

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Осетинская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

**КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №4**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ  
УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ КАРДИОЛОГИЯ  
ПО НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ 3.1.20 КАРДИОЛОГИЯ  
ДЛЯ АСПИРАНТОВ**

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ**

*ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ 2 ЧАСА*

г. Владикавказ, 2022

## Лечение АГ. Цели терапии при артериальной гипертензии.

### 1. Снижение АД.

### 2. Торможение прогрессирования, увеличение продолжительности жизни, снижение летальности.

Основной целью лечения АГ должно быть не только стремление снизить АД, но и увеличить продолжительность жизни больных, уменьшить частоту осложнений и летальность. Поскольку причиной смертельных осложнений при АГ, как мы видели, являются поражения органов-мишеней важной задачей медикаментозной терапии является раннее выявление и устранение изменений в органах-мишенях. Простыми для обнаружения и прогностически неблагоприятными признаками поражения органов при АГ являются ГЛЖ и микроальбуминурия. Их выявление является показанием для начала медикаментозной терапии, независимо от цифр АД.

### Немедикаментозная терапия АГ.

Рекомендации по немедикаментозной терапии - высокое содержание калия в диете, значение высокого содержания магния в диете не доказано; контроль окружности талии ( $M < 98\text{см}$ ,  $Ж < 85\text{см}$ ), т.к. ожирение верхней половины туловища связано с повышенным риском смерти от ССЗ.

### Медикаментозная терапия АГ. Требования к идеальному гипотензивному препарату

1. Однократный приём обеспечивает суточный контроль систолического и диастолического АД.
2. Длительный приём (5 лет) не должен создавать причин для отмены.
3. Должен предупреждать и вызывать обратное развитие поражений органов-мишеней и, прежде всего, ГЛЖ.
4. Уменьшать микроальбуминурию.
5. Обладать метаболической нейтральностью.
6. Давать возможность сочетания с другими препаратами.
7. Обладать безопасностью и возможностью комплексного лечебного действия при наличии сопутствующих АГ заболеваний.

**АГС (антигипертензивные средства) назначают больным с установленным диагнозом АГ с целью предупреждения заболеваемости и смертности, для поддержания нормального или оптимального уровня АД и для улучшения качества жизни каждого больного.**

### Основные группы лекарственных препаратов.

В последнее время выделяют четыре основные группы АГС:

- диуретики
- $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ)
- антагонисты кальция (АК)
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)

Кроме указанных основных групп существуют еще:

- вазодилаторы (кроме указанных выше АК), в основном прямого действия
- антиадренергические средства (кроме указанных выше БАБ), в частности сочетающие свойства  $\beta$  – и  $\alpha$  – адреноблокаторов, постсинаптические  $\alpha$  – адреноблокаторов – адреноблокаторы, другие периферические адренергические антагонисты
- агонисты  $\alpha_2$  – адренорецепторов центрального действия
- алкалоиды раувольфии
- новые группы препаратов: ингибиторы рецепторов ангиотензина II, антисеротониновые, блокаторы калиевых каналов, селективные агонисты имидозолиновых рецепторов и др.

### Диуретики.

Обсуждаются два механизма гипотензивного эффекта: прямое или косвенное действие – следствие уменьшения содержания натрия и как следствие уменьшение ОЦК, второе – прямое или не прямое действие на сосуды независимо от натрийуреза.

**Тиазидные и тиазидоподобные диуретики** (гидрохлортиазид, бензтиазид, хлорталидон, индопамид, клопамид).

Гипотиазид (дихлортиазид) таб. 0,025 и 0,1. Оказывает значительное гипотензивное действие при ГБ. Снижение АД связано с диуретическим эффектом, уменьшением ОЦК, вследствие чего уменьшается сердечный выброс. Иногда при приеме гипотиазида как рефлекторная реакция на уменьшение ОЦК возникает тахикардия и увеличивается ОПС. По мере лечения нормализуется электролитический градиент сосудистой стенки, уменьшается ее отечность, снижается чувствительность к катехоламинам и ангиотензиногену. Увеличивается потеря  $K^+$  с мочой. Дозу подбирают индивидуально

**Петлевые диуретики** (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид).

Фуросемид (лазикс) таб. 0,04, ампулы 1% - 2,0 мл. Сильнодействующий диуретик. Действие после приема начинается в среднем через 30 мин. Особенно быстро препарат действует при в/в введении - через 3-4 мин. Механизм действия основан на угнетении обратного всасывания натрия и воды, натрий начинает выходить из сосудистой стенки, т.к. выводится преимущественно внутриклеточный натрий. Всегда с мочой теряются ионы  $K^+$ , поэтому необходимо назначение препаратов калия или комбинация с калий-сберегающими диуретиками. Лазикс вызывает непродолжительный гипотензивный эффект, поэтому препарат мало пригоден для длительного применения, используется чаще при кризах. При длительном применении салуретика можно спровоцировать подагру и скрытую гипергликемию превратить в явную. Также увеличивается свертываемость крови, появляется склонность к тромбозам

Клопамид (бринальдикс) таб. 0,02, механизм действия тот же; но в отличие от фуросемида, обладает более длительным действием - до 20 часов

**Калийсберегающие** (спиронолактон, триамтерен, амилорид).

Триамтерен (птерофен) капсулы по 0,05. Является активным диуретиком, вызывает активное выведение натрия без увеличения выведения калия (т.к. угнетает секрецию калия в дистальных канальцах). Сочетают с препаратами, вызывающими потерю калия. Эффект быстрый, через 15-20 мин, сохраняется 2-6 часов.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) таб. 0,025. Блокирует действие альдостерона путем конкретного взаимодействия, т.к. близок к нему по структуре. Ослабляет явления вторичного гиперальдостеронизма, развивающегося в поздних стадиях ГБ

