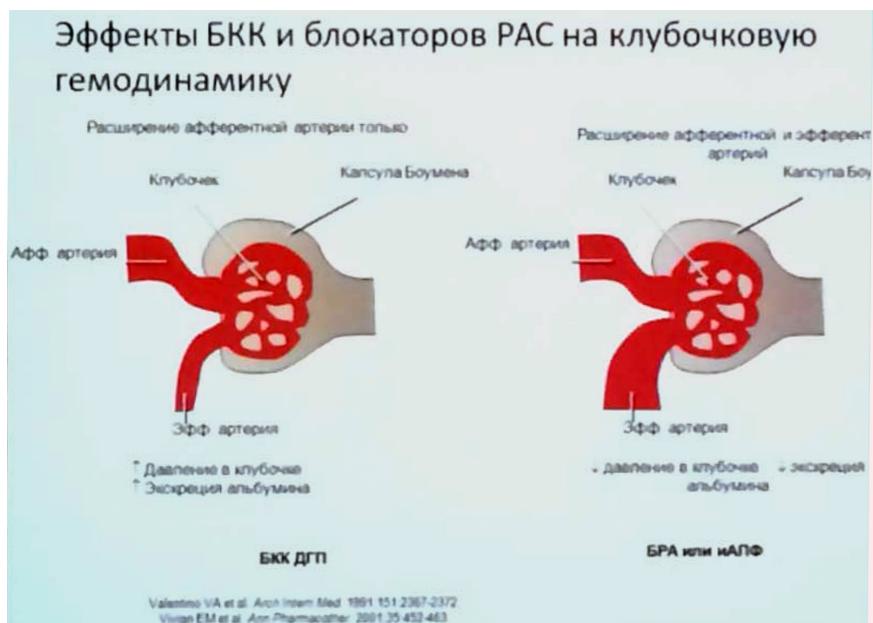


Рис. 8. Влияние блокаторов РАС и антагонистов кальция на кровоток нефронса

V. Антифибринолитические

Ангиотензин II стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и агрегацию тромбоцитов. Брадикинин стимулирует активатор тканевого плазминогена. ИАПФ снижают продукцию АТ II и повышают уровень брадикинина. Результат – антифибринолитический эффект.

VI. Гиполипидемические

Ряд исследований и клиническая практика показывают замедление развития атеросклероза при назначении ИАПФ. Блокируя ангиотензин II и повышая уровень брадикинина и оксида азота, которые улучшают эндотелиальную функцию, ИАПФ препятствуют прогрессированию процесса атерогенеза.

VII. Гипогликемические

ИАПФ положительно влияют на метаболизм углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня кининов в крови. Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина.

VIII. Антиаритмические

Нарушения ритма, чаще фибрилляция предсердий, имеют в своей основе структурно-электрофизиологические изменения, возникающие в результате ремоделирования миокарда, и являющиеся пусковым механизмом для манифестации нарушений ритма.

Назначение ИАПФ ведет к:

- уменьшению образования АТ II,
- снижению активности РААС,
- снижению общего периферического сопротивления,
- уменьшению постнагрузки,
- уменьшению размеров ЛЖ,
- снижению потребности миокарда в кислороде.

Классификация ИАПФ.

- По химической структуре – по содержанию сульфгидрильной, карбоксильной, фосфинильной группы.
- По времени полувыведения.
- По способу элиминации (путь выведения).
- По фармакокинетическому принципу: активные препараты, пролекарства – из них в печени образуются активные метаболиты, дающие лечебный эффект.
- По липофильности (растворению в жирах).

Фармакологические характеристики представлены в таблицах 14, 15.

Таблица 14

Представители, характеристика препаратов класса ИАПФ

Препарат	Доза таблетки	Начальная доза, кратность	Почечная элиминация	Пролекарство
Препараты, содержащие сульфгидрильную группу				
Каптоприл (капотен)	25 мг	6,25 мг – 3 р/с	95 %	–
Зофеноприл (зокардис)	7,5 мг 30 мг	7,5 мг – 2 р/с	69 %	+
Препараты, содержащие карбоксильную группу				
Периндоприл (престариум)	5 мг 10 мг	2,5 мг – 1 р/с	70 %	+
Эналаприл (энап)	5 мг 10 мг 20 мг	2,5 мг – 2 р/с	90 %	+
Лизиноприл (диратон)	5 мг 10 мг 20 мг	2,5 мг – 1 р/с	90 %	–
Рамиприл (амприлан)	1,25 мг 2,5 мг 5 мг 10 мг	1,25 – 1 р/с	60 %	+
Моэксиприл (моэкс)	20 мг 40 мг	10 мг – 2 р/с	40 %	+
Трандолприл	1 мг	0,5 мг – 1 р/с	33 %	+
Препараты, содержащие фосфинильную группу				
Фозиноприл (моноприл)	10 мг 20 мг	5 мг – 1 р/с	50 %	+

Таблица 15

Фармакокинетические особенности ИАПФ

Препарат	Липофильность	Биодоступность натощак/после еды	Максимальная концентрация/время полувыведения	Связь с белками плазмы крови
Препараты, содержащие сульфогидрильную группу				
Каптоприл (капотен)	+	75 / 35 %	1 ч / 3 ч	25–30 %
Зофеноприл (зокардис)	++	65 / 65 %	1,5 ч / 5,5 ч	88 %
Препараты, содержащие карбоксильную группу				
Периндоприл (престариум)	++	65 / 65 %	3 ч / 10–24 ч	20 %
Эналаприл (энап)	+	60 / 60 %	4 ч / 11 ч	50 %
Лизиноприл (диратон)	0	25 / 25 %	6 ч / 12 ч	5 %
Рамиприл (амприлан)	++	60 / 60 %	2 ч / 24 ч	75 %
Моэксиприл (моэкс)	+	45 / 45 %	1,5 ч / 7 ч	50 %
Трандолаприл	++	10 / 10 %	4–10 ч / 16–24 ч	94 %
Препараты, содержащие фосфинильную группу				
Фозиноприл (моноприл)	+++	36 / 36 %	3 ч / 11,5 ч	95 %

Какой ИАПФ выбрать?

- С точки зрения тканевых эффектов наиболее благоприятны липофильные, с высокой тропностью к тканевому АПФ препараты. Пролиферация гладкомышечных клеток КМЦ приводит к ремоделированию миокарда, изменению структуры и архитектоники полостей сердца, что приводит к прогрессированию ХСН, проаритмогенному эффекту. Чем выше липофильность и больше тропность ИАПФ к КМЦ, тем выше ожидаемые кардиопротективные эффекты.

- В ситуации совместного назначения ИАПФ и нитратов имеет значение наличие сульфогидрильных групп (SH-группы) в структуре препарата, так как донация SH-группы способна снизить проявления резистентности к нитратам и повысить их эффективность.

- В ургентных ситуациях имеет значение скорость наступления гипотензивного эффекта, что напрямую зависит от активности препарата.

Дозы и кратность назначения ИАПФ представлены в таблице 16.

Таблица 16

Доза и кратность назначения ИАПФ

Препарат	Начальная доза/ Кратность приема	Диапазон суточной дозы (мг)
Каптоприл	12,5 мг / 3 раза	25–100
Эналаприл	2,5 мг / 2 раза	5–40
Зофеноприл	15–30 мг 1–2 раза	15–60
Рамиприл	1,25 мг / 1 раз	1,25–10
Периндоприл	1 мг / 1 раз	1–8
Беназеприл	2,5 мг / 1 раз	10–40
Моэксиприл	3,75 мг / 1 раз	7,5–15
Трандолаприл	0,5 мг / 1 раз	1–4
Фозиноприл	5 мг / 1 раз	10–20
Лизиноприл	5 мг / 1–2 раза	5–40
Цилазаприл	1 мг / 1 раз	2,5–5

Побочные эффекты:

1. Сухой кашель (за счет повышения концентрации брадикинина, который должен разрушаться АПФ, но из-за его блока не разрушается) до 48 %.
2. Ортостатическая гипотензия (из-за увеличения вы свобождения вазодилитирующих простагландинов E, I, и оксида азота) у пациентов с высокой активностью РААС у 10–15 %.
3. Прогрессирование почечной недостаточности из-за ухудшения клубочковой фильтрации.
4. Ангионевротический отек Квинке – 0,1–0,5 % случаев.
5. Тератогенный эффект.

Показания:

1. АГ.
2. Купирование гипертонического криза.
3. Хроническая сердечная недостаточность.
4. Систолическая, диастолическая дисфункция ЛЖ.

5. ИБС (уменьшение инфарктной зоны, дилатация коронарных сосудов, снижение риска развития повторных ОИМ).

6. Диабетическая ангиопатия, нефропатия.

Противопоказания к назначению ИАПФ:

- непереносимость;
- беременность;
- лактация;
- 2-сторонний стеноз почечных артерий;
- тяжелая почечная недостаточность;
- выраженная гипер-К-емия более 5,5 мкмоль/л;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- значимый стеноз аортального отверстия, митрального отверстия;
- констриктивный перикардит;
- трансплантация внутренних органов.

2.3. Антагонисты рецепторов ангиотензина AT I типа (АРА, сартаны)

Механизм действия – блокада рецепторов АТ I типа. Не блокируют разрушение брадикинина, что улучшает их переносимость (отсутствие кашля, гипотонии первой дозы) (рис. 9).

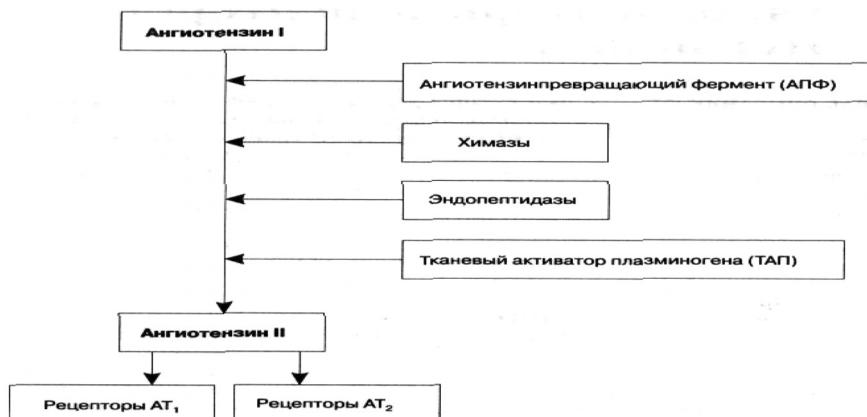


Рис. 9. Механизм действия сартанов

Классификация сартанов

1. По фармакологической активности.

Сартаны могут быть: активным лекарством и пролекарством (табл. 17). Пролекарствам необходимо первичное прохождение через печень для активизации метаболитов.

Таблица 17

Характеристика лекарственных средств по активности

Лекарственное средство	Фармакологическая активность
Валсартан	Лекарство
Ирбесартан	Лекарство
Кандесартан	Пролекарство
Лозартан	Пролекарство
Олмесартан	Пролекарство
Телмисартан	Лекарство
Эпросартан	Лекарство
Азилсартан	Пролекарство

2. По характеру взаимодействия с рецепторами АТ II различают конкурентные и неконкурентные (непреодолимые) (табл. 18) – с этим связано более мощное и длительное действие.

Таблица 18

Характер связи препаратов с рецепторами АТ I типа

Лекарственное средство	Характер связи с рецептором
Валсартан	Неконкурентная
Ирбесартан	Неконкурентная
Кандесартан	Неконкурентная
Лозартан	Неконкурентная
Телмисартан	Неконкурентная
Эпросартан	Конкурентная
Азилсартан	Конкурентная
Олмесартан	Конкурентная

3. Фармакологически АРА различаются по чувствительности (селективности) к АТ 1-рецепторам. Чем выше индекс чувствительности, тем селективнее воздействие (табл. 19).

Таблица 19

Препарат	Индекс чувствительности (селективности) к АТ 1-рецепторам
Азилсартан	39 000
Лозартан	1 000
Валсартан	20 000
Ирбесартан	8 500
Кандесартан	10 000
Телмисартан	3 000
Олмесартан	12 500

4. БРА различаются по афинности (мощности связывания с рецептором). Чем выше индекс афинности, тем длительнее связь с рецептором и сохранение эффекта (табл. 20).

Таблица 20

Препарат	Мощность связи с АТ 1-рецептором (индекс)
Валсартан	24
Ирбесартан	1,2
Кандесартан	0,7–7,4
Лозартан	3,7–19
Олмесартан	475
Телмисартан	1,2
Эпросартан	1,5
Азилсартан	600

5. Блокаторы рецепторов АТ 1 отличаются от ИАПФ путями элиминации (табл. 21).

Таблица 21

Препарат	Печеночная экскреция, %	Почекная экскреция, %
Валсартан	70	30
Олмесартан	60	40
Ирбесартан	80	20
Кандесартан	68	33
Лозартан	65	35
Телмисартан	98	1
Эпросартан	70	30
Азилсартан	55	45

Сартаны в большей степени элиминируются через печень. При билиарной обструкции противопоказан телмисартан (95% печеночная экскреция).

