**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**КАФЕДРА «ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ 2»**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

«**Обсуждено**» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  ***«Утверждено****»-*

на заседании кафедры\_\_\_\_\_\_\_ Председатель УМС

Прот.№\_\_\_от\_\_\_\_\_\_\_2019 г факультета\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Зав.каф. Садыкова А.А. **Т**урсунбаева А.Т.

План-разработка практического занятия №25

на тему: **Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика симптоматических артериальных гипертензий. Эндокринная патология.**

по дисциплине: **«Внутренние болезни 2 »**

для студентов, обучающихся по специальности:

**( 560002) Педиатрия**

Составитель: Исмаилова Ф.У.

Ош – 2019

**Тема практического занятия:** «**Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика симптоматических артериальных гипертензий. Эндокринная патология**». (50мин)

**План занятия:**

1. Определение понятия «Симптоматические артериальные гипертензии».
2. Разобрать вопросы этиологии и патогенеза САГ на фоне эндокринной патологии.
3. Особенности симатоматических гипертензий. Виды.
4. Классификация САГ.
5. Клиника САГ, поражение отдельных органов и систем при САГ на фоне эндокринной патологии.
6. Феохромоцитома.
7. Синдром Конна.
8. Болезнь Иценко-Кушинга.
9. Методы диагностики САГ.
10. Лечение и профилактика САГ.

**Задачи:**

 1. Формировать умения анализировать, активно использовать полученные знания и

 умения в профессиональной деятельности.

 2. Формировать готовность и способность целесообразно действовать в соответствии

 со стандартами оказания медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

 3. Формировать готовность и способность мобилизовать профессионально важные

 качества (толерантность, ответственность, способность работать в коллективе,

 стремление к саморазвитию), обеспечивающие продуктивность трудовой

 деятельности специалиста.

 **Вид занятия:** практическое

**Контрольные вопросы:**

1. Дайте определение симптоматической артериальной гипертензии.

2. Расскажите, как классифицируются САГ.

3. Перечислите этиологию феохромоцитомы, синдрома Конна и болезни Иценко-Кушинга.

4. Охарактеризуйте их патогенез.

6. Назовите основные клинические проявления.

7. Перечислите данные объективного осмотра, характерные для САГ.

8. Укажите диагностические методы САГ.

9. Выберите принципы лечения САГ на фоне патологии эндокринных органов.

 10. Расскажите об осложнениях и прогнозе САГ.

11. Перечислите группы препаратов, используемых при САГ.

19. Определите меры профилактики САГ

**Цель практического занятия:** Научиться распознавать проявления САГ на фоне эндокринной патологии. Научиться составлять план обследования больных с САГ и проводить дифференциальный диагноз. Научиться составлять план лечения больных с САГ на фоне эндокринной патологии и оказывать неотложную помощь при развитии жизнеугрожающих состояниях.

 **Средства обучения и контроля:**

 1. методическая разработка занятия

 2. учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов к занятию

 3. дидактические средства контроля и тренажа:

1. тестовые задания;
2. ситуационные задачи с эталоном ответов;

**Формы контроля:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма контроля** | **Цель** |
| Индивидуальный устный | * выявить уровень теоретической подготовки, умения оперировать знаниями;
* определить уровень логического, клинического мышления;
* развивать речь
 |
| Индивидуальный письменный | * выявить уровень подготовленности всей группы и каждого студента в отдельности
 |
| Практический* решение учебных заданий проблемного характера
* выполнение практических действий, заданий
 | * выявить уровень самостоятельного мышления, умения анализировать явления, выделять главное
* определить уровень клинического (профессионального) мышления;
* проверить умение выполнения манипуляции, практического действия.
 |

**Междисциплинарные связи:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Дисциплины и профессиональные модули* | *Тема* |
| 1. Общепрофессиональные дисциплины- Анатомия и физиология человека- Латинский язык | * Сердечно-сосудистая, кровеносная, мочевыделительная системы.
* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
* Терминология.
 |
|  Диагностическая деятельность- Пропедевтика клинических дисциплин  | * Методы обследования пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
* Дополнительные методы обследования пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной систем.
 |
|  Общепрофессиональные дисциплины - Клиническая фармакология  | * Гипотензивные препараты
* Гормональные препараты
* Витамины
* Противоотечные средства
 |

**Внутридисциплинарные связи:**

 1. Гипертоническая болезнь.

 2. Заболевания щитовидной железы.

 3. Опухоли надпочечников.

 **Уровни усвоения:** 2,3

2. – репродуктивный (выполнение деятельности по образцу, инструкции или под руководством);

3. – продуктивный (планирование и самостоятельное выполнение деятельности, решение проблемных задач).