и при симптоматических гипертензиях, а также при лечении салуретиками тиазидного ряда (гипотиазид). Применять только в сочетании с салуретиками, по 75-130 мг/сут, курсами по 4-8 недель. Потенцирует также действие симпатолитиков. Особенно эффективен при повышенной секреции альдостерона и низкой активности ренина плазмы

### **β – адреноблокаторы**

снижая периферический эфферентный симпатический тонус, вызывают уменьшение ЧСС и МОК, помимо этого описывается механизм действия, связанный с угнетением высвобождения ренина и уменьшением уровня ангиотензина II в крови. При этом устраняются избыточные влияния симпатических нервов на эти процессы, которые регулируются через бета-адренореактивные системы. Особенно широко применяются при лечении начальных стадий гипертонической болезни. Особенностью препаратов этой группы является хорошая переносимость и отсутствие серьезных осложнений. Бета-рецепторы в различных тканях специфичны - выделяют бета-1 и -2 адренорецепторы. Активация бета-1 рецепторов приводит к увеличению силы и частоты сердечных сокращений и к усилению липолиза в жировых депо. Активация бета-2 рецепторов вызывает гликогенолиз в печени, скелетных мышцах, приводит к расширению бронхов, расслаблению мочеточников, гладких мышц сосудов. Механизм действия основан на конкурентной блокаде рецепторов и на стабилизации мембран по типу местных анестетиков.

Все β – адреноблокаторы различаются степенью кардиоселективности, и липофильности, наличием или отсутствием симпатомиметической активности. Установлено, что лечение БАБ приводит к регрессии гипертрофии ЛЖ, причем степень регрессии зависит от выраженности отрицательного хронотропного эффекта (по-видимому БАБ с симпатомиметическим действием не вызывают регрессию ГЛЖ)

**Неселективные БАБ** – пропранолол, надолол, пиндолол. Влияют на β1 и β2 рецепторы, тем самым помимо отрицательного хронотропного эффекта на сердце обладают рядом побочных нежелательных эффектов (периферические вазоспастические сосудистые реакции, бронхоспазм, нарушения углеводного обмена, импотенция, ларингоспазм, депрессия, сонливость, головная боль, крапивница, светобоязнь).

Пропранолол (анаприлин, обзидан) – табл. по 10, 20, 40, 60, 80, 90 мг, ампулы 5 мл. Снижение АД возможно на 5-7 день лечения. Применяется наиболее часто ввиду отсутствия симпатомиметической активности. Вызывает брадикардию, уменьшает сердечный выброс. Также блокирует синтез ренина, так как в юкстагломерулярном аппарате заложены бета-2 рецепторы. Начальная доза 60-80 мг/сут, далее увеличивают до 200 мг/сут. При достижении эффекта - поддерживающие дозы.

Бета-адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, бронхитах, при сопутствующей сердечной недостаточности, язвенной болезни и при ряде хронических заболеваний кишечника. Осторожно назначать при исходной брадикардии и нарушениях ритма. Оптимально сочетание с салуретиками и моторными спазмолитическими средствами.

**Неселективные БАБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом** – картеолол. В меньшей степени, чем пропранолол, вызывают снижение ЧСС, в меньшей степени снижают сердечный выброс в условиях повышенной симпатической активацией.

Оксспренолол (Тразикор) таб. 0,02. Имеет ряд особенностей: обладает антиаритмической активностью. Оказывает преимущественное действие на бета-2 рецепторы, однако селективность неполная. Гипотензивное действие выражено слабее анаприлина. Препараты назначаются энтерально, действие проявляется через 30 мин, максимум через 2-3 часа. Гипотензивный эффект развивается медленно и зависит от стадии заболевания: так при лабильной гипертензии снижение АД наступает уже на 1-3 день, нормализация на 7-10 день. Наиболее четко эффект проявляется у больных с исходной тахикардией и гиперкинетическим типом нарушения гемодинамики. Менее четко гипотензивный эффект наблюдается при стойкой гипертензии на больших цифрах и в пожилом возрасте. Осложнения бывают редко, однако возможна резкая брадикардия с синоаурикулярным блоком и другие нарушения ритма и проводимости.

**Кардиоселективные БАБ** – атенолол, метопролол, метопролол – сукцинат (зок), бетаксол, бисопролол. Избирательно блокируют β1 – адренорецепторы и почти не оказывают влияния на β2 – адренорецепторы бронхов (при назначении больших доз – кардиоселективность может исчезать), не ухудшают кровоток в конечностях, незначительно влияют на углеводный обмен и обладают менее выраженным отрицательным влиянием на липидный обмен. Атенолол – табл. По 25, 50, 100 мг., раствор для в/в введения 0,5 мг/мл.

**Кардиоселективные БАБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом** - ацебутолол, целипролол – табл по 200 мг, начальная доза 200 мг/сутки макс 600 мг/сут. Более значительно уменьшает ГЛЖ, снижает гиперхолестеринэмию, гипертриглицеридэмию, повышает утилизацию кислорода миокардом, ему свойственны дилатирующее влияние на коронарные сосуды и положительный инотропный эффект, способность снижать влияние симпатической иннервации на сердце и снижать уровень фибриногена в крови.