6. Классификация сартанов по липофильности.

Степень тканевого распределения зависит от липофильности препаратов и определяет органопротекцию (табл. 22).

Таблица 22

Препарат	Показатель
Ирбесартан	Липофильный
Олмесартан	Липофильный
Телмисартан	Липофильный
Эпросартан	Липофильный
Азилсартан	Липофильный
Валсартан	Гидрофильный
Лозартан	Гидрофильный
Кандесартан	Гидрофильный

7. Дозы и кратность приема сартанов представлены в таблице 23.

Таблица 23

Дозы и кратность приема сартанов

Лекарственное средство	Доза (мг)	Кратность приема
Олмесартан (Кардосал)	10, 20, 40	1
Валсартан (Диован, Нортиван, Вальсокор)	80, 160, 320	1–2
Ирбесартан (Апроверель)	150, 300	1
Кандесартан (Атаканд)	8, 16, 32	1
Лозартан (Козаар, Лориста, Лозап)	25, 50, 100	1–2
Телмисартан (Микардис, Телзап, Телсартан)	40, 80	1
Эпросартан (Теветен)	400, 800	1–2
Азилсартан (Эдарби)	40, 80	1

Эффекты сартанов:

1. Селективно блокируют биологические эффекты АТ II только в отношении рецепторов АТ 1 типа, что ведет к устраниению опосредованных негативных влияний. Сохраняют возможность связывания с рецепторами АТ 2 типа, что стимулирует естественные защитные механизмы (табл. 24).

Таблица 24

Эффекты сартанов, связанные с влиянием на АТ рецепторы

Активация рецепторов ангиотензина АТ 1 типа	Активация рецепторов ангиотензина АТ 2 типа
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Синтез альдостерона	Натрийуретическое действие
Задержка натрия	Высвобождение оксида азота
Снижение почечного кровотока	Высвобождение простатицилина
Пролиферация гладкомышечных клеток	Антитромбоцитарное действие
Гипертрофия сердечной мышцы	Стимуляция апоптоза
Высвобождение норадреналина, вазопрессина	Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей

2. Ангиопротективный.

По типу обратной связи возрастает стимуляция рецепторов АТ 2 типа, выраженный вазодилатирующий и антитромбоцитарный эффект.

3. Гипотензивный.

Блокада рецепторов АТ 1 типа, вазодилатация, снижение синтеза альдостерона, натрийурез.

4. Нефропротективный.

Сартаны (ингибиторы АТ рецепторов 1 типа) расширяют пропорционально вносящую (за счет отсутствия блока АТ рецепторов 2 типа) и выносящую артериолы (за счет блока АТ рецепторов 1 типа). Внутриклубочковое давление снижается, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазмокапиллярный перфузия, но фильтрационная фракция не снижается.

5. Антисклеротический.

Активируют PPAR – гамма рецепторы (нуклеарные), которые опосредуют уменьшение инсулинерезистентности, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен.

6. Кардиопротективный.

- Снижение общего периферического сопротивления.
- Уменьшение наполнения левого желудочка.
- Сохранение МОК кровообращения.
- Минимальное влияние на ЧСС.
- Уменьшение эндотелиальной дисфункции.
- Регресс гипертрофии левого желудочка.

7. Антифибринолитический.

Ангиотензин II стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и агрегацию тромбоцитов. Блок РАС инактивирует эти процессы.

8. Антиаритмический.

Нарушения ритма, чаще фибрилляция предсердий, имеют в своей основе структурно-электрофизиологические изменения, возникающие в результате ремоделирования миокарда и являющиеся пусковым механизмом для манифестации нарушений ритма.

Назначение сартанов:

- снижает активность РААС,
- снижает общее периферическое сопротивление,

- уменьшает постнагрузку,
- уменьшает размеры ЛЖ,
- снижает потребность миокарда в кислороде.

Побочные эффекты:

1. Сухой кашель при использовании АПФ встречается у 48 % пациентов, при использовании сартанов у 0,8 %.
2. Ортостатическая гипотензия (из-за увеличения высвобождения вазодилитирующих простагландинов Е, I, и оксида азота) при назначении ИАПФ – у 10–15 %, при назначении сартанов – менее 1 %.
3. Прогрессирование почечной недостаточности возможно из-за снижения внутриклубочкового давления у пациентов с уже сниженной СКФ.
4. Гиперкалиемия менее 1,5 %.
5. Ангионевротический отек Квинке – 0,1 % случаев.
6. Тератогенный эффект.
7. Влияние на уровень мочевой кислоты у разных представителей класса сартанов разное (рис. 10). При использовании лозартана повышение уровня мочевой кислоты не наблюдалось.



Рис. 10. Динамика уровня мочевой кислоты при использовании различных сартанов

Показания к применению сартанов:

- АГ;
- ХСН;
- Перенесенный ОИМ;
- Диабетическая нефропатия;

- Протеинурия;
- ГЛЖ;
- Пароксизмы ФП;
- Метаболический синдром;
- Кашель на ИАПФ.

Доказательная база применения сартанов представлена на рисунке 11.

Основные исследования сартанов с жёсткими конечными точками					
	Лечение ХСН	оим	Нефропротекция	Пациенты высокого риска/осложнённая АГ	АГ
Лозартан	HEAAL ELITE-II	OPTIMAAL	RENAAL		LIFE
Валсартан	Val-HeFT JIKEI HEART Study	VALIANT	MARVAL		VALUE
Кандесартан	CHARM			CASE-I	SCOPE
Ирбесартан	I-PRESERVE		IRMA-2 IDNT		
Олмесартан				ROADMAP	
Телмисартан				ONTARGET TRANSCEND PReFESS	
Эпросартан				MOSES	

Рис. 11. Исследования, определившие показания для назначения сартанов

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- гипотония;
- гиперкалиемия;
- стеноз почечных артерий;
- беременность, кормление грудью;
- детский возраст.

2.4. Антагонисты кальция

Механизм действия антагонистов кальция: связан с торможением входа ионов кальция внутрь клеток через потенциал-зависимые медленные кальциевые каналы L-типа.

Их локализация – на поверхности цитоплазматической мембранны кардиомиоцитов, клеток синусового и атриовентрикулярного узлов, клеток гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры.

Классификация антагонистов кальция на основе химической структуры:

1. Фенилалкиламины (верапамил, галлопамил).
2. Бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем).
3. Дигидропиридины (нифедипин, исрадипин, никардипин, нимодипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин).
4. Дифенилпiperазины (циннаризин, флунаризин).
5. Диариламинопропиламины (бепридил).

Классификация антагонистов кальция по поколениям представлена в таблице 25.

Таблица 25

Антагонисты кальция по поколениям

Группа (специфичность действия)	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		2a	2b	
Дигидропири- дины (артерии > сердце)	Нифедипин	Нифедипин SR/ GITS Никардипин ER Фелодипин ER Исадипин SRO Нисолдипин ER	Исадипин Нисолдипин Нитрендипин Фелодипин Никардипин Манидипин Нилвадипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиазепи- ны (артерии = сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкила- мины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	

Главные отличия антагонистов кальция второго поколения от первого: большая продолжительность действия, более высокая тканевая специфичность, меньше нежелательных эффектов.

С практической точки зрения (в зависимости от влияния на тонус симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений), антагонисты кальция делят на две подгруппы:

- рефлекторно увеличивающие частоту сердечных сокращений (производные дигидропиридинина);
- рефлекторно уменьшающие частоту сердечных сокращений (верапамил и дилтиазем) – по действию во многом сходны с бета-адреноблокаторами.

Исходя из селективности воздействия для лечения АГ используют те антагонисты кальция, которые влияют на тонус сосудов, то есть обладают эффектом вазодилатации – дигидропиридиновые антагонисты кальция. Недигидропиридиновые используют как антиаритмические средства (табл. 26).

Таблица 26
Селективность действия антагонистов кальция

ЛС	Миокард	Сосуды	Проводящая система	Скелетные мышцы
Верапамил	+	+	+	–
Дилтиазем	+	+	+	–
Нифедипин	+	++	+	–
Амлодипин	+	+++	–	–
Фелодипин	+	++++	–	–
Исрадипин	+	+++	–	–

По длительности антигипертензивного действия антагонисты кальция можно разделить на следующие группы:

- короткого действия (до 6–8 часов) – кратность приема 3–4 раза в сутки (верапамил, дилтиазем, нифедипин и другие);
- средней продолжительности действия (8–12 ч) – принимаются 2 раза в сутки (исрадипин, фелодипин и другие);
- длительного действия (до 24 ч) – эффективны при приеме 1 раз в сутки (нитрендипин и ретардные формы верапамила, дилтиазема, исрадипина, нифедипина и фелодипина);
- сверхдлительного действия – их антигипертензивный эффект продолжается более 24–36 часов (амлодипин).

Дозы препаратов и кратность представлены в таблице 27.

Таблица 27

БКК, применяемые для лечения АГ

Препарат	Доза	Кратность
Амлодипин (Норваск, Нормодипин, Тенокс, Амлотов)	2,5–10 мг	1 раз
Лацедипин	2–6 мг	1 раз
Фелодипин	2,5–20 мг	1 раз
Исрадипин	5–10 мг	1 раз
Никардипин SR(замедленное высвобождение)	60–120 мг	2 раза
Нифедипин SR/GITS (замедленное модифицированное высвобождение – с использованием желудочно-кишечной терапевтической системы)	30–120 мг	1 раз

Основные эффекты:

1. Антиишемический эффект.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают отрицательным хронотропным эффектом, уменьшая механическое напряжение миокарда, снижая потребность миокарда в кислороде.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция благодаря антиспастическому эффекту увеличивают коронарный кровоток, снижают периферическое сопротивление, уменьшают посленагрузку. Этот эффект используется для лечения вазоспастической стенокардии или гемодинамической стенокардии на фоне гипертонической болезни.

2. Гипотензивный эффект.

Связан с периферической вазодилатацией.

3. Кардиопротективный эффект. Уменьшение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция улучшает диастолическую функцию миокарда (расслабление миокарда в диастолу), снижение посленагрузки, регресс гипертрофии миокарда.

4. Нефропротективный эффект – только в сочетании блокаторов РАС. Устранение вазоконстрикции вносящей артериолы, повышение почечного кровотока, увеличение нагрузки на нефрон. Вместе с блокаторами РАС, уменьшающими вазоконстрикцию выносящей артериолы.

5. Антиатерогенный эффект. Связан со следующими механизмами:

- снижение адгезии моноцитов,
- снижение пролиферации гладкомышечных клеток,
- снижение депонирования эфиров холестерина,
- снижение агрегации тромбоцитов,
- снижение высвобождения факторов роста,
- снижение перекисного окисления липидов,
- снижение синтеза коллагена.

6. Ангиопротективный эффект обусловлен антиатерогенным и вызодилятирующим эффектами, которые ведут к регрессу гипертрофии ГМК сосудов и преостанавливают ремоделированиесосудистой стенки артерии.

7. Отрицательный инотропный, отрицательный хронотропный, отрицательный багмотропный, отрицательный дромотропный **эффекты у недигидропиридиновых антагонистов кальция.**

Побочные эффекты.

1. Связанные с периферической вазодилатацией: головная боль, гиперемия кожных покровов, отеки голеней, артериальная гипотония – для дигидропиридиновых антагонистов кальция.

2. Эффекты связанные с нарушением проведения: брадикардия. АВ, СА блокады – для недигитроперидиновых.

Показания и противопоказания к назначению антагонистов кальция представлены в таблице 28.

Таблица 28

Группа	Показания	Противопоказания
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	АГ. Вазоспастическая стенокардия. Синдром Рейно. Стенокардия напряжения в сочетании с бета блокаторами	Артериальная гипотония. Выраженная сердечная недостаточность с тахикардией. Острый инфаркт миокарда. Нестабильная стенокардия. Аортальный и субаортальный стеноз

Группа	Показания	Противопоказания
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	Стенокардия напряжения. Вазоспастическая стенокардия. Нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда. Синдром Рейно. Наджелудочковая тахикардия. Мерцание предсердий. Гипертрофическая кардиомиопатия	Артериальная гипотония. Сердечная недостаточность с выраженным снижением сократительной функции миокарда (ФВ менее 45 %). Синдром слабости синусового узла. Выраженная брадикардия

2.5. Диуретики

Диуретики, или мочегонные средства, – группа лекарственных средств, которые применяются для регуляции объема или состава жидкости организма.

Действие:

- повышают экскрецию натрия и воды;
- подавляют механизмы активной реабсорбции натрия;
- изменяют экскрецию калия, кальция, магния, хлора, фосфатов, бикарбонатов.

Физиологические механизмы диуреза.

За 1 минуту через капилляры клубочков проходит 120–125 мл жидкости с образованием безбелкового ультрафильтрата плазмы крови.

По мере продвижения ультрафильтрата по канальцам почки 99 % жидкости реабсорбируется с образованием 1 мл мочи.