**Карта компетенции:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Код и формулировка компетенций** | **Результаты обучения** **(ООП)** | **Результат обучения** **(дисциплины)** | **Результаты обучения** **(темы)** |
| **1.** | ПК13- способен выявлять у пациентов основные симптомы и синдромы заболеваний, использовать алгоритм постановки диагноза (основного, сопуствующего, осложнений) с учетом МКБ-10, выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных синдромов, угрожающих жизниПК14 - способен анализировать и интерпретировать результаты современных диагностических технологий у детей и подростков для успешной лечебно-профилактической деятельности | **РОооп-5**- Владеет алгоритмом постановки предварительного, клинического и заключительного диагнозов и методами проведения судебно-медицинской экспертизы.**РОооп-8:** Владеет алгоритмом постановки предварительного, клинического и заключительного диагноза, выполнения лечебных мероприятий наиболее часто встречающихся заболеваний и оказанию первой врачебной помощи при неотложных и жизнеугрожающих состояниях детей и подростков. | **РОд-1:** способен и готов анализировать причины и механизмы развития заболевания, клиническую картину, классификацию и диагностические мероприятия; способен к оформлению медицинских документов.**РОд-2:** способен и готов использовать современные подходы в диагностике и лечении заболеваний, оказанию неотложной помощи при жизнеугрожающих состояниях. | **РОт**: Знает и понимает: Этиологию, патогенез, классификацию, клиническую картину САГ на фоне эндокринной патологии. - Методы современной диагностики и дифференциальный диагноз САГ на фоне эндокринной патологии с учетом их течения и осложнения.Умеет на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования:- выявить у больного, симптомы САГ;- составить план лабораторного и инструментального обследования для подтверждения предполагаемого диагноза САГ и интерпретировать полученные результаты;- сформулировать развернутый клинический диагноз, руководствуясь современной классификацией САГ;- произвести детализацию диагноза у конкретного больного, а именно, этиологию, механизм развития болезни, осложнений; - произвести обоснование клинического диагноза у больного с оценкой результатов обследования и выявить критерии диагностики;Владеет: - методикой назначения адекватной индивидуальной терапии;- навыками определения прогноза САГ на фоне эндокринной патологии у конкретного больного;- мерами вторичной профилактики и экспертизы трудоспособности; – навыками оказания первой медицинской помощи при неотложных состояниях. |
| **2.** | **ПК-16**: Способен назначать больным детям и подросткам адекватное лечение в соотвествие с диагнозом |

 ***После изучения темы занятия студент должен уметь:***

1. Методически правильно провести обследование больного с САГ.
2. Выявить у пациента клинические признаки САГ
3. Составить план обследования для пациента с САГ
4. Дать оценку лабораторным показателям.
5. Сформулировать диагноз, используя современную классификацию САГ.
6. Сформулировать основные принципы и составить план лечения больного с САГ.
7. Оценить эффективность и длительность терапии.

 ***После изучения темы занятия студент должен знать:***

1. Определение заболевания.

2. Вопросы терминологии и классификации САГ.

3. Этиологические факторы феохромоцитомы, синдрома Конна и болезни Иценко-Кушинга.

4. Патогенез заболевания.

5. Клинические проявления САГ на фоне эндокринной патологии.

6. Современные возможности диагностики заболевания.

7. Современные методы терапии больных САГ.

8. Показания к госпитализации.

9. Профилактические мероприятия САГ.