**Антагонисты кальция** уменьшая трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов действуют как вазодилататоры непрямого действия (эффект оказывается преимущественно на артериолярное звено, снижается преднагрузка на сердце), их прием приводят к рефлекторному повышению симпатической активации, что проявляется увеличением ЧСС, концентрации норадреналина и активности ренина. При длительном приеме способны уменьшать гипертрофию ЛЖ. Антагонисты кальция снижают активность метаболических процессов в кардиомиоцитах, сосудистое спротивление, что в конечном итоге приводит к снижению потребления кислорода миокардом и облегчает работу сердца, происходит расширение коронарных сосудов и улучшение коронарного кровообращения. Таким образом, антагонисты кальция группы нифедипина обладают антиангинальным и гипотензивным действием. Обладают натрийуретическим действием, увеличивают почечный кровоток, уменьшают агрегацию тромбоцитов, обладают антиатерогенным действием, верапамил и дилтиазем оказывают проаритмическое действие. По химической структуре выделяют три группы антагонистов кальция (АК): производные фенилалкиламина, дигидроперидина и бензотиазепина:

фенилалкиламины – верапамил, галлапамил, анипамил, тиапамил и др.;

дигидроперидины – нифедипин, никардипин, нимодипин, исрадипин, амлодипин и др.;

бензотиазепины – дилтиазем, клентиазем и др.

В 1996 г. Т.Тоуо-Ока и W.Nayler была предложена классификация АК, в которой АК делятся на три поколения: бензотиазепины и фенилалкиламины составляют препараты I и II поколения, дигидроперидины делятся на препараты трех поколений – к первому поколению относится нифедипин, ко второму поколению – пролонгированные формы нифедипина, фелодипин, исрадипин, к третьему поколению – амлодипин (по классификации Метелицы В.И. (1996 г.) АК составляют препараты только двух поколений).

Фармакодинамический эффект антагонистов кальция не ограничивается их воздействием на сердечно-сосудистую систему. Блокада кальциевых каналов других органов и систем приводит к уменьшению тонуса гладкой мускулатуры пищевода, кишечника, бронхиального дерева и матки. Экстракардиальные эффекты свойственны в большей степени верапамилу и в меньшей степени нифедипину и другим дигидроперидинам.

I поколение – короткодействующий нифедипин – табл по 10 мг, макс суточная доза 40 -60 мг/сут.,

II поколение нифедипин – ретард – табл. 20 мг, макс сут доза 40 мг, (адлат SL, фелодипин, нимодипин, никардипин)

III поколение – амлодипин 2,5-5-10 мг (нормодипин, норваск), лацидипил 4 мг– однократный прием.

### **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента**

Ингибируют превращение ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II; уменьшает секрецию альдостерона, что способствует натрийурезу, расширяют почечные сосуды, уменьшает инактивацию брадикинина, тормозят ренин-ангиотензиновую систему в тканях и сосудистой стенке, тормозят инактивацию предсердного натрийуретического фактора, снижают продукцию вазопрессина, тормозят активность симпатoadреналорвой системы, подавляют гипертрофию гладкой мускулатуры артерий.

Подразделяются на содержащие:

1. SH- группу – каптоприл
2. карбоксильную группу – эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, лизиноприл, квиноприл.
3. фосфонильную – фазиноприл.
4. гидроксановую – индраприл.

Первое поколение: средней продолжительности действия (4-6 часов) – каптоприлы.

Второе поколение: продленное действие – остальные ингибиторы АПФ.

Каптоприл – табл. 12,5; 25, 50, 100 мг, максимальная суточная доза 200-300 мг.

Эналаприл – табл. 2,5; 5, 10, 20 мг, амп – 1,25 мг/мл. максимальная суточная доза – 20-40 мг.

Периндоприл (престариум) – табл. 2, 4 мг, максимальная суточная доза 8 мг.

Фозиноприл (моноприл) – табл 10 мг, максимальная суточная доза 40 мг.

Лизиноприл - табл. 5,10, 20, 40 мг, максимальная суточная доза 40 мг.

### **Антагонисты рецепторов ангиотензина II.**

Непосредственно блокируют рецепторы ангиотензина II, вызывают те же эффекты, что и ингибиторы АПФ.

Лозартан (казаар) – капсул 50,100мг, максимальная суточная доза 100 мг.

### **Прямые вазодилаторы**

вызывают непосредственную релаксацию сосудов, в первую очередь артериальных, благодаря торможению фосфолирирования специальной цепи белка миозина и ингибированию входа ионов кальция в клетки.

Гидролозин (апрессин) табл 10, 50, 100 мг., амп. 20 мг/мл, максимальная суточная доза 300 мг. Подавляет активность ряда ферментов в сосудистой стенке, что приводит к падению ее тонуса. Понижает преимущественно диастолическое давление. Начинают с доз 10-20 мг 3 раза в день, далее разовую дозу увеличивают до 20-50 мг. Применяют только в сочетании с другими средствами, особенно показан при брадикардии и малом сердечном выбросе (гипокинетический тип). Рациональное сочетание резерпин + апрессин (адельфан) + гипотиазид. Хорошо комбинируется с бета-адреноблокаторами - это одна из лучших комбинаций для больных со стойкой гипертензией. Побочное действие апрессина: тахикардия, усиление стенокардии, пульсирующие головные боли, покраснение лица.

**α- адреноблокаторы** блокируют α1 адренорецепторы на уровне периферических артериол, что снижает ОПСС и вызывает гипотензивный эффект

I поколение - пролазин (минипресс) капсул. По 1,2 5 мг , табл, 1,5 мг, максимальная суточная доза 20 мг.

II поколение – доксазозин (кордура) – по1,2,4,8 мг, макс 16 мг в один прием.