Зоны фильтрации:

1. Проксимальный каналец – зона высокопроницаема для воды, реабсорбция 65 % всего Na;

2. Восходящая часть петли нефрона (Генли) – реабсорбция 25 % Na, калия, хлора, зона непроницаема для воды;

3. Начальный отдел дистальных извитых канальцев – непроницаема для воды, активно пропускает ионы натрия, хлора – объем реабсорбции натрия – 5 %.

4. Конечная часть дистальных канальцев и система собирательных троубочек – место окончательной регуляции состава мочи. Реабсорбция натрия в обмен на калий и водород. Этот процесс регулируется

альдостероном. Реабсорбция воды в этой зоне регулируется антидиуретическим гормоном.

Классификация диуретиков:

Петлевые (фуросемид, торсемид, этаакриновая кислота) – на уровне восходящей части петли Генли. Ингибируют транспорт натрия, калия, хлора, повышают их экскрецию. Область применения – отечный синдром, вызванный задержкой натрия (ХСН, ХПН, ОПН, цирроз печени).

Фуросемид (лазикс) – блокирует сульфгидрильные группы ферментов отвечающих за окислительное фосфорилирование (процесс энергообразования), что подавляет активную реабсорбцию натрия, калия, хлора, магния. Снижение уровня магния уменьшает выработку паратгормона, что снижает реабсорбцию кальция. Оказывает контринсулярное действие, что приводит к гипергликемии. Увеличивает синтез простагландинов – улучшает почечный кровоток, не снижает клубочковую фильтрацию.

Фармакокинетика.

- Всасывается из кишечника (дети старше 1 года и взрослые) на 65 %.
 - 95 % соединяется с альбумином.
 - Элиминация препарата у новорожденных замедлена и повторное введение возможно через 24 часа ($T_{1/2}$ 19,9–26,8 часов), у взрослых – 0,5–0,85 часа.
 - При приеме внутрь у детей старше года и взрослых эффект наступает через 1 час, длительность действия – до 4–8 часов.
 - При в/в введении эффект через 3–5 минут.
 - Начало лечения с 1/4–1/2 суточной дозы, при отсутствии эффекта можно увеличить.

Торасемид – самый эффективный из петлевых диуретиков. Биоусвоимость в 2 раза выше, чем у фуросемида, достигает 80–90 % даже при ХПН. На 80 % метаболизируется в печени, поэтому почечная недостаточность не влияет на его свойства. Снижает ССС на 53 %, а общую на 41 %.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики на уровне начального отдела дистального извитого канальца ингибируют белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки, снижают реабсорбцию.

- Секретируются в просвет нефрона и тормозят активную реабсорбцию натрия и пассивную реабсорбцию хлоридов.

- Выраженное калийуретическое действие.

- Выраженная гиперкальциемия, что тормозит выработку паратгормона и нарушает реабсорбцию магния.

Фармакокинетика.

- Назначают внутрь утром натощак.

- Хорошо всасываются из ЖКТ.

- Биоусвояемость – до 80 %.

- Связь с белками крови – до 40–65 %.

- Выводятся почками в неизменном виде.

- Хорошо проникают в ткани.

- При ОПН – увеличивается период выведения и снижается эффективность.

- Скорость наступления эффекта у новорожденных через 3–4 часа, к концу первого месяца – через 2,5 часа, как у взрослых.

Нежелательные эффекты:

- Гипокалиемия (назначать с препаратами калия).

- Гиперкальциемия.

- Гиперлипидемия.

- Гипонатриемия.

- Гипомагниемия.

- Гиперурикемия.

- Гипергликемия.

- Снижение скорости клубочковой фильтрации.

Показания:

- ХСН.

- АГ (индапамид).

- Идиопатическая кальциурия (уролитиаз, оксалатные камни в мочевыводящих путях).

- Несахарный диабет.

- Эффективность оценивают по увеличению скорости клубочковой фильтрации на 30 мл/мин.

- Режим введения.

- Суточную дозу в два приема в первую половину дня.
- У детей средняя суточная доза 50–150 мг до ликвидации отеков, затем уменьшают на 1/2 для поддерживающей терапии.

2 поколения.

Первое – производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид) и фталимидина (хлорталидон).

Второе – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид) и квиназолинона (метолазон). Область применения (ХСН, ХПН, ГН, АГ).

Особое внимание среди этой группы выделяют **индапамиду** – значительный натрийурез и диуретическое действие при любой степени ХПН с минимальным влиянием на уровень калия и мочевой кислоты. Действует как артериальный вазодилататор. Не влияет на уровень глюкозы, липидов. Ретардная форма 1,5 мг в сутки действует до 24 часов.

Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид, диакарб) – на уровне эпителия проксимального отдела канальцев. Снижают реабсорбцию натрия и повышают выведение гидрокарбанатов (опасны метаболическим ацидозом).

Калийсберегающие диуретики действуют в конечной части дистальных канальцев и системе собирательных трубочек, снижают эксекцию калия почками. Слабый диуретический эффект.

Представлены:

1. Антагонисты (блокаторы) альдостероновых рецепторов (спиронолактон) влияют как на минералокортикоидные (ядерные) рецепторы, так и рецепторы прогестерона и андрогенов, что может сопровождаться развитием побочных эффектов – гиперкалиемии, генитомастии, импотенции, и может ограничивать его применение.

- Назначают внутрь после еды.
- Метabolизм в печени до активных метаболитов.
- Связь с белком 90 %.
- Выводится с мочой и желчью 50 на 50 в виде метаболитов.
- Период полувыведения – 10–35 часов.
- Прием в 2–4 порции. Первые 5 дней 25 мг – 3 раза в день, затем поддерживающая доза.

- Снижение частоты побочных эффектов достигается увеличением селективности блокаторов рецепторов альдостерона в отношении минералокортикоидных рецепторов.

2. Антагонисты (блокаторы) минералокортикоидных рецепторов. Первый селективный блокатор рецепторов альдостерона – эплеренон (9-а, 11-а эпоксидериват спиронолактона).

- Сродство к рецепторам прогестерона – менее 1 %, к андрогеновым рецепторам – менее 0,1 %.
- Эплеренон разрушается печенью. Почками выводится не более 5 % препарата.
- Период полувыведения – 4–6 часов.
- Концентрация может повышаться при совместном применении с эритромицином, верапамилом, при употребление с грейпфрутовым соком.
- Совместим с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином, варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами.
- Пиковая концентрация в крови достигается через 1,5 часа. На 50 % связывается с белками плазмы.
- Средняя доза 50 мг – 1–2 раза в сутки, максимальная – 200 мг / сутки.

Побочные эффекты:

- Геникомастия у мужчин, вагинальные кровотечения у женщин – менее 1 %.
- Нарастание уровня калия только при приеме высоких доз – более 200 мг/сутки.
- Может наблюдаться увеличение уровня ТГ, общего ХС, креатинина, печеночных трансаминаз.

Оsmотические диуретики – повышают осмотическое давление в плазме, что ведет к притоку жидкости из ткани в кровь и увеличивает ОЦК, подъем гидродинамического давления увеличивает скорость фильтрации клубочков с выведением натрия и снижения реабсорбции хлора:

- Маннит – чаще других из группы применяют в педиатрии;
- Мочевина;
- Сорбит;
- Глюкоза концентрированный раствор;
- Глицерин.

По скорости наступления эффекта:

1. Мочегонные экстренного действия – начало эффекта от нескольких минут до 1 часа. Продолжительность 2–8 часов, торасемида – до 24 часов:

- Фуросемид;
- Лазикс;
- Торасемид;
- Маннинит;
- Мочевина.

2. Мочегонные средней скорости действия – начало действия от 1–4 часов, длительность 9–24 часа:

- Гидрохлортиазид (гипотиазид);
- Индапамид (арифон) – эффект сохраняется до 1,5 дней;
- Клопамид (бринальдикс);
- Ацетазоламид (диакарб);
- Оксодолин (хлорталидон) – эффект сохраняется до 3-х дней;
- Триамтерен – эффект возникает через 20 минут.

3. Мочегонные медленного и длительного действия – начало эффекта через 2–5 дней, продолжительность от 5–7 дней:

- Спиронолактон (верошпирон, альдактон).

По силе действия:

- Мощные (фуросемид, этакриновая кислота, торасемид, сорбит, мочевина, бутетанид) – тормозят реабсорбцию натрия на 25 %.
- Средней силы действия (гидрохлортиазид, оксодолин (хлорталидон), индапамид) – тормозят реабсорбцию натрия на 5–10 %.
- Слабые (амилорид, ацетазоламид (диакарб), дихлорфенамид) – тормозят реабсорбцию натрия на 3 %.

По влиянию на параметры КЩР:

- Опасны в отношении метаболического **ацидоза** (ацетазоламид (диакарб), дихлорфенамид).
- Умеренный метаболический ацидоз при использовании больших доз (амилорид, триамтерен, спиронолактон).
- Опасны в отношении метаболического алкалоза в больших дозах длительно (все остальные).

Взаимодействие диуретиков:

- Диуретики выводящие калий + дигоксин (блок натрий–калий АТФ фазы) – аритмии вплоть до остановки сердца.
- Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен) + сердечные гликозиды – повышают концентрацию гликозидов в плазме – аритмии.
- Калийсберегающие диуретики с препаратами калия – гиперкалиемия – аритмии.
- Фенилбутазон, глюкокортикоиды, АКТГ, тироксин, адреналин, ТТГ, СТГ – усиливают гипергликемию на фоне лечения диуретиками.
- Аллопуринол на фоне лечения диуретиками (гиперурекемия) – снижает эффект – дозу увеличивают либо назначают спиронолактон.
- Цефалоспорины (цефалексин, цефалотин) + диуретики петлевые – усиление нефротоксического эффекта а/б из-за увеличения их концентрации в почке (увеличение периода полувыведения).
- Аминокликозиды + петлевые диуретики – нефоротоксический эффект, ототоксический эффект.
- НПВП + петлевые и тиазидные диуретики – эффект диуретиков снижается, отечный синдром.
- Аспирин, индометацин – снижают эффект спиронолактона.

Дозы диуретиков и кратность приема представлены в таблице 29.

Диуретики, применяемы для лечения АГ

Таблица 29

Препарат	Доза (мг)	Кратность приема в сутки
Гидрохлортиазид (гипотиазид)	12,5–50 мг	1 раз
Хлорталидон	12,5–25 мг	1 раз
Индапамид	1,25–2,5	1 раз
Торасемид (бритомар, диувер, тригримм)	2,5–20 мг	1 раз
Спиронолактон (верошпирон)	25–50 мг	1–2–3 раза
Эплеренон (инспра, эспиро)	25–50 мг	1–2 раза

2.6. Альфа-адреноблокаторы

По локализации α -адреноактивные рецепторы разделяются на синаптические (α_1) и пресинаптические (α_2).

Альфа-адреноблокаторы разделяют на группы по селективности:

1) неселективные α -адреноблокаторы – ослабляют эффекты катехоламинов как на α_1 , так и на α_2 -адреноактивные рецепторы (фентоламин, тропафен, пирроксан, производные алкалоидов спорыньи-дигидроэрготоксина, вазобрал, ницерголин).

2) селективные α_1 -адреноблокаторы – избирательно тормозят эффекты катехоламинов на α_1 -адренорецепторах сосудов и других органов и тканей (празозин, доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин).

3) Альфа-2-адреноблокаторы: йохимбин.

При лечении ГБ клиническое значение имеет блокада постсинаптических α_1 -адренорецепторов, которые опосредуют вазоконстрикторное действие норадреналина (норэpineфрина), высвобождаемого из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон.

Пресинаптические α_2 -адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому при блокаде α_2 -адреноактивных рецепторов увеличивается высвобождение норадреналина, что нежелательно при ГБ. Ведь в условиях α_2 -адреноблокады высвобождаемый норадреналин может стимулировать β -адреноактивные рецепторы сердца, которые опосредуют положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов.

Фармакологические эффекты:

1. Расширяют сосуды, вызывая снижение артериального давления (в первую очередь понижается диастолическое артериальное давление – блокада сосудистых альфа-1,2-адренорецепторов).

2. Вызывают рефлекторную тахикардию (расширение сосудов приводит к понижению артериального давления, в ответ на это через барорецепторы аорты стимулируется активность симпатической нервной системы, и через стимуляцию бета-1-адренорецепторов, расположенных в сердце, повышается частота сердечных сокращений; также тахикардию объясняют блокированием пресинаптических

альфа-2-адренорецепторов, что приводит к повышению выброса норадреналина).

3. Повышают моторику кишечника.
4. Повышают секрецию желез желудка.
5. Повышают секрецию инсулина.

Важное клиническое значение имеют внесосудистые эффекты α -адреноблокаторов:

1) Селективные блокаторы α -адренорецепторов могут улучшать липидный состав крови, в частности, они значительно снижают содержание в крови общего холестерина за счет его атерогенной фракции – холестерина липопротеидов низкой плотности и одновременно повышают уровни антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Содержание триглицеридов также снижается при лечении α -адреноблокаторами.