**Ход занятия**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Этапы занятия** | **Цели этапов занятия** | **Деятельность преподавателя** | **Деятельность студента** | **Методы, механизмы** | **Результаты обучения** | **Оборудование занятия** | **Время**  |
| 1 | Организационный момент | Ознакомление с новой темой, его вопросами | Преподаватель объявляет тему, цели занятия, акцентирует внимание на важности, сложности изучения данной темы; объясняет ход занятия.  | Записывают тему и его вопросы, отмечают для себя некоторые важные моменты темы. | Методом проверки конспектов по данной теме. | Обращение внимания студентов к занятию, умение выявлять симптомы ОРЛ. Студент может диагностировать ОРЛ и назначать лечение. | Доска с проектором, слайд, плакаты, конспекты. | 2мин |
| 2 | Опрос пройденного материала  | Обобщение знаний студентов по пройденным материалам и установить связь с новой темой | Задание контрольных вопросов, совместное обобщение ответов | Выборочно по одному отвечают на заданные вопросы. | Вопрос-ответ  | Вспоминание темы предыдущих занятий, способствование к самореализации | Перечень контрольных вопросов (Прил. 1.) | 7 мин |
| 3 | Изложение новой темы  | Расширение знаний студентов по новой теме, сформировать навыки, умение их использовать на практических занятиях. | Объяснение новой темы с показом практических навык, касающихся данной темы. Акцентированние на важных аспектах темы. | Приложение максимальных усилий для усвоения темы, усидчивость и внимательность студента. | Презентации слайдов, устный рассказ, демонстрация на натурщике практических навыков по выявлению симптомов заболевания. | Сформируется теоретическая база знаний и умений, для использования их на занятиях в дальнейшем и способность к диагностике и лечению заболевания. | Доска с проектором, презентационный материал, натурщик | 30 мин |
| 4 | Закрепление новой темы и подведение итогов | Определение и анализ освояемости пройденного материала, внесение измений на его содержание | Демонстрация тестового задания и раздача ситуцационных задач. | Группа делиться на 2 команды задают блиц вопросы. В решении задач принимают участие все студенты группы; дополняют, исправляют ответы друг друга. Преподаватель контролирует, обобщает ответы студентов | Решение ситуационных задач и тестовый контроль. | Самостоятельно используют полученные знания по теме, сформируются познавательные компетенции. | Перечень ситуационных задач и тестовые вопросы (Прил.2.) | 8 мин |
| 5 | Оценивание студентов за участия на занятии  | Научить студентов к самооценке и применять 4х шаговый метод Пейтона. | Коррекция заданных вопросов | Отвечают друг другу на заданные конкретные вопросы.Студенты оценивают собственные действия, умения работать в команде, осмысливают итоги занятия; записывают заработанные баллы, домашнее задание. | Выборочный опрос, оценка друг другаОценить успешность достижения целей занятия студентами; определить перспективы последующей работыОриентировать студентов на следующее занятие, акцентировать внимание студентов на основных вопросах темы. | Преподаватель оценивает деятельность студентов и подводит общий итог занятия.Оценка преподавателем формируемых общих и профессиональных компетенций студентов (происходит в ходе наблюдения за деятельностью обучающихся в процессе изучения темы).Преподаватель задает домашнее задание, благодарит студентов за занятие. | Примеры вопросов | 3мин |

**Формы проверки знаний:**

1. Оперативный опрос на разрезе текущего контроля;
2. Тестовые задания на разрезе рубежного контроля;

 **Литература:**

**Основная:**

**Основная литература:**

 1. «Внутренние болезни» Маколкин В.И., Овчаренко С. И.

 2. «Внутренние болезни» Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И.

 3. «Внутренние болезни по Дэвидсону».

 4. Лекционный материал.

 **Дополнительная литература:**

1. «Внутренние болезни» Макаревич А.Э.
2. «Пропедевтика внутренних болезней» Малов Ю.С.
3. «Пропедевтика внутренних болезней» Мухин Н.Ф.

**Электронные источники:**

1. [www.plaintest.com](http://www.plaintest.com)

2. [www.booksmed.com](http://www.booksmed.com)

3. [www.bankknig.com](http://www.bankknig.com)

4. [www.wedmedinfo.ru](http://www.wedmedinfo.ru)

5. www.spr.ru

***Тема: Симптоматические артериальные гипертензии. Патология надпочечников.***

**Ситуационная задача №1**

Задача 3. У больной Р., 42 лет, отмечаются упорные головные боли, общая слабость, мышечная слабость, ощущение ползания мурашек, полиурия, никтурия. Относительная плотность мочи 1001-1002. АД 230/120 мм рт. ст. В крови снижено содержание калия. При ультразвуковом исследовании обнаружена опухоль правого надпочечника.

Вопросы:

1.Назовите форму артериальной гипертензии.

2.Какой гормон продуцирует опухоль?

3.Каковы механизмы формирования артериальной гипертензии при данной патологии?

**Ситуационная задача №2.**

Больная П., 32 лет, страдает внезапно начинающимися и внезапно заканчивающимися приступами сильной головной боли с резким повышением АД (до 280-300 мм рт.ст.), потливостью, беспокойством, чувством страха, учащенным сердцебиением, тошнотой, рвотой, болью в животе. Во время приступа лицо красное, тремор, кисти и стопы холодные, ЧСС 100-140 в минуту. Дополнительным исследованием обнаружена опухоль правого надпочечника.