Эбранил (урапидил) – капсул. продленного действия по 30,60,90 мг и ампулы для в/в введения по 25 и 50 мг (два механизма действия –блокируют постсинаптические рецепторы и стимулирует серотониновые рецепторы типа I A продолговатого мозга, что снижает активность симпатической нервной системы).

### **α 2 – агонисты преимущественно центрального действия**

стимулируют α 2 адренорецепторы в вазомоторном центре продолговатого мозга, что приводит к торможению симпатической импульсации и снижению АД

**Допегит** (альдомет, альфа-метил-дофа), табл. по 0,25 4 раза в день. Повышает активность альфа-адренорецепторов ствола мозга, и как следствие, снижает симпатическую активность на периферии. Действует преимущественно на общее периферическое сопротивление, в меньшей степени уменьшает сердечный выброс. Механизм действия связан с нарушением синтеза симпатических медиаторов - образуется сложный метилированный медиатор: альфа-метилнорадреналин. При длительном применении возможны побочные эффекты: задержка натрия и воды в организме, увеличение ОЦК, объемная перегрузка сердца, что может привести или усугубить сердечную недостаточность. Поэтому необходимо комбинировать с салуретиками: аллергические реакции, напоминающие СКВ, дерматиты. Лечение целесообразно начинать с малых доз (3 таб. в сутки), постепенно доводя дозу до 6 таб, в день. При длительном лечении проводят реакцию Кумбса через каждые 6 месяцев или заменяют препарат.

**Гемитон** (клофелин, катапресан) табл. 0,075 мг производное имидазолина. Действует на альфа-адренорецепторы головного мозга и оказывает тормозное влияние на сосудодвигательный центр продолговатого мозга, обладает также седативным действием. Главным образом, снижает общее периферическое сопротивление, возможно, действует и на спинной мозг, почти

нет побочных эффектов, кроме сухости во рту, замедления двигательной реакции. Гипотензивный эффект в целом слабый. Применять по 0,075 мг \* 3 р.

### **Стимуляторы I<sub>1</sub> имидазолиновых рецепторов**

Стимулируя имидазолиновые рецепторы в ЦНС, снижают тонус симпатической нервной системы, снижают уровень катехоламинов в крови, угнетают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Моксонидин (цинт, физиотенз), рилменидин

### **Симпатолитики**

**Гуанетидиновые соединения** гуанетидин (октадин, изобарин, исмелин, сульфат) 0,025. Механизм действия октадина основан на вымывании из гранул нервных окончаний катехоламинов и усилении их утилизации. Является одним из самых сильнодействующих препаратов. В отличие от резерпина, не способен проникать через ГЭБ. Снижает тонус артериол (уменьшает периферическое сопротивление и диастолическое давление) и тонус вен (увеличивает количество крови в венозном резервуаре и уменьшает венозный возврат к сердцу, тем самым уменьшая сердечный выброс). Гипотензивное действие препарата усиливается при переходе в вертикальное положение, таким образом может возникать гипотония в ортостазе и при физической нагрузке. Ортостатический коллапс очень опасен при наличии атеросклероза. В первые дни лечения целесообразно назначать малые дозы (25 мг.сут) во избежание ортостатических осложнений. Далее дозу постепенно увеличивают. АД при контроле лечения октадином необходимо измерять не только лежа, но и стоя. Из-за значительного количества осложнений не является препаратом выбора при ГБ. Показанием к его применению является стойкая артериальная гипертензия + отсутствие эффекта от других гипотензивных средств. Абсолютно противопоказан при феохромоцитоме.

### **Алколоиды раувольфии (нейролептики центрального действия)**

Резерпин (рауседил), ампулы по 1,0 и 2,5 мг, таб 0,1 и 0,25 мг. Проникает через ГЭБ и оказывает действие на уровне ствола мозга и периферических нервных окончаний. Гипотензивный эффект средний, механизм действия основан на истощении депо катехоламинов (вызывает дегрануляцию катехоламинов и последующее их разрушение в аксоплазме нейронов). Вследствие угнетения симпатической нервной системы начинает преобладать парасимпатическая, что проявляется симптомами ваготонии: брадикардия, повышение кислотности желудочного сока + увеличение моторики желудка, что может способствовать образованию пептической язвы. Резерпин может также спровоцировать бронхиальную астму, миоз. Отсюда противопоказания: язвенная болезнь, бронхиальная астма, беременность. Начинают лечение с 0,1-0,25 мг/сут, постепенно доводя дозу до 0,3-0,5 мг/сут. Снижение давления происходит постепенно, в течение нескольких недель, но при парентальном введении рауседила (обычно при кризах) эффект наступает весьма быстро.

Раунатин (раувазан) таб. 0,002, слабее резерпина выражено действие на ЦНС + обладает антиаритмической активностью, так как содержит алколоид аймалин.

Мочегонные средства: наиболее обоснованным при гипертонической болезни является применение натрийуретических препаратов (салуретиков).

### **Активаторы калиевых каналов**

Активируя калиевые каналы, тормозят вход кальция по кальциевым каналам в гладкомышечную клетку, что приводит к расслаблению артериол, артерий и снижению АД

Миноксидил – табл. по 1 мг, в два приема терапевтическая суточная доза 10-20, максимальная - 40 мг

Диоазоксид (гиперстат) используется для лечения кризов.

## **Симптоматические гипертензии.**

**Общие сведения** АГ, имеющая установленную причину, считается симптоматической. Распространенность симптоматической АГ - 5-10% всех случаев АГ.

Косвенные признаки: данные анамнеза, физикального и лабораторного исследований, указывающие на симптоматическую АГ; резистентность к лечению; усугубление АГ, первоначально поддающейся терапии; быстро прогрессирующая или злокачественная АГ; отсутствие АГ в семейном анамнезе и АД диаст > 110 мм рт.ст.