Селективные α_1 -адреноблокаторы оказывают благоприятное влияние на обмен липидов и углеводов, повышают чувствительность тканей к действию инсулина. Так, доксазозин, например, вызывает небольшое, но статистически достоверное снижение базальных уровней глюкозы (в среднем на 7 мг/дл, или 5 %) и инсулина (на 14 ммоль/л, или 17 %) у больных ГБ.

2) Преобладание α -адренорецепторов в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря послужили основанием для использования празозина, а затем и других α -адреноблокаторов у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

В ряде исследований показано, что α -адреноблокаторы значительно улучшают клинические симптомы у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В частности, они увеличивают максимальную и среднюю скорость мочеиспускания.

Показания к применению:

Для альфа-1,2-блокаторов показаны:

1. Гипертонический криз (быстрое и значительное повышение артериального давления).
2. Синдром Рейно (спазм периферических сосудов артериально-го русла, в результате снижается кровоснабжение в пальцах кистей и стоп).

3. Трофические язвы конечностей.
4. Пролежни, обморожения.
5. Геморрагический и кардиогенный шок (при этих патологиях часто встречается спазм артериол, который приводит к ухудшению кровоснабжения органов и тканей организма).
6. Феохромоцитома (гормональная опухоль мозгового слоя надпочечников, которая продуцирует адреналин).
7. Нарушение мозгового кровообращения – спазм сосудов мозга (ницерголин).
8. Мигрень – головные боли определенной локализации (редергин).
9. Болезнь движения; наркотическая и алкогольная абстиненция (пирроксан).

Для альфа-1-адреноблокаторов показаны:

1. Гипертоническая болезнь (празозин, доксазозин).
2. Сердечная недостаточность (хронические формы – альфузозин).
3. Аденома предстательной железы, нарушения мочеиспускания (тамсулозин, торговое название омник).

Для альфа-2-блокаторов (йохимбин) показаны:

1. Нарушение эректильной функции.
2. Климакс у мужчин.

Побочные эффекты:

- преходящая тахикардия;
- брадикардия (пирроксан);
- ортостатическая гипотензия;
- эрготизм для алкалоидов спорыньи;
- ЦНС (головокружение, нарушение сна);
- ЖКТ (тошнота, рвота, понос, запор);
- аллергические реакции.

Дозы и кратность назначения селективных α_1 -адреноблокаторов представлены в таблице 30.

Побочные эффекты:

1. Эффект первой дозы – ортостатическая гипотензия. Сопровождается головокружением, одышкой, головной болью и, в ряде случаев,

Таблица 30

Дозы и кратность назначения селективных α_1 -адреноблокаторов

Препарат	Дозировка (в таблетке)	Суточная доза (мг)/ кратность приема	Длительность действия
Празозин (адверзутен, минипресс, пратсиол)	1 мг 5 мг	3–15 / 3	5–6 час
Доксазозин (тонокардин, кардура)	2 мг 4 мг 8 мг	2–16 / 1–2	12–24 час
Теразозин (хайтрин, корнам)	1 мг 2 мг 5 мг 10 мг	1–20 / 1	24 час
Альфузозин (дальфаз)	5 мг	5–10 / 1	24 час

чаев, обмороком. Наиболее часто встречается у пожилых лиц и больных, которые принимают другие антигипертензивные препараты (в особенности диуретики и антагонисты кальция).

2. Тахикардия.
3. Нарушения со стороны нервной системы – депрессия, нервозность, бессонница, слабость, рассеянность, галлюцинации.
4. Расстройства со стороны ЖКТ – сухость во рту, тошнота, диарея.
5. Задержка жидкости в организме, периферические отеки.
6. Острый полиартрит, артраптит, лихорадка

Противопоказаниями для назначения α_1 -адреноблокаторов являются:

1. Наклонность к ортостатическим реакциям, которая часто встречается у лиц пожилого возраста и больных с диабетической нейропатией, является противопоказанием для применения α -адреноблокаторов.
2. ИБС со стенокардией напряжения без одновременного назначения β -адреноблокаторов, которые предупреждают возникновение рефлекторной тахикардии.
3. Хроническая сердечная недостаточность: по данным рандомизированных исследований, они увеличивают смертность больных с хронической сердечной недостаточностью.

2.7. Агонисты имидазолиновых рецепторов

Механизм действия. Имидазолиновые рецепторы локализуются как в ЦНС (в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга) – подтип 1, так и на периферии (например, в почках, поджелудочной железе) – подтип 2.

Активация имидазолиновых рецепторов приводит к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию Na^+/H^+ ионообменных каналов. Активация центральных II -рецепторов приводит к снижению АД и уменьшению частоты сердечных сокращений, вследствие центрального подавляющего воздействия на периферическую симпатическую нервную систему. Оба типа рецепторов участвуют в центральной регуляции тонуса вегетативной нервной системы.

Рилменидин и моксонидин обладают высокой селективностью в отношении II -рецепторов. Их аффинность к II -рецепторам более чем в 100 раз превосходит сродство к α_2 -адренорецепторам. Для обоих лекарств характерен выраженный гипотензивный эффект, иногда сопровождающийся незначительным седативным действием.

Гипотензивное действие агонистов имидазолиновых рецепторов и снижение периферического сосудистого сопротивления связаны с их выраженной периферической симпатолитической активностью.

Центральные II -рецепторы гипоталамической области вовлечены в регуляцию уровня гликемии крови, что показано в эксперименте с селективным агонистом II -рецепторов агматином, вызывающим снижение уровня глюкозы в крови. Аналогичным действием обладает и моксонидин. Кроме того, предполагается, что имидазолиновые рецепторы локализуются в поджелудочной железе и их активация приводит к увеличению секреции инсулина.

Фармакокинетика. Оба агониста II -рецепторов обладают сходными фармакокинетическими характеристиками (таблица). Следует отметить, что несмотря на относительно короткий период полувыведения, гипотензивный эффект препаратов при однократном приеме сохраняется в течение суток. Максимальное снижение диастолического АД на пике концентрации составляло 30,9 мм рт. ст. Однократный прием моксонидина, по данным суточного мониторирования АД, обеспечивая длительный гипотензивный эффект, не изменяет циркадный ритм АД. Длительность терапевтического действия имидазолиновых агонистов связывают с их накоплением в ядрах головного мозга.

Фармакологические характеристики препаратов из группы агонистов имидазолиновых рецепторов представлены в таблице 31.

Таблица 31

Препарат	Доза	Плазменная кинетика	Метаболизм	Клинические эффекты	Комментарии
Рилменидин	1–2 мг/сут однократно	Биодоступность – 100 %. Связывание с белками плазмы 10 %. T1/2 – около 8 ч.	Основной путь элиминации – через почки в неизменном виде	Начало действия – через 1–1,5 ч. Максимум – 2–5 ч. Продолжительность – 24 ч	Нет синдрома отмены и ортостатической гипотонии
Моксонидин	0,2–0,4 мг/сут однократно	Биодоступность – 90 %. Связывание с белками плазмы – 8 %. T1/2 – 2–3 ч.	Основной путь элиминации почечная экскреция	Начало действия – 0,5 ч. Максимум действия – 2–5 ч. Продолжительность – 24 ч	Отсутствие толерантности при длительном применении. Отсутствие синдрома отмены

Основным путем элиминации препаратов является почечная экскреция, поэтому рекомендуется соответствующая коррекция их дозы при назначении пациентам с нарушенной функцией почек. Не обнаружено фармакокинетических взаимодействий моксонидина и рилменидина с антигипертензивными препаратами других групп, дигоксином, антикоагулянтами, анальгетиками и гиполипидемическими препаратами.

Агонисты имидазолиновых рецепторов и гипертрофия миокарда левого желудочка – способность вызывать регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) считается одним из необходимых свойств современных гипотензивных лекарств.

Показано, что длительная терапия моксонидином, назначавшаяся в течение 6 месяцев 20 пациентам с АГ, приводила к достоверному уменьшению ГЛЖ, оцениваемой по данным магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии. Снижение АД коррелировало с

уменьшением толщины межжелудочковой перегородки и внутреннего диаметра левого желудочка.

Длительное (в течение года) назначение рилменидина больным с АГ и ГЛЖ приводило к достоверному снижению индекса массы миокарда левого желудочка. Наблюдалось также улучшение эластических характеристик крупных артерий. Терапия рилменидином не влияла на уровень ренина крови и экскрецию электролитов с мочой. Уровень предсердного натрийуретического пептида оставался неизменным до начала снижения индекса массы миокарда левого желудочка, затем наблюдалась тенденция к его снижению.

Воздействие на сердечную недостаточность

Уменьшение под влиянием моксонидина периферического сосудистого сопротивления и снижение агонистами имидазолиновых рецепторов уровня норадреналина стали предпосылками для попыток применения данного препарата в качестве периферического вазодилататора у пациентов с сердечной недостаточностью.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (класс II–III по NYHA, средняя фракция выброса – 28 %) моксонидин, назначаемый в дополнение к стандартной терапии, вызывал достоверное, по сравнению с плацебо, снижение концентрации норадреналина в плазме крови и коррелирующее с этим уменьшение средней ЧСС. Кроме того, у больных, леченных моксонидином, регистрировалось улучшение показателей, характеризующих вариабельность сердечного ритма.

Влияние на функцию почек

Поражение почек является одним из наиболее распространенных осложнений гипертонической болезни и сахарного диабета. Поэтому исследования, посвященные изучению влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на структуру и функцию почек, представляют особый интерес.

В небольшом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 15 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, было показано, что моксонидин в дозе 0,2 мг 2 раза в день вызывает снижение уровня микроальбуминурии, то есть обладает нефропротективными свойствами.

Агонисты имидазолиновых рецепторов и обмен глюкозы

Нарушение толерантности к глюкозе, избыточная масса тела, дислипидемия, наряду с АГ, объединяются сегодня под термином «метаболический синдром». Гиперинсулинемия патогенетически связана с

формированием АГ – инсулин повышает активность симпатической нервной системы, увеличивая тем самым сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. Агонисты имидазолиновых рецепторов, напротив, оказывают центральное симпатолитическое действие.

В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 72 пациента с АГ и избыточной массой тела, лечение моксонидином в течение 8 недель вызывало достоверное улучшение чувствительности к инсулину. Этот эффект наблюдался только в группе с предшествующим нарушением толерантности к глюкозе. У пациентов с ненарушенным углеводным обменом моксонидин не влиял на чувствительность к инсулину не произошло.

Влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на липидный обмен

Помимо прочих локализаций, имидазолиновые рецепторы расположены и на мембранах адипоцитов – клеток жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению метаболизма липидов.

Побочные эффекты, переносимость. Наиболее частыми побочными эффектами рилменидина являются:

- сухость во рту (4,9 %);
- астения (4,1 %);
- бессонница (4,5 %).

3. ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Выбирая класс препаратов для лечения АГ при сопутствующей патологии, должны быть учтены следующие позиции:

1. Метаболическая нейтральность.
2. Кардиопротекция.
3. Ангиопротекция.
4. Нефропротекция.
5. Отсутствие тератогенного эффекта.
6. Отрицательный инотропный, хронотропный, батмотропный, дромотропный эффекты.
7. Вероятность бронхоспазма.

Классы лекарственных средств, предпочтительные в конкретных обстоятельствах, представлены в таблице 32.

Таблица 32

Клиническая ситуация	Рекомендуемый класс препаратов
Наличие ГЛЖ	ИАПФ, антагонисты кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонисты кальция, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, БРА
Инсульт в анамнезе	Любой препарат или комбинация
Перенесенный ОИМ	Бета-блокатор, ИАПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция (нелигидропиридиновый)
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ИАПФ, БРА, антагонист минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокатор
Фибрилляция предсердий	БРА, ИАПФ, бета-блокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов, нелигидропиридиновый антагонист кальция
Заболевание почек, протеинурия	ИАПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	ИАПФ, антагонист кальция
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа (альфа-2-адреномиметик), антагонист кальция, бета-блокатор (селективный)
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция
Детский возраст	Антагонист кальция, селективный бета-блокатор, диуретик (ХСН), ИАПФ + БРА – по достижению 16 лет
Заболевания легких	БРА, ИАПФ, антагонисты кальция

Стратегия гипотензивной терапии у лиц с поражением органов мишней, церебро-васкулярной патологией, СД, заболеваниях периферических артерий представлена на рисунке 12.