Вопросы:

1.*Назовите форму артериальной гипертензии.*

*2.Какой гормон продуцирует опухоль?*

*3.Каковы механизмы формирования артериальной гипертензии при данной патологии?*

**Краткое содержание темы:**

**Эндокринная гипертензия**

**5.3.1. Заболевания надпочечников**

Многие поражения коры надпочечников сопровождаются повышением АД. В случае *первичного гиперальдостеронизма*(при опухоли или двухсторонней гиперплазии коры надпочечников) повышение АД вызвано избыточной задержкой натрия в организме. Задерживая натрий, альдостерон увеличивает выделение калия в почечных

канальцах, поэтому для первичного гиперальдостеронизма характерна гипокалиемия, в связи с чем обследование таких больных надо начинать именно с определения уровня калия в крови. Диагностика в значительной мере основана на том факте, что постоянно повышенный ОЦК и задержка натрия подавляют секрецию ренина. В нормальных условиях активность ренина плазмы соответствует поддержанию должного уровня альдостерона в плазме крови и моче, но при первичном гиперальдостеронизме из-за неконтролируемой секреции альдостерона его уровень стабильно повышен, в то время как активность ренина снижена и лишь слабо растет при уменьшении натрия в крови. Необходимо выяснить объем поражения (один или оба надпочечника), так как от этого зависит эффективность оперативного лечения. При первичном гиперальдостеронизме, если опухоль не обнаружена ни при КТ брюшной полости, ни при флебографии надпочечников, решение об операции надо принимать с большой осторожностью, так как возможна диффузная мелкоузелковая гиперплазия коры надпочечников. В этом случае для устранения гиперальдостеронизма необходима двухсторонняя адреналэктомия, хотя даже после данного вмешательства артериальная гипертензия часто сохраняется. Если прием спиронолактона устраняет гипокалиемию, а АД удается снизить с помощью гипотензивных средств, от операции воздержаться.

|  |
| --- |
|  |

Задержка натрия при избытке кортикостероидов (часто это происходит из-за нехватки 11b-гидроксистероиддегидрогеназы почек при высоком уровне кортизола) объясняет повышение АД при тяжелом *синдроме Кушинга.*При данной патологии также возможна гиперпродукция минералокортикоидов. Однако часто артериальная гипертензия при синдроме Кушинга, по-видимому, не связана с повышением ОЦК; некоторые авторы полагают, что в ее основе лежит вызванная кортикостероидами гиперпродукция ангиотензиногена. При врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 11β- или 17а-гидроксилазы, задержку натрия вызывает избыток 11-дезоксикортикостерона; в резульатте возникает гипорениновая артериальная гипертензия. Для постановки диагноза синдрома Кушинга прежде всего определяют содержание кортизола в суточной моче или проводят короткую пробу с дексаметазоном: после приема на ночь 1 мг дексаметазона измеряют уровень кортизола в плазме в 7.00-10.00 утра. Экскреция кортизола менее 2,75 мкмоль/ сут (0,1 мг/сут) или его уровень в плазме ниже 140 нмоль/л (5 мкг %) после приема дексаметазона исключает синдром Кушинга. Лучший

метод визуализации надпочечников - КТ брюшной полости. С ее помощью можно установить локализацию опухолей надпочечников или выявить двухстороннюю гиперплазию коры надпочечников. При подозрении на гипофизарный синдром Кушинга показана МРТ гипофиза с гадолинием. При аденоме или раке надпочечников производят ревизию надпочечников и иссечение опухоли.

При *феохромоцитоме*секреция адреналина и норадреналина опухолью (чаще всего она локализуется в мозговом веществе надпочечников) ведет к избыточной стимуляции адренорецепторов, росту ОПСС, сократимости миокарда, ЧСС и АД. Феохромоцитома может возникать в любом возрасте, но обычно ею страдают молодые и люди среднего возраста. Большинство обращаются к врачу в связи с гипертоническим кризом, судорогами, приступами тревоги или артериальной гипертензией, не поддающейся лечению. Реже феохромоцитому заставляют заподозрить необъяснимые падения АД и шок во время хирургического вмешательства или после травмы. У большинства больных отмечаются артериальная гипертензия в сочетании с головной болью, потливостью и сердцебиением. Важно иметь в виду, что лишь в половине случаев при феохромоцитоме АД повышается приступообразно, так что исключать эту опухоль необходимо и в случае стойкой артериальной гипертонии. У взрослых 80 % феохромоцитом односторонние и одиночные, 10 % - двусторонние. Остальные 10 % локализуются вне надпочечников. У детей 25 % опухолей двусторонние и 25 % - вненадпочечниковые. Односторонние опухоли по непонятным причинам чаще локализуются в правом надпочечнике. Феохромоцитомы бывают очень крупными (свыше 3 кг), но большинство не превышают в весе 100 г, в диаметре - 10 см. Злокачественный рост свойственен менее чем 10 % феохромоцитом. Феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации обычно весят 20-40 г и в диаметре не превышают 5 см. Большинство из них локализуются в пределах брюшной полости - в чревных, верхних и нижних брыжеечных ганглиях. Около 1 % опухолей расположены в грудной полости, 1 % - в