Наиболее частые причины развития Симптоматической АГ: эндокринные нарушения (синдром Кушинга, феохромоцитомы, избыточная продукция кортизола), патология сосудистой системы (коарктация аорты, вазоренальные гипертензии – стеноз почечных артерий), паренхиматозные заболевания почек (нефриты), заболевания ЦНС, медикаментозные.

**Лекарственная АГ, связанная с приемом пероральных контрацептивных средств** или приемом эстрогенов в постменопаузе. В 5% случаев у женщин, использующих пероральные контрацептивы в течение 5 лет, развивается АГ вследствие увеличения ОЦК, обусловленного активацией ренин-альдостероновой системы. Определенную роль может так же играть развивающееся при гормональной контрацепции резистентность к инсулину. Обычно она проявляется небольшим постоянным подъемом АД сист (на 5 мм рт. ст.) и АД диаст (на 2 мм рт. ст.), и через 3 мес после отмены контрацептивов АД нормализуется. Всем женщинам, употребляющим пероральные контрацептивы, через 3—6 мес после начала приема измеряют АД, и при его повышении рекомендуют иные способы контрацепции.

Диагностика: правильно собранный анамнез.

Лечение – отмена гормональных препаратов, эффективно сочетание диуретика со спиронолактоном.

НСПВС. Механизм: подавление синтеза сосудорасширяющих простагландинов. Лечение: перейти на прием парацетамола или повысить дозу гипотензивных средств.

Алкоголь. До 10% всех случаев АГ у молодых мужчин вызвано алкоголем.

Если необходимо медикаментозное лечение,

Кокаин. Стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват норадреналина нервными окончаниями. Кроме АГ, наблюдаются аритмии, судорожные припадки, ИМ, инсульты (обычно в пределах 1 ч после употребления кокаина). Лечение гипотензивное - фентоламин; антиаритмическое - бета-адреноблокаторы.

Циклоспорин. Лечение - лобеталол или центральные альфа-адреностимуляторы. Не назначать препараты, повышающие уровень циклоспорина, в том числе - дилтиазем, никардипин и верапамил.

**Паренхиматозные заболевания почек** - наиболее частая причина симптоматической АГ (2-5% всех случаев) после пероральных контрацептивов.

Этиология. Чаще всего – хронический гломерулонефрит, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия. Непосредственная причина АГ – гиперволемиа, развивающаяся вследствие нарушения экскреции солей и воды, уменьшения почечного кровотока и усиления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Диагностика. Правильно собранный анамнез. Клинические анализы мочи, проба Нечипоренко, Земницкого, Реберга, УЗИ почек (двустороннее уменьшение и сморщивание почек), биопсия почек.

Лечение: терапия основного заболевания петлевые + диуретики (могут потребоваться высокие дозы). При резистентности можно применить ингибиторы АПФ и/или антагонисты кальция, затем альфа-адреноблокатор и/или лабеталол. Если необходимо более интенсивное лечение, можно добавить миноксидил. Для снижения АД в терминальной стадии почечной недостаточности могут потребоваться гемодиализ или трансплантация почки. Не назначать НСПВС (подавляют синтез сосудорасширяющих почечных простагландинов), калий-сберегающие диуретики и препараты калия.

**Реноваскулярная гипертензия** АГ, развивающаяся при поражении сосудов почек. У людей пожилого возраста чаще вызывается атеросклерозом, тромбозом почечных артерий, а у молодых (особенно женщин) – связана с фибромышечной дисплазией основного ствола или ветвей почечной артерии. В результате ишемии почки, снижение пульсового давления и усиление секреции ренина и альдостерона, что ведет к задержке жидкости и росту сердечного выброса. Встречается в 1% всех случаев АГ, 30% всех случаев быстропрогрессирующей или злокачественной АГ.

Чаще развивается у мужчин среднего и пожилого возраста. В 25% случаев поражение носит двусторонний характер.

Анамнез и клиника: следует подозревать реноваскулярную АГ при начале в возрасте < 30 лет или быстром прогрессировании в возрасте > 50 лет, резистентности к лечению, ухудшении почечной функции после назначения ингибиторов АПФ, возникновении резистентности при первоначальной хорошей реакции на лечение, злокачественной АГ, рецидивах отека легких, внезапном ухудшении почечной функции у больного с АГ, сосудистых шумах в эпигастрии, боковых и подвздошных отделах живота, распространенном атеросклерозе.

Скрининг: каптоприловая проба: определяется исходная активность ренина плазмы, дают каптоприл (50 мг внутрь в 10 мл воды) и через 60 мин снова забирают кровь на исследование ренина. Проба считается положительной, если активность ренина после стимуляции выше 12 нг/мл/ч.

Диагностика. Почечная ангиография с определением активности ренина в почечных венах. При одностороннем повышении активности ренина вероятность клинического улучшения после восстановления перфузии составляет 80—85%. В то же время отсутствие такой асимметрии не может считаться надежным диагностическим критерием, и некоторые специалисты предпочитают осуществлять вместо этого исследование “пробную” баллонную дилатацию.

Лечение. Восстановление кровотока в почечной артерии в 85% случаев приводит к снижению АД.

Большинство специалистов считают, что ангиопластика или хирургическая коррекция показаны при: плохо поддающейся лечению АГ, ухудшении почечной функции на фоне медикаментозного лечения, непереносимости лекарственных препаратов или невыполнении врачебных предписаний, молодом возрасте больного.