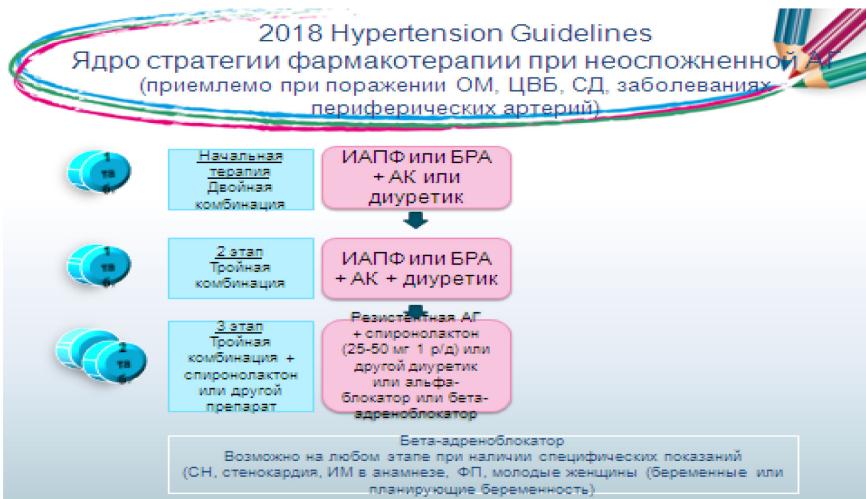


Рис. 12. Гипотензивная терапия у лиц с поражением органов-мишеней

Стратегия гипотензивной терапии у лиц с ИБС представлена на рисунке 13.



Рис. 13. Гипотензивная терапия у лиц с ИБС

Стратегия гипотензивной терапии у лиц с ХБП представлена на рисунке 14.

2018 Hypertension Guidelines Стратегия фармакотерапии при АГ и ХБП*

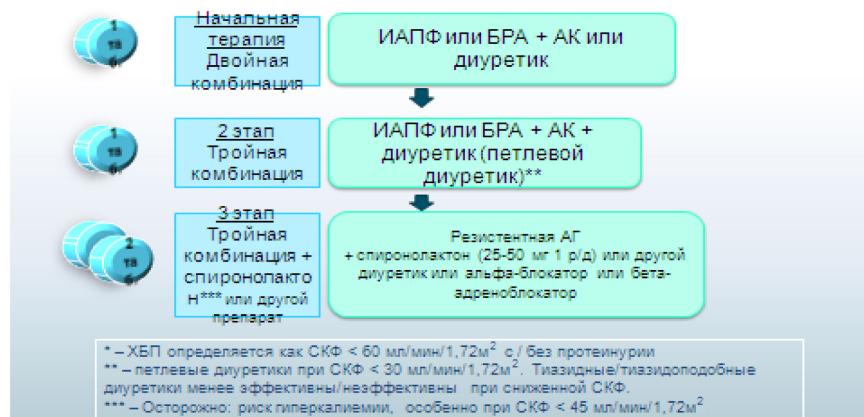


Рис. 14. Гипотензивная терапии у лиц с ХБП

Стратегия гипотензивной терапии у беременных представлена на рисунке 15.

Лечение АГ у беременных

- АГ с ПОМ – лечение при САД более или равно 140 мм рт.ст.или ДАД более или равно 90 мм рт. ст.
- Во всех других случаях – медикаментозная терапия при САД более или равно 150 мм рт.ст.или ДАД более или равно 95 мм рт. ст.
- Препарат выбора – метилдопа (I B) лабеталол и антагонисты кальция (IC).
- При АД более 170/110 – требуется госпитализация – в/в вводим лабеталол, перорально – метилдопа или нефидипин.
- При прэклампсии – родоразрешение на 37-й неделе.

Рис. 15. Гипотензивная терапия у беременных

Стратегия снижения АД у пациентов с острым инсультом представлена на рисунке 16.

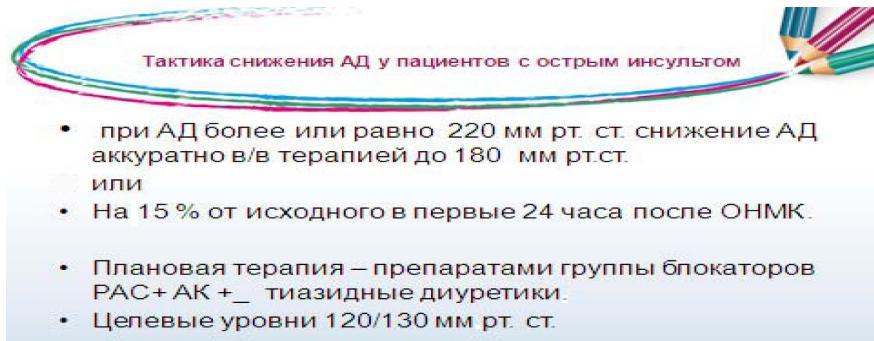


Рис. 16. Тактика снижения АД у пациента с инсультом

4. РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Предпочтительные: ИАПФ + антагонисты кальция + мочегонные БРА + антагонисты кальция + мочегонные.

Возможные: бета-блоки + ИАПФ (БРА) + мочегонные бета-блоки + дигидропиридиновые антагонисты кальция+ ИАПФ (БРА) + мочегонные.

Не рекомендуемые комбинации: ИАПФ + БРА; дигидропиридиновые антагонисты кальция + недигитропиридиновые антагонисты кальция

4.1. Примеры комбинированных препаратов

В таблице 33 представлены препараты, содержащие в одной таблетке 3 лекарственных вещества (полипилс).

Таблица 33

Препарат (торговое на- звание) /мг	БКК	Сартан	Диуретик	ИАПФ	Статин
Эквамер 5/10/10 5/10/20 10/20/20	Амлодипин 5; 10	–	–	Лизиноприл 10; 20	Розуваста- тин 10; 20

Продолжение таблицы 33

Препарат (торговое на- звание) /мг	БКК	Сартан	Диуретик	ИАПФ	Статин
Эквапресс 5/1,5/10 5/1,5/20 10/1,5/20	Амлодипин 5; 10	–	Индапамид 1,5	Лизиноприл 10; 20	–
Триплексан 5/1,25/5 5/2,5/10 10/2,5/10	Амлодипин 5; 10	–	Индапамид 1,25; 2,5	Периндо- прил 5; 10	–
Кодальнева 5/0,625/2 5/1,25/4 5/2,5/8 10/2,5/8	Амлодипин 5; 10	–	Индапамид 0,625; 1,25, 2,5	Периндо- прил 2; 4; 8	–
Ковамлюсет 5/160/12,5 10/160/12,5 10/160/25	Амлодипин 5; 10	Валсартан 160	Гидрохлор- тиазид 12,5; 25	–	–
Коэксфорж 5/160/12,5 10/160/12,5 10/160/25	Амлодипин 5; 10	Валсартан 160	Гидрохлор- тиазид 12,5; 25	–	–

5. ДЕЗАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДРУГИМИ ОТЯГОЩАЮЩИМИ СОСТОЯНИЯМИ

Антитромбоцитарные препараты:

- ингибиторы ЦОГ-2 (аспирин: его гастрорастворимая форма – кардиомагнил, кишечнорастворимые формы – тромбоасс, аспирин кардио);
- блокаторы АДФ рецепторов (клопидогрель – плавикс, плагрил, эгитромб; прасугрел – эффиент; тикагрелол – брилинта, кангрелор);
- блокаторы гликопротеидов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (тирофiban, абциксимаб, эптифибатид);
- блокаторы аденоzinаминаиназы (дипиридамол);
- блокаторы фосфодиэстеразы (пентоксикилин).

В стратегии дезагрегантной терапии у пациентов с АГ рассматриваются препараты из **группы аспирина либо клопидогрел**. В ситуации АГ и ИБС, требующей реваскуляризации могут быть использованы тикагрелор, прасугрел, кангрелор.

Кому все-таки нужно назначать аспирин в профилактических целях?

Согласно современным исследованиям аспирин снижает риск развития сердечно-сосудистых событий на 10–12 %. Наиболее выражено это снижение проявляется в отношении нефатального инфаркта миокарда.

При приеме с целью первичной профилактики не обнаружено статистически значимого снижения риска фатального инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности или смерти от всех причин.

В то же время аспирин может повышать риск кровотечений. Поэтому при рассмотрении применения аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний врач должен тщательно взвешивать возможную пользу длительного приема аспирина и возможный вред. Такой же подход рекомендован и для первичной профилактики ишемического инсульта некардиоэмбolicкой природы.

Дезагреганты должны быть назначены для вторичной профилактики сосудистых катастроф (Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ, 2018 г.; Российские рекомендации по ведению пациентов с АГ, 2020 г.) – (IA) (рис. 17). При непереносимости аспирина возможно назначить клопидогрел (рис. 18).

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

Antiplatelet therapy, in particular low-dose aspirin, is recommended for secondary prevention in hypertensive patients. ^{35,604}	I	A	Антитромбоцитарная терапия, в частности, низкие дозы аспирина, рекомендованы для вторичной профилактики у гипертонических больных
Aspirin is not recommended for primary prevention in hypertensive patients without CVD. ^{35,604}	III	A	

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Рис. 17. Показания для дезагрегантов у лиц с АГ

ВОЗМОЖНА ЛИ АЛЬТЕРНАТИВА АСПИРИНУ ПРИ ЕГО НЕПЕРЕНОСИМОСТИ?



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

**Рекомендации по ведению
больных стабильной
стенокардией европейского
кардиологического
общества, 2013¹**

Event prevention

Low-dose aspirin daily is recommended in all SCAD patients

I A

Clopidogrel is indicated as an alternative in case of aspirin intolerance

I B

Клопидогрел показан при непереносимости аспирина

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/stable-angina-pectoris.aspx> от 7.03.2014
Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)

У Клопидогрела более высокий профиль безопасности по желудочно-кишечным кровотечениям, чем у аспирина²

Кровотечения	АСК	Клопидогрел
Интракраниальные геморрагии	0,52%	0,39%
Гастроинтестинальные геморрагии	2,66%	1,99% (p=0,05)

Повторные госпитализации в связи с нарушениями функции ЖКТ при приёме клопидогрела на 30% меньше

Рис. 18. Альтернативная терапия аспирину – клопидогрел

Рассмотреть дезагрегантную терапию в режиме первичной профилактики ССО мы можем у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кого мы относим к таким пациентам? (табл. 34).

Таблица 34
Стратификация риска у пациентов с АГ

Стадия гипертонической болезни	Другие ФР, ПОМ и заболевания	Высокое нормальное АД	АГ 1 степени	АГ 2 степени	АГ 3 степени
Стадия 1 (неосложненная)	Других ФР нет	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1-2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный - высокий риск	Высокий риск
	3 и более ФР	Низкий-умеренный риск	Умеренный - высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия 2 (бессимптомная)	АГ-ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без ПОМ	Умеренный - высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий-очень высокий риск

Продолжение таблицы 34

Стадия 3 (остсложнен- ная)	Симптомные ССЗ, ХБП \geq 4 стадии или СД с ПОМ	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
----------------------------------	-----------------------------------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Следовательно, для первичной профилактики можно рассмотреть назначение дезагрегантов следующим категориям пациентов (ПВа).

1. Пациенты АГ с очень высоким, высоким риском ССЗ.

Это пациенты с: АГ и ПОМ, ХБП 3–4 ст., СД без ПОМ, но с ФР, СД с ПОМ.

Пациенты очень высокого риска с симптомными ССЗ получают дезагрегантную терапию уже как вторичная профилактика (IA).

Напомним, что подразумевается под ПОМ:

- ГЛЖ (ЭКГ – признак Соколова–Лайона > 35 мм, Корнельское произведение более $244 \text{ мв} \times \text{мсек}$), ЭХОГ – ИММЛЖ $> 115 \text{ г/кв. м у муж.}, > 95 \text{ г/кв. м у жен.}.$

- Поражение сосудов (асимптомные атеросклеротические поражения магистральных сосудов менее 50 %).

- Скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии $> 10 \text{ м/с. ПЛИ (плечелодыжечный индекс) менее 0,9.}$

- Почки – низкий клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Гулта менее 60 мл/минуту.

- р СКФ 30 – 60 мл/мин /1,73 кв. м по формуле MDRD.

- МАУ – 30–300 мг/л.

- Отношение альбумин/креатинин в моче – 30–300 мг/г или 3,4–34 мг/моль.

- Тяжелая ретинопатия – кровоизлияние, экссудат, отек соска зрительного нерва.

- СД – глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л, глюкоза плазмы после нагрузки } \geq 11,1 \text{ ммоль/л, гликированный гемоглобин } > 7 \text{ %.}$

2. Пациенты АГ с очень высоким риском – уже имеющие проявления ССЗ – как вторичная профилактика осложнений: (IA)

Ассоциированные клинические состояния (ССЗ)

- Цереброваскулярные болезни (ЦВБ):

- ишемический инсульт,

- геморрагический инсульт (при оценки клиники, не ранее чем через месяц),
- ТИА (транзиторно-ишемическая атака);
- Заболевания сердца:
 - ИМ, стенокардия,
 - коронарная реваскуляризация;
- Заболевания почек: СКФ < 30 мл/мин /1,73 кв. м по формуле MDRD;
 - Протеинурия – более 300 мг/л;
 - Клинически значимое поражение периферических артерий более 50 %.

+ СД с ПОМ.

5.1. Дезагрегантная терапия у пациентов с сахарным диабетом

На рисунке 19 представлена тактика назначения дезагрегантов при вторичной профилактике ССО у пациентов с СД.

Вторичная профилактика ССЗ у пациентов с СД		
рекомендации	класс	уровень
Аспирин 75–160 мг/день показан больным диабетом с ИБС для снижения риска с-с событий	I	A
Клопидогрел рекомендован как альтернатива при непереносимости аспирина	I	B
Антитромбоцитарная терапия рекомендована всем больным с заболеванием периферических артерий и диабетом без противопоказаний	I	A

Рис. 19. Дезагреганты для вторичной профилактики ССО при СД

В 2019 г. Европейское кардиологическое общество совместно с Европейской Ассоциацией по Диабету выпустили документ по ведению больных диабетом, в который включены рекомендации по применению дезагрегантов с целью первичной профилактики (рис. 20).

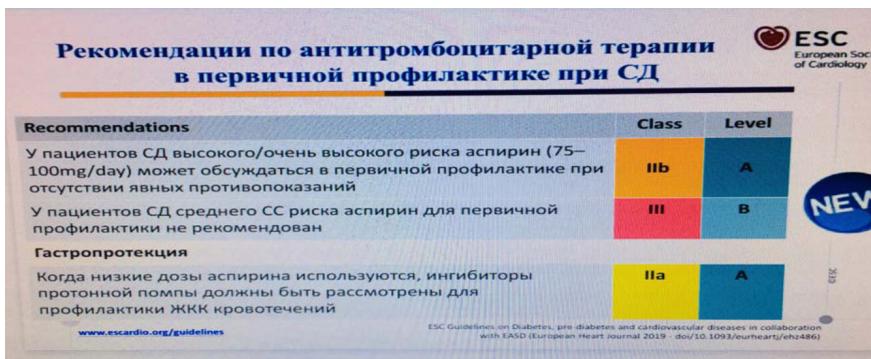


Рис. 20. Использование дезагрегантов при СД

Каких пациентов с СД мы относим к категории высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений? (рис. 21).

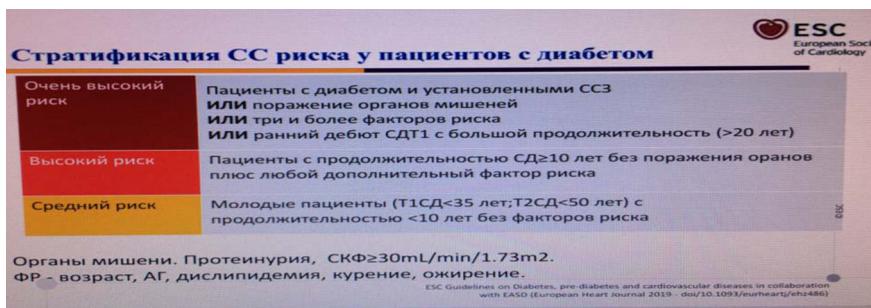


Рис. 21. Стратификация риска развития ССО

Таким образом, можно рассматривать прием дезагрегантов **с целью первичной профилактики ССО** у больных СД 1 или 2 типа с ПОМ, или с тремя и более факторами риска, или продолжительностью СД более 20 лет, либо продолжительностью СД более 10 лет плюс любой дополнительный фактор риска (**ПВа**). Прием дезагрегантов **с целью вторичной профилактики ССО** показан пациентам с СД любых форм и продолжительности болезни (**IA**).

5.2. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей

На рисунке 22 представлена тактика назначения дезагрегантов у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей при консервативной и хирургической стратегии.

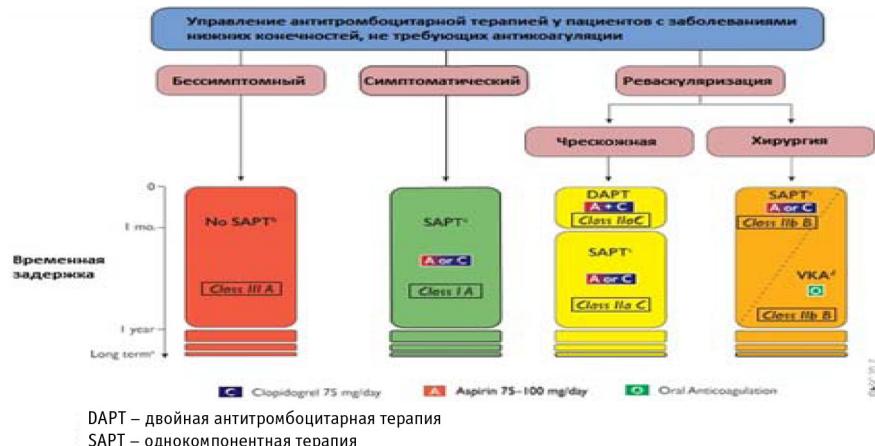


Рис. 22. Тактика назначения дезагрегантов у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей при консервативной и хирургической стратегии (Европейские рекомендации, 2017 год)

Сокращения: А – аспини, С – клопидогрел, ДАРТ – двойная дезагрегантная терапия, SAPT – монотерапия дезагрегантом, О – оральные антикоагулянты, VKA – антагонисты витамина К (варфарин), No SAPT – терапия дезагрегантами не показана.

5.3. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с атеросклерозом сонной артерии (Европейские рекомендации, 2017 г.)

На рисунке 23 представлена тактика назначения дезагрегантов у пациентов с атеросклерозом сонной артерии при разных тактиках ведения.

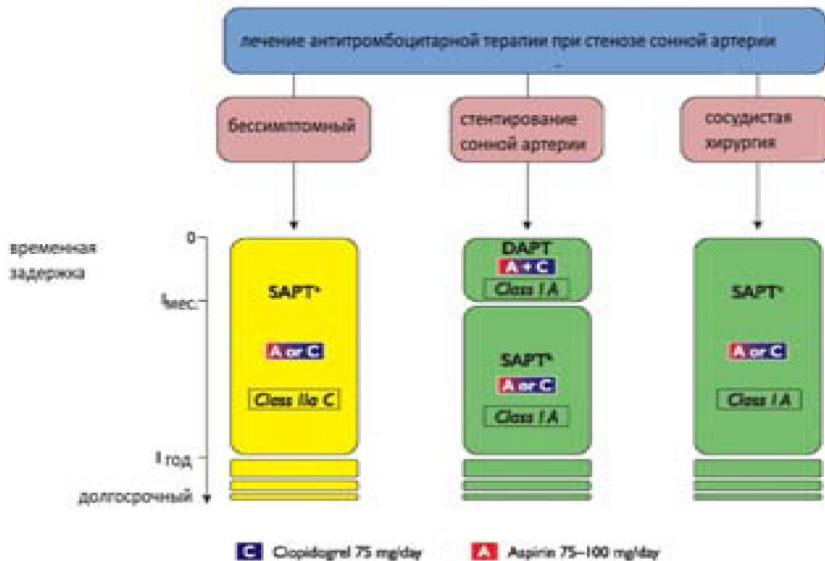


Рис. 23. Антитромботическая терапия у пациентов со стенозом сонной артерии при консервативной и хирургической стратегии

Сокращения: А – аспирины, С – клопидогрел, ДАРТ – двойная дезагрегантная терапия, SAPT – монотерапия дезагрегантом.

5.4. Дезагрегантная терапия у пациентов с хронической болезнью почек

Тактика дезагрегантной терапии при ХБП представлена на рисунке 24. В качестве возможных препаратов рассматриваются аспирин либо клопидогрел.

- Пациенты с ХБП относятся к высокому (СКФ менее 60 мл/мин)
или очень высокому риску ССС IA
- Антитромботическая терапия может назначаться больным с ХБП с высоким риском ССО, если не повышен риск кровотечений (с учетом СКФ) II В
- Избегать назначение НПВС при СКФ менее 30 мл/мин (2013)

Рис. 24. Дезагреганты при ХБП

5.5. Дезагрегантная терапия у пациентов, перенесших ишемический инсульт

Вторичная профилактика некардиоэмбolicкого ишемического инсульта (Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association (Stroke. 2018;49:e46–e99)).

1. При остром ишемическом инсульте назначение АСК рекомендуется в течение 24–48 ч с его начала (I; A).
2. Для профилактики раннего вторичного инсульта на период до 21 дня у пациентов с ишемическим инсультом легкой степени тяжести рекомендуется назначать ДАТТ (АСК и клопидогрел), начиная спустя 24 ч после появления симптомов (Pa; B-R).

5.6. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

На рисунках 25, 26, 27 представлена тактика дезагрегантной терапии в зависимости от видов лечения при остром коронарном синдроме и хроническом течении ишемической болезни сердца (хронический коронарный синдром) (Европейские рекомендации, 2017 год, Российские рекомендации по стабильной ИБС, 2016 год, Европейские рекомендации по лечению хронического коронарного синдрома, 2019 год).

Европейское кардиологическое общество в своих рекомендациях 2019 года предлагает ввести понятие «хронический коронарный синдром». В Российском кардиологическом сообществе под этим синдромом понимают течение хронической ишемической болезни сердца во всех ее проявлениях: микрососудистый вариант ИБС, астматический вариант (диспноэ) ИБС, болевой вариант – стенокардия, с атеросклеротическим поражением коронарного бассейна, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, ОИМ, состояние после ре-васкуляризации миокарда.

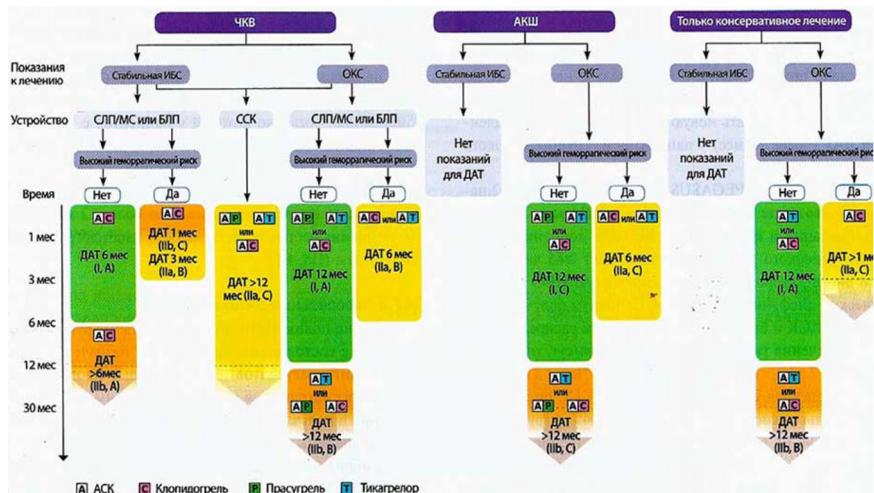


Рис. 25. Тактика дезагрегантной терапии при разных стратегиях лечения острой и хронической форм ишемической болезни сердца (Европейские рекомендации 2017 год)

Сокращения: А – аспирины, С – клопидогрель, Р – празугрель, Т – тикагрелор, ДАТ – двойная дезагрегантная терапия, ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное вмешательство, ОКС – острый коронарный синдром, СЛП – стент с лекарственным покрытием, МС – металлический стент без покрытия, ССК – саморассасывающийся сосудистый каркас.

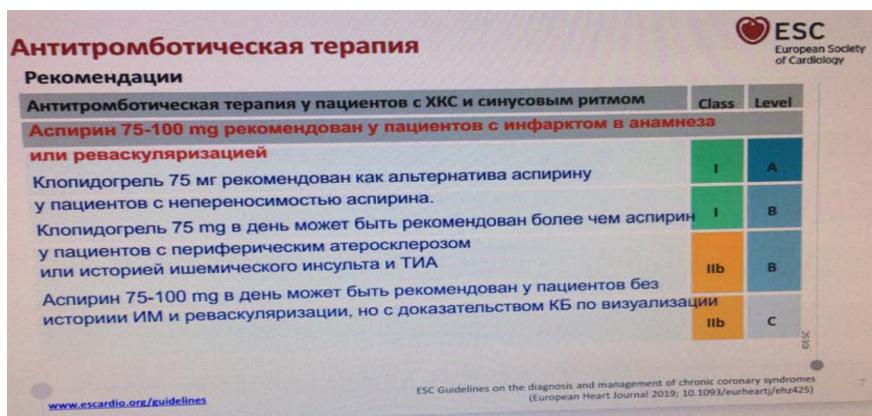


Рис. 26. Тактика дезагрегантной терапии у пациентов с хроническим коронарным синдромом (Европейские рекомендации по лечению хронического коронарного синдрома, 2019 год)

Низкие дозы АСК абсолютно показаны пациентам с ИБС в соответствие с новыми российскими рекомендациями по стабильной ИБС, 2016

Класс препаратов	Рекомендации	Уровень убедительности рекомендаций/ Уровень достоверности доказательств
АСК	<p>Для профилактики ССО рекомендуется назначать в качестве анти тромбоцитарного средства ацетилсалициловую кислоту в низких дозах всем пациентам со стабильной ИБС</p> <p><i>Комментарий. Самым распространенным и доступным анти тромбоцитарным средством остается ацетилсалициловая кислота. Всем больным стабильной ИБС показано назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75–150 мг/сут)</i></p> <p><i>При непереносимости ацетилсалициловой кислоты для профилактики ССО в качестве анти тромбоцитарного средства рекомендуется назначать клопидогрел</i></p>	I/A

Рис. 27. Тактика дезагрегантной терапии при хроническом течении ИБС (Российские рекомендации по стабильной ИБС, 2016 год)

6. ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В схеме гипотензивной терапии пациентов с высоким и очень высоким риском ССС должно быть рассмотрено назначение липидснижающих препаратов при отсутствии противопоказаний.