Медикаментозное лечение: антагонисты кальция, а-адреноблокаторы, диуретики. Ингибиторы АПФ хорошо снижают АД, однако при двустороннем стенозе почечной артерии или стенозе артерии единственной почки они могут вызвать острую почечную недостаточность. Даже в том случае, когда медикаментозное лечение приводит к стойкому снижению АД, возможно ухудшение почечной функции и снижение объема почечной паренхимы. В связи с этим у данных больных проверяют функцию и размеры почек каждые 3-6 мес. Долговременное медикаментозное лечение обычно назначают при противопоказаниях к ангиопластике или ее неэффективности.

**АГ эндокринного генеза.**

**Первичный гиперальдостеронизм**, АГ в данном случае чаще связана с наличием доброкачественной аденомы надпочечников (60%) или их двусторонней гиперплазии (40%). Установлена семейная форма альдостеронизма, обусловленная мутацией генов, кодирующих синтез энзима, что ведет к избытку минералокортикоида и способствует возникновению гипертензии и гипокалиемии. Распространенность - < 1% всех случаев АГ.

Клиническая картина. АГ с гипокалиемией, которая может проявиться на фоне лечения диуретиками (в 75% случаев уровень калия сыворотки < 3,5 мэкв/л). Другие, непостоянные проявления - миалгия, судороги или мышечная слабость, полиурия, полидипсия, метаболический алкалоз, нарушение толерантности к глюкозе, множественные кисты почек.

Скрининг - характерны активность ренина плазмы < 1 нг/мл/час и отношение содержания альдостерона и ренина в плазме > 20.

Если суточная экскреция калия у больного с гипокалиемией на фоне обычного потребления натрия (суточная экскреция натрия > 100 мэкв) и без приема препаратов калия и диуретиков меньше 30 мэкв/л, первичный альдостеронизм можно исключить, в противном случае продолжают обследование по нижеприведенному плану.

Диагностика. Суточная экскреция альдостерона, натрия и кортизола; активность ренина плазмы в вертикальном положении, уровень калия сыворотки.

Отменить диуретики, восполнить запасы калия в организме и восстановить его нормальный уровень в сыворотке (на это могут потребоваться недели и месяцы).

Назначают диету с высоким содержанием натрия или в/в введение 0,9% NaCl (2 л за 6 ч). Первичный альдостеронизм диагностируют (при условии, что синдром Кушинга исключен), если содержание альдостерона в моче значительно повышено (на фоне высокого потребления натрия), либо уровень альдостерона в сыворотке в положении лежа после введения 0,9% NaCl превышает 100—200 нг/л (не происходит торможения выброса альдостерона). Для дифференциального диагноза аденомы и двусторонней гиперплазии надпочечников используют КТ. При неоднозначных результатах прибегают к МРТ или скинтиграфии надпочечников с йодсодержащими производными холестерина. Если же и в этом случае диагноз неясен, проводят двустороннюю катетеризацию надпочечниковых вен (если уровень альдостерона различается менее чем в 2 раза, вероятен диагноз гиперплазии).

Лечение. Двусторонняя гиперплазия надпочечников - калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид или триамтерен) с нифедипином или без него. Аденома надпочечников - предоперационный курс спиронолактона с последующей

хирургической резекцией. Выздоровление наступает в 75% случаев, в остальных 25% случаев АГ сохраняется и требует медикаментозного лечения.

**Феохромоцитома** – опухоль хромаффинной ткани, которая может локализоваться в надпочечниках (более чем в 80% случаев это одиночная доброкачественная опухоль) или симпатических ганглиях (параганглиома). Ее клетки продуцируют активные катехоламины, преимущественно адреналин. Опухоль, продуцирующая адреналин, чаще локализуется в надпочечниках и вызывает преимущественно систолическую АГ, опухоли другой локализации чаще продуцируют норадреналин и индуцируют систоло-диастолическую гипертензию. В 10% феохромоцитомы бывают злокачественными, в 10% - двусторонними и в 10% прослеживается семейная предрасположенность, для которой характерно поражение нескольких эндокринных желез - множественный эндокринный аденоматоз типа II А (медулярный рак щитовидной железы гиперплазия паращитовидных желез) или типа II Б (невромы слизистых - ганглионевромы).

Распространенность < 1% всех случаев АГ. В 50% случаев АГ носит постоянный, в 50% - кризовый характер. В отдельных случаях АГ вообще нет. Бывают приступы сердцебиения, головная боль, потливость, ортостатическая гипотония, похудание, нарушенная толерантность к глюкозе.

Скрининг. Суточная экскреция метанефринов > 1,3 мг. Возможны ложноположительные результаты, особенно если больной принимает симпатомиметики, ингибиторы МАО (фенелзин, транилципромин) или лабеталол. Наблюдались ложноотрицательные результаты после применения рентгеноконтрастных препаратов, содержащих метилглюкамин (Ренографин, Гипак). Уровень катехоламинов в плазме > 2000 пг/мл. Если этот показатель составляет 500—2000 пг/мл, используют клонидиновую пробу (если уровень катехоламинов в плазме через 3 ч после приема 0,3 мг клонидина не снижается более чем на 50%, то это свидетельствует о феохромоцитоме, перед забором крови больной должен находиться в покое по меньшей мере в течение 30 мин). В межкризовом периоде с нормальным АД, уровень катехоламинов в плазме может быть нормальным. Многие острые состояния (ИМ, диабетический кетоацидоз, шок, инсульт), а также хронические заболевания (гипотиреоз, язвенная болезнь, депрессия, ХОЗЛ, СН) могут сопровождаться повышением уровня катехоламинов в плазме и ложноотрицательными результатами.

Диагностика: клонидиновая проба (прием клонидина может вызвать выраженную гипотонию).