Целевые значения показателей липидного спектра зависят от группы стратификационного риска развития ССО каждого конкретного пациента (табл. 35).

Целевые значения, которые нужно достичь на терапии, определяются категорией стратификационного риска осложнений (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2020 г., VII пересмотр).

Таблица 35

Параметры	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛПНП (ммоль/л)	Менее 3,0	Менее 2,6	Менее 1,8	Менее 1,4, <u>у пациентов с</u> <u>экстремальным</u> <u>риском воз-</u> <u>можна сниже-</u> <u>ние менее 1,0</u>
ХС не ЛПВП (ммоль/л)	Менее 3,8	Менее 3,4	Менее 2,6	Менее 2,2
Апо В (мг/дл)			Менее 80	Менее 65
ТГ (ммоль/л)	Менее 1,7	Менее 1,7	Менее 1,7	Менее 1,7
ЛПВП (ммоль/л)	Более 1 – у мужчин, более 1,2 – у женщин	Более 1 – у мужчин, более 1,2 – у женщин	Более 1 – у мужчин, более 1,2 – у женщин	Более 1 – у мужчин, более 1,2 – у женщин

Рекомендации по применению липидснижающих препаратов
(Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2020 г., VII пересмотр (табл. 36, 37).

Таблица 36

Рекомендации по медикаментозному снижению уровня холестерина ЛПНП

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется назначать высоко-интенсивный статин и повышать дозу до самой высокой переносимой дозы, чтобы достичь целевых уровней, установленных в зависимости от группы риска	I	A
Если целевые уровни не достигаются при максимально переносимой дозе статинов, рекомендуется назначение комбинации с эзетимибом	I	B
Для первичной сердечно-сосудистой профилактики пациентов очень высокого риска, но без семейной гиперхолестеринемии, у которых не достигаются целевые уровни ХС-ЛПНП на комбинации максимально переносимой дозы статинов с эзетимибом, может быть рассмотрено назначение комбинации с ингибитором PCSK9	IIb	C

Продолжение таблицы 36

Рекомендации	Класс	Уровень
Для вторичной сердечно-сосудистой профилактики пациентов очень высокого риска, у которых не достигаются целевые уровни ХС-ЛПНП на комбинации максимально переносимой дозы статинов с эзетимибом, рекомендуется назначение комбинации с ингибитором PCSK9	I	A
Пациентам очень высокого риска с семейной гиперхолестеринемией (с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или другим основным фактором риска), у которых не достигаются целевые уровни ХС-ЛПНП на максимально переносимой дозе статинов с эзетимибом, рекомендуется назначение комбинации с ингибитором PCSK9	I	C
Если терапия статинами не переносится при любой дозировке (даже после повторного назначения), следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C
Если терапия статинами не переносится при любой дозировке (даже после повторного назначения), может быть рассмотрено добавление ингибитора PCSK9 к эзетимибу	IIb	C
Если целевые уровни не достигаются, может быть рассмотрено назначение комбинации статина с секвестрантами желчных кислот	IIb	C

Таблица 37

Рекомендации по медикаментозной терапии у пациентов с гипертриглицеридемией

Рекомендации	Класс	Уровень
Статины рекомендуются в качестве терапии выбора для снижения риска ССЗ у пациентов с гипертриглицеридемией из группы высокого риска (ТГ более 2,3 ммоль/л)	I	B
У пациентов с гипертриглицеридемией из группы высокого или выше риска с уровнем ТГ от 1,5 до 5,6 ммоль/л на фоне терапии статинами следует рассмотреть вопрос о применении омега-3 ПНЖК (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты 2 – 2 г/сутки) в комбинации со статинами	IIa	B
При первичной профилактике у пациентов с целевым уровнем ХС-ЛПНП и уровнем ТГ более 2,3 ммоль/л можно рассмотреть применение фенофибрата или безафибрата в комбинации со статинами	IIb	B
У пациентов из группы высокого риска с целевым уровнем ХС-ЛПНП и уровнем ТГ более 2,3 ммоль/л можно рассмотреть применение фенофибрата или безафибрата в комбинации со статинами	IIb	C

Механизм действия статинов:

Статины – лекарственные средства, снижающие уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП в крови путем ингибиования гидрокси-3-метилглутарил коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который является основным ферментом, регулирующим синтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутрипеченочного холестерина увеличиваются его захват из кровотока и утилизация.

Другие свойства статинов:

1. Улучшение функционирования эндотелия.
2. Снижение уровня С-реактивного белка.
3. Снижение агрегации тромбоцитов.
4. Снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.
5. Истощение и стабилизация липидного ядра атеросклеротической бляшки.

В РФ представлены:

- Аторвастатин 10, 20, 40, 80 мг.
- Розувастатин 5, 10, 15, 20, 40 мг.
- Питавастатин 1, 2, 4 мг.
- Симвастатин 10, 20, 40, 80 мг.

НО:

Максимальное снижение ХЛСНП на 50–55 % возможно при применении лишь высоких доз аторвастатина и розувастатина (IA) (рис. 28).

Роль статинов в снижении сердечно-сосудистых осложнений:

- Снижение общей смертности на 20 %.
- Снижение сердечно-сосудистых событий на 44 %.
- Снижение риска инфаркта миокарда на 54 %.
- Снижение риска инсульта на 48 %.

Пути получения статинов:

1) путем ферментации грибков («естественные статины») – ловастатин, симвастатин, правастатин;

Эффективность статинов в различных дозах в отношении снижения ХС ЛПНП по сравнению с соответствующими базовыми показателями при применении в течение 6 недель

Суточная доза	10мг	20мг	40мг	80мг
Парвастатин	-20%	-24%	-34%	----
Симвастатин	-28%	-35%	-41%	-46%
Аторвастатин	-38%	-43%	-48%	-51%
Розувастатин	-42%	-52%	-55%	----

Рис. 28. Эффективность статинов по уровню снижения ЛПНП в различных дозах

- 2) полусинтетическим – симвастатин;
- 3) синтетическим – флувастиatin, аторвастиatin, розувастиatin, питавастиatin. Эта группа более благоприятна для организма человека, так как исключены природные токсические компоненты.

По активности подразделяются:

1. Пролекарства (ловастатин и симвастатин) имеют в структуре закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизуется.
2. Лекарства (правастатин, флувастиatin, аторвастиatin, розувастиatin и питавастиatin) поступают в организм в активной форме и имеют большую биодоступность, а значит, более предсказуемый эффект.

По способности растворяться в жирах выделяются:

Липофильные: симвастатин, аторвастиatin, правастатин – способны проникать через липидный слой клеток. Проходя через эндотелий в субэндотелиальное пространство, проникают в атерому, уменьшают продукцию металлопротеиназ, разрушающих оболочку атеромы. Это приводит к стабилизации атеромы, снижению риска надрыва атеромы и повреждению эндотелия.

Гидрофильные: розувастатин, способность проникать через липидный слой снижена. В литературных источниках есть данные о способности до 30 % проникать через фосфолипидный слой. Это ограничивает воздействие препаратов непосредственно на атерому. Однако системное противовоспалительное действие и способность снижать синтез ЛПНП сохраняются высокими. Учитывая почечную элиминацию гидрофильных препаратов, необходимо знать расчетную СКФ для выбора дозы (рис. 29). (Инструкция по медицинскому применению препарата «Липримар», П N014014/01-020609. Инструкция по медицинскому применению препарата «Крестор», П N015644/01-190210).

Характеристика пациентов	Аторвастатин 10-80 МГ ¹	Розувастатин 5-40 МГ ²
Умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина < 60 л/мин)	Коррекция дозы НЕ требуется	Рекомендованная начальная доза – 5 мг, доза 40 мг противопоказана
Выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 л/мин)	Коррекция дозы НЕ требуется, начать с 20 мг	ПРОТИВОПОКАЗАН

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛИПРИМАР, П N014014/01-020609

2. Инструкция по медицинскому применению препарата КРЕСТОР, П N015644/01-190210

Рис. 29. Дозы статинов в зависимости от СКФ

Возможные побочные эффекты:

- повышение уровня АЛТ, АСТ,
- миалгии, миопатии, рабдомиолиз,
- новые случаи СД,
- индивидуальная непереносимость.

На рисунках 30, 31, 32 представлены возможные побочные проявления на фоне приема разных статинов.

влияние на печень – соотношение польза/риск

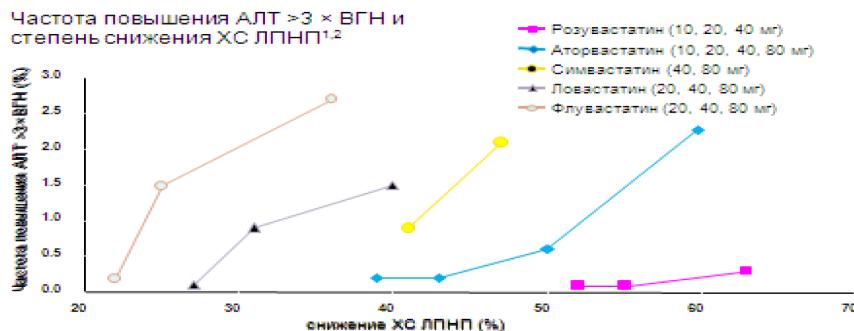


Рис. 30. Частота повышения уровня АЛТ выше 3-х верхних пороговых значений на фоне приема различных статинов

Статины ингибируют синтез убихинона, который, в свою очередь, ухудшает выработку энергии в клетках, что приводит к статин-ассоциированным миалгиям и миопатиям.

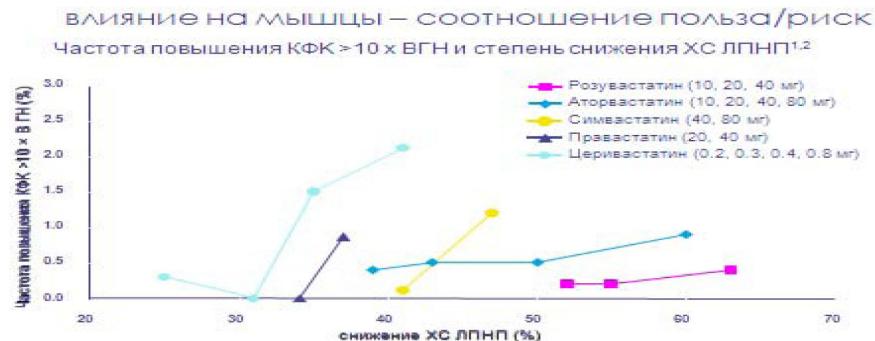


Рис. 31. Частота повышения уровня КФК выше 10-и верхних пороговых значений на фоне приема различных статинов

На фоне терапии статинами возможно появление новых случаев СД. Однако этот риск составляет 12 %, в то время как снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф достигает 54 %.

Риск развития СД на фоне приема высоких и низких доз статинов

Мета-анализ 5 крупных РКИ, N=65502

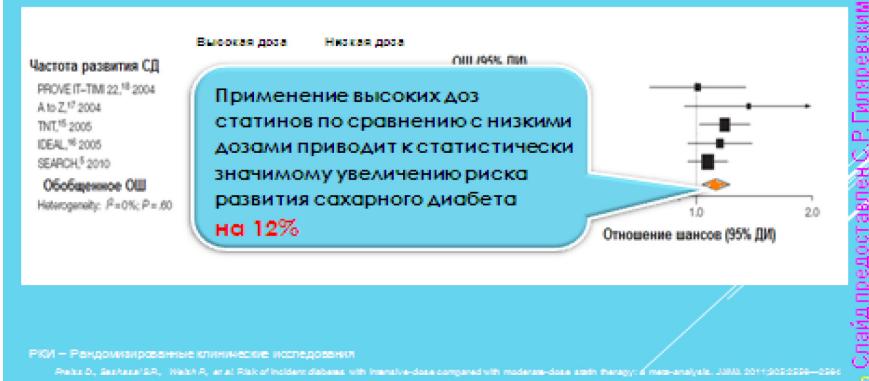


Рис. 32. Риск развития СД на фоне приема статинов

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- заболевания печени в активной стадии (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит) с повышением активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза;
- беременность и период лактации;
- увеличение КФК в 10 и более раз.

7. КОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА

7.1. Тестовый контроль

1. Гиперкалиемию вызывают:

1. тиазидные диуретики
2. бета-блокаторы
3. блокаторы рецепторов ангиотензина
4. антагонисты кальция

2. Тератогенный эффект вызывают:

1. антагонисты кальция
2. нитраты
3. бета-блохи
4. диуретики
5. ИАПФ

3. Бета-блокаторы не показаны при:

1. гипертензии
2. стенокардии
3. гипотиреозе
4. тахиаритмиях

4. У больного гипертонической болезнью и бронхиальной астмой противопоказаны:

1. дилтиазем
2. атенолол
3. клофеллин
4. верапамил

5. Механизм гипотензивного действия лозартана:

1. блокада ангиотензин-превращающего фермента
2. блокада рецепторов ангиотензина II
3. подавление секреции ренина
4. конкурентный антагонизм альдостерону

6. При лечении гипертонической болезни применяют ингибитор АПФ:

1. клофеллин

2. дибазол
3. папаверин
4. эналаприл

7. При лечении гипертонической болезни применяют антагонист к рецепторам ангиотензина-2:

1. анаприлин
2. валсартан
3. клофелин
4. раунатин

8. При лечении гипертонической болезни применяют β -адреноблокатор:

1. метопролол
2. резерпин
3. пентамин
4. фуросемид

9. При лечении гипертонической болезни применяют антагонист ионов кальция:

1. амлодипин
2. каптоприл
3. клофеллин
4. фурасемид

10. При лечении гипертонической болезни применяют:

1. антибиотики
2. диуретики
3. глюкокортикоиды
4. цитостатики

11. Ингибитор АПФ – это:

1. анаприлин
2. лозартан
3. каптоприл
4. пентамин

12. Антагонист к рецепторам ангиотензина-2 – это:

1. анаприлин
2. валсартан
3. каптоприл
4. резерпин

13. Побочный эффект каптоприла:

1. кашель
2. брадикардия
3. алопеция
4. гиперкератоз

14. При гипертоническом кризе, обусловленном феохромоцитомой, показан:

1. фентоламин
2. клофеллин
3. обзидан
4. нитроглицерин

15. Укажите противопоказания к назначению коринфара:

1. гипотония
2. АВ-блокада I степени
3. бронхиальная астма
4. сахарный диабет

16. Для лечения гипертонии у беременных рекомендуют:

1. эналаприл
2. телмисартан
3. диакарб
4. метилдопа

17. Отрицательным хронотропным эффектом обладают:

1. дигидропиридиновые антагонисты кальция
2. мочегонные
3. ИАПФ
4. бета-блоки
5. блокаторы рецепторов ангиотензина

18. Рациональная комбинация препаратов:

1. бета-блокатор + верапамил
2. блокаторы рецепторов ангиотензина + ИАПФ
3. антагонисты альдостероновых рецепторов + ИАПФ
4. антагонисты кальция + ИАПФ

19. Для купирования гипертонического криза предпочтителен:

1. верошиприон
2. каптоприл
3. лозартан
4. бисопролол

20. Метаболическая нейтральность присутствует:

1. амлодипин
2. атенолол
3. симвастатин
4. гидрохлортиазид

7.2. Ситуационные задачи

Задача 1

Больной П., 42 года, в течение 18 лет страдает сахарным диабетом, по поводу которого получает инсулин до 70 ЕД сутки, что поддерживает уровень гликемии в пределах 7,5–8,6 ммоль/л. В последнее время стало повышаться АД до 170/90 – 180/100 мм рт. ст., появились отеки голеней, появилась одышка при ходьбе около 200 метров.

Вопросы: 1. Выбрать схему рациональной лекарственной терапии.
2. Необходимые лабораторные исследования для безопасности лекарственной терапии?

Задача 2

Пациентка, 24 года, в течение года страдает повышением АД до 150/80 мм рт. ст., ситуационно при волнении. Лекарственной терапии не получала. Направлена к терапевту гинекологом в связи с постановкой на учет в сроке 5 недель беременности. При обследовании исключены варианты симптоматической АГ. Патологических отклонений по данным лабораторно-инструментальных методов обследования не

выявлено. По данным СМАД: среднее АД за сутки – 140/78, среднее дневное – 138/80, среднее ночное – 120/68.

Вопрос: ваша лечебная тактика?

Задача 3

Пациентка, 31 год, в течение 5 лет страдает повышением АД до 150/80 мм рт. ст. на фоне хронического нефрита. Получала лечение ИАПФ с достижением целевого АД. Направлена к терапевту гинекологом в связи с постановкой на учет в сроке 5 недель беременности. При обследовании – моча на МАУ – 38 мг/м, других патологических отклонений по данным лабораторно-инструментальных методов обследования не выявлено.

Вопрос: ваша лечебная тактика?

Задача 4

Больной П., 68 лет. Поступил в пульмонологическое отделение в связи с обострением ХОБЛ.

Жалобы: кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой в течение всего дня, одышка при любой физической нагрузке, давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку при ходьбе 100 метров, проходящие после приема нитроспрея. Повышение АД до 170/85 мм рт. ст. Ухудшение состояние после перенесенного ОРЗ.

Из анамнеза: у больного в течение 30 лет хронический обструктивный бронхит. В течение 10 лет страдает артериальной гипертонией. Постоянной гипотензивной терапии не получал. Курит до 1 пачки в день в течение 30 лет.

Объективно: состояние средней степени тяжести, кожные покровы сухие, диффузный цианоз, отеков нет. Дыхание жесткое, над нижними отделами слева и справа ослаблено, ЧДД 24–26 в минуту. Границы сердца расширены влево + 1 см. Тоны сердца приглушенны, ритмичные, систолический шум на верхушке, акцент 2 тона над аортой, ЧСС – 89 в минуту, АД – 158/100.

Дополнительные исследования: гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты – $10,8 \times 10^9/\text{л}$, креатинин – 89 мкмоль/л, СКФ 56 мл/мин, холестерин 6,8 моль/ л, ЛПНП – 2,8 ммоль/л, ТГ 3,2, ЛПНП 1,1, сахар – 5,0 моль/л, АЛТ – 15 МЕ, АСТ – 18 МЕ, СРБ – 6 мг/л, фибриноген – 6

ед/л. В общем анализе мокроты – лейкоциты до 20 в поле зрения, посев мокроты – синегнойная палочка – 10^7 КОЕ. ЭКГ – синусовая тахикардия, НБПНПГ, признаки гипертрофии правого предсердия, левого желудочка. ЭХО КГ – увеличение полости ЛЖ, ПП, давление в ЛА 30 мм рт. ст. Фракция выброса – 65 %. ИММЛЖ 128 г/кв. метр. Спирография: ОФВ 1 – 46 % от должных величин. Рентгенографические данные: пневмосклероз, атеросклероз аорты, увеличение тени левого желудочка.

Задание:

1. Установите диагноз.
2. Схема лекарственной терапии по нозологии.
3. Обоснуйте выбор терапии у данного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.
2. Белоусова Ю.Б. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Ю.Б. Белоусова, В.К. Лепахина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Беленкова Ю.Н. Кардиология, национальное руководство / Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007.
4. Воробьева Н.А. Основы клинической фармакологии в схемах и таблицах / Н.А. Воробьева. – Архангельск, 2005.
5. Демидова Т.Ю. Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога / Т.Ю. Демидова, О.В. Сусарева. – Consilium Medicum. – № 5. – 2018.
6. Опи Л.Х. Лекарства в практике кардиолога / Л.Х. Опи, Б.Дж. Герш; под общ. ред. и с доп. В.Н. Хирманова. – М.: Рид Элсивер, 2010.
7. Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога / О.Д. Остроумова. – Consilium Medicum. – № 1, 2018.
8. Чазов Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков. – М., 2011.
9. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2018.
10. Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Новая редакция: июль 2018 года. Комитет экспертов РКО. Российский кардиологический журнал, № 7, 2018 год.
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. РОК. НОА. Российские рекомендации VI пересмотр. – М., 2017.
12. Атеросклероз и дислипидемия. – № 3; 2017. – С. 5–22.
13. Рекомендации Европейского общества кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (ESC 2017) по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца.
14. ESC Guidelines on diabetes. European Heart Journal. Август, 2013 год.

15. American Heart Association/American Stroke Association, 2014), AHA/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attacks. *Stroke*. 2014; 45:2160–2236.
16. <http://www.uspharmacist.com/content/c/59341/E>. Griesbach. Recommending Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *US Pharm*. 2016; 41(2):22–25.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Ответы на тест

№	Ответ
1.	3
2.	5
3.	3
4.	2
5.	2
6.	4
7.	2
8.	1
9.	1
10.	2
11.	3
12.	2
13.	1
14.	1
15.	1
16.	4
17.	4
18.	4
19.	2
20.	1

Ответы на ситуационные задачи

Задача 1

1. Стартовая терапия – БРА + индапамил, ИАПФ + индапамил, при неэффективности терапии добавить антагонисты кальция, пересмотреть стратегию мочегонных препаратов.
2. Контроль концентрации калия в плазме, уровня креатинина крови – с коррекцией дозы БРА (ИАПФ), мочегонных.

Задача 2

АД у пациентки не превышает значение 150/95, у пациентки нет поражения органов-мишеней. Показаний для назначения лекарственной терапии нет. Тактика – наблюдательная. Изменение образа жизни. При повышении АД выше 150/95 либо появлении признаков поражения органов мишеней назначить лекарственную терапию. Препарат выбора метилдопа 250 мг – 3 раза в день, с титрацией дозы.

Задача 3

АД у пациентки превышает значение 140/90, у пациентки есть признаки поражения органов-мишеней – МАУ более 30 мг /л. Есть показания для назначения лекарственной терапии. Однако ИАПФ в связи с тератогенным эффектом беременным противопоказаны. Препарат выбора метилдопа 250 мг – 3 раза в день с титрацией дозы.

Задача 4

1. ХОБЛ, тяжелое течение, обострение, вызванное синегнойной палочкой.

Пневмофиброз. Хроническое легочное сердце 2 ст. Дыхательная недостаточность 3 ст.

Артериальная гипертензия 2 степени, 3 стадии, риск 4.

Дислипидемия атерогенная с повышением ЛПНП, ТГ, холестерина крови.

ИБС, стенокардия напряжения 3 ФК, НБПНПГ, ХСН 2, 3 ФК.

2. 1) Антибактериальная терапия.

2) Бронхолитики.

3) Отхаркивающие + муколитики.

4) Стероидные противовоспалительные препараты ингаляционно.

5) Нитраты.

6) ИАПФ или БРА.

7) Статины.

8) Дезагреганты.

9) Антиангинальные препараты.

3. 1) Антибактериальная терапия – учитывая микробную контаминацию и тяжесть течения ХОБЛ, а также отсутствие в анамнезе ука-

заний о непереносимости антибиотиков, отсутствие в анамнезе заболевания почек, можно назначить **цефалоспорины 3-го поколения цефтриаксон 1 г в сутки** внутривенно с учетом чувствительности микроорганизмов к данному антибиотику.

2) Бронхолитики – целесообразно назначить **холиноблокаторы (спирива 18 мкг)**, так как это более селективный в отношении М3 холинорецепторов препарат, симпатомиметики с учетом сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ) возможно рассмотреть по переносимости.

3) Отхаркивающие + муколитики (**бромгексин 8 мг – 3 раза в сутки** – препарат с муколитическим и отхаркивающим действием).

4) Стероидные ингаляционные препараты в рамках лечения ХОБЛ – будесонид (пульмикорт) 200 мкг 2 раза в сутки с возможным увеличением дозы.

5) Нитраты (**моночинкве 50 мг в сутки** однократно – антиангиальное действие, снижает давление в ЛА, не вызывает бронхоспазм).

6) ИАПФ или БРА (при непереносимости ИАПФ) (рамиприл 10 мг в сутки) возможно **назначить телмисартан 80 мг** в сутки – препарат под контролем функции печени, почек).

7) Статины (розувастатин **10 мг** в сутки под контролем АЛТ, АСТ, креатинина, липидов) с коррекцией дозы по переносимости.

8) Дегагреганты (аспирин 0,125 мг, при переносимости тиенопиридины – клопидогрель **75 мг** в сутки).

9) Бета-адреноблокаторы – противопоказаны из-за сопутствующей патологии легких, возможно назначить недигидроперидиновые антагонисты кальция так как систолическая функция сердца сохранена (ФВ = 65 %), а антиангинальный эффект присутствует у этого класса (дилтиазем 60–180 мг в сутки под контролем пульса, ЭКГ, АД).

Сведения об авторах



Белякова Ирина Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Архангельск), врач-кардиолог высшей квалификационной категории МСЧ МВД России по Архангельской области. Автор 67 печатных работ. Член Российского, Европейского кардиологического общества кардиологов.



Воробьева Надежда Александровна – директор Северного филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Северный филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), Архангельск; доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Архангельск)

Учебное издание

**Белякова Ирина Вячеславовна
Воробьева Надежда Александровна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ. РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА ОСНОВЕ
СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Учебное пособие

2-е издание, дополненное

Редактор *В.А. Белова*
Компьютерная верстка *Г.Е. Волковой*

Подписано в печать 24.11.2020.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 6,0. Уч.-изд. л. 2,8.
Тираж 100 экз. Заказ № 2305

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон (8182)20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@yandex.ru