Определение локализации опухоли. В 90% случаев опухоль удается обнаружить при КТ. К другим методам относится скинтиграфия с <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанидином и селективная ангиография с определением регионального содержания катехоламинов.

Лечение. Неотложное лечение тяжелой АГ - фентоламин в/в. Радикальное лечение метод выбора - хирургическое удаление опухоли. В предоперационный период назначают альфа-адреноблокаторы (феноксibenзамин или доксазозин до стабилизации АД на нормальном уровне в течение 5—10 сут) для того, чтобы избежать резкого подъема АД при манипуляциях с опухолью и компенсировать характерную для феохромоцитомы гиповолемию. В послеоперационный период может развиваться гипогликемия (лечение - глюкоза в/в), иногда - артериальная гипотония (лечение - инфузионные растворы и фенилэфрин). Для выявления отдаленных рецидивов необходимо длительное послеоперационное наблюдение. Если хирургическое удаление неосуществимо, применяют постоянное лечение феноксibenзамин. (альфа-адреноблокатор для приема внутрь) или альфа-метилтирозином (ингибитор синтеза катехоламинов для приема внутрь).

**Синдром Иценко-Кушинга** обусловлен гормонально активной аденомой коры надпочечника (15% случаев), а так же злокачественными опухолями вненадпочечниковой локализации, продуцирующими АКТК-подобные пептиды (15%), например бронхогенный рак легких. От синдрома Иценко-Кушинга следует отличать болезнь Иценко-Кушинга (70%), являющуюся следствием повышенной секреции аденокортикотропного гормона гипофизом, что ведет к двухсторонней гиперплазии надпочечников и повышению секреции гормонов коры надпочечников.

Распространенность < 1% всех случаев АГ.

Клиническая картина. Проявления разнообразны и включают ожирение туловища, лунообразное лицо, кровоподтеки, атрофию мышц, отеки, стрии, угри, гирсутизм, остеопороз, сниженную толерантность к глюкозе, гипокалиемию.

Скрининг. Суточная экскреция свободного кортизола превышает 100 мкг - синдром Кушинга вероятен.

Ночная дексаметазоновая проба: в полночь назначают 1 мг дексаметазона, в 8:00 определяют уровень кортизола в плазме. Если последний превышает 70 мкг/л, проводят пролонгированную дексаметазоновую пробу.

Диагностика. Определяют исходный уровень АКТГ в плазме, затем проводят пролонгированную дексаметазоновую пробу. Для этого дексаметазон назначают по 0,5 мг в течение 2 сут каждые 6 ч, затем по 2 мг также в течение 2 сут каждые 6 ч. На вторые сутки после окончания введения каждой дозы измеряют уровень кортизола в плазме и свободного кортизола в моче.

- Опухоли надпочечников - никакие дозы дексаметазона не вызывают угнетения секреции кортизола, АКТГ в крови не обнаруживается.

- Синдром эктопической секреции АКТГ - никакие дозы дексаметазона не вызывают угнетения секреции кортизола, уровень АКТГ повышен.

- Болезнь Кушинга (гиперсекреция АКТГ гипофизом, двусторонняя гиперплазия надпочечников) секреция кортизола не подавляется низкими, но подавляется высокими дозами дексаметазона менее чем на 50% по сравнению с исходным уровнем, уровень АКТГ нормальный или повышенный.

Примерно в 10% случаев при болезни Кушинга характерного подавления секреции кортизола не происходит, примерно в 5% случаев наблюдается подавление секреции кортизола при синдроме эктопической секреции АКТГ.

Лечение.

Аденома гипофиза: трансфеноидальная гипофизэктомия в 80% случаев приводит к улучшению состояния. Эффективно также облучение тяжелыми частицами. Двусторонняя адреналэктомия обычно применяется при тяжелых инвалидизирующих симптомах, не поддающихся иным видам лечения. В качестве адьювантной терапии используют кетоконазол и митоган, подавляющие секрецию кортизола надпочечниками. Синдром эктопической секреции АКТГ: по возможности - удаление опухоли. Для подавления секреции кортизола надпочечниками применяют кетоконазол, метапирон, аминоглутетимид (по отдельности или вместе).

Аденома и рак надпочечников: хирургическое удаление. В случае неоперабельных опухолей или неполной резекции - митоган.

Медикаментозное лечение нельзя рассматривать как основное, но можно использовать как дополнительное (диуретики, в том числе спиронолактон).

**Коарктация аорты** - повышение давления на руках связано с наличием механического препятствия (врожденное сужение аорты ниже места отхождения левой подключичной артерии, дистальнее места прикрепления артериальной связки, сужение может быть локальным или протяженным). Наряду с этим наблюдается активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы.

Распространенность < 0,1—1% всех случаев АГ.

Клиническая картина. Возможны жалобы на похолодание стоп и перемежающуюся хромоту. При физикальном исследовании АД на руках выше, чем на ногах, дрожание над выемкой грудины, систолический шум, лучше всего прослушивающийся по задней поверхности грудной клетки слева, в большинстве случаев - отсутствие пульса на бедренной артерии. На рентгенограмме - узурация ребер (из-за повышенного коллатерального кровотока по межреберным артериям) и деформация дуги аорты, напоминающей по форме цифру 3. Аортальный клапан в 1/3 случаев - двустворчатый. К осложнениям относятся СН, эндокардит, инсульты.

Течение. Без хирургической коррекции 80% больных умирают от осложнений АГ. В большинстве случаев смерть наступает на 2-4 десятилетия жизни от поражения сердца (50%), внутрисерпных кровоизлияний (спонтанных или вызванных разрывом аневризмы церебральных артерий, 13%), или разрыва аорты (> 20).

Диагностика. Аортография, МРТ.

Лечение. Метод выбора - хирургическая коррекция или ангиопластика. В послеоперационном периоде может развиваться временное усугубление АГ, которое обычно можно предупредить профилактическим назначением бета-адреноблокаторов. Медикаментозное лечение - ингибиторы АПФ, антагонисты кальция.

### **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

(по данным первого доклада экспертов научного общества по изучению АГ Всероссийского общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) 2000 г.

<b>Диуретики:</b>	
Индапамид табл по 2,5 мг	2,5/сут в 1 прием
Гидрохлортиазид табл 12,5 -25-50 мг	12,5-50 мг/сут в 1 прием
Амилорид табл	5-10 мг/сут в 1 прием
Индапамид-ретард табл	1,5 мг/сут в 1 прием
Ксипамид	10-20 мг/сут в 1 прием
Триамтерен	25-100 мг/сут в 1 прием
Фуросемид	40-240/сут в 2-3 приема
<b>β-блокаторы</b>	
Ацебутолол	200-800 мг/сут в 1 прием
Атенолол	25-100 мг/сут в 1-2 приема
Бетаксоллол	5-20 мг/сут в 1 прием
Бисопролол	5-20 мг/сут в 1 прием
Метопролол	50-300 мг/сут в 2 приема
Надоллол	80-240 мг/сут в 1-2 приема
Пиндолол	10-60 мг/сут в 2 приема
Пропранолол	40-480 мг/сут в 2 приема
Оксипреналол	80-480 мг/сут в 2-3 приема
<b>α-адреноблокаторы</b>	
доксазозин	1-16 мг/сут в 1 прием
Празозин	0,5-20 мг/сут в 2-3 приема
Теразозин	1-10 мг/сут в 1 прием
<b>α- и β- адреноблокаторы</b>	
карведилол	12,5-50 мг/сут в 2 приема
<b>Антагонисты кальция</b>	
Нифедипин	30-120 мг/сут в 1 прием
Амлодипин	2,5-10 мг/сут в 1 прием
Исрадипин	5-20 мг/сут в 1 прием
Лацидипин	2-4 мг/сут в 1 прием
Фелодипин	2,5-20 мг/сут в 1 прием
Верапамил	120-480 мг/сут в 1 прием
Верапамил-ретард	240 мг/сут в 1 прием
Дилтиазем	180-360 мг/сут в 2-3 приема
<b>Ингибиторы АПФ</b>	
Каптоприл	25-150 мг/сут в 2-3 приема
Квинаприл	5-80 мг/сут в 1 прием
Лизиноприл	2,5-40 мг/сут в 1 прием

Моэксиприл	7,5-15 мг/сут в 1 прием
Периндоприл	4-8 мг/сут в 1 прием
Рамиприл	1,25-20 мг/сут в 1 прием
Трандолаприл	1-4 мг/сут в 1 прием
Фозиноприл	10-40 мг/сут в 1 прием
Цилазаприл	2,5-5 мг/сут в 1 прием
Эналаприл	5-40 мг/сут в 1-2 приема
<b>Антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов</b>	
Лосартан	25-100 мг/сут в 1-2 приема
Валсартан	80-320 мг/сут в 1 прием
Ирбесартан	150-300 мг/сут в 1 прием
Кандесартан	8-16 мг/сут в 1 прием
Телмисартан	40-80 мг/сут в 1 прием
<b>Препараты центрального действия</b>	
Гуанфацин	0,5-6 мг/сут в 1-2 приема
Клонидин	0,2-1,2 мг/сут в 2-3 приема
Метилдопа	500-3000 мг/сут в 2 приема
Моксонидин	2-4 мг/сут в 1-2 приема
Рилменидин	1-2 мг/сут в 1-2 приема
<b>Комбинированные препараты</b>	
Логимакс	Метопролол+фелодипин
Капозид	Каптоприл+гидрохлортиазид
Ко-ренитек, Энап-Н	Эналаприл+гидрохлортиазид
Нолипрел	Периндоприл+индапамид
Гизаар	Лосартан+ гидрохлортиазид
Ко-диован	Валсартан+ гидрохлортиазид

### Купирование гипертонического криза.

Нитропруссид натрия	0,25-10 мг/кг/мин в/в инфузия (немедленно/2-5 мин)
Нитроглицерин	5-100 мг/мин в/в инф. (2-5 мин/3-5 мин.)
Эналаприлат	1,25-5 мг каждые 6 часов, в/в (15-30 мин/6 час)
Гидралазина гидрохлорид	10-20 мг в/в, инфузия 10-50 мг в/м (10-20 мин/3-8 часов)
Диазоксид	50-300 мг в/в болюс, можно повторно или 15-30 мг/мин в/в инфузия (2-4 мин/6-12 час)
Фентоламин	5-15 мг в/в (1-2 мин/2-3 час)
Фуросемид	20-40 мг в/в или в/м (5 мин/2-3 час)
Пентамин	0,2-0,5-0,75 в 20 мл р-ра в/м 0,3-1,0 мл 5% р-ра (5-15 мин/3-4 часа)
Клонидин	0,1-0,2 мг в/в медленно, в/м 0,1
<b>Пероральные</b>	
Клонидин	0,15-0,3 мг/сублингвально и перорально (per os-30-60 мин, сублингв.-5-10мин/4-6 час)
Нифедипин	5-20 мг (per os-15-20 мин, сублингв.-5-10/4-6 ч)
Каптоприл	6,25-50 мг (per os 15-60 мин/4-6 ч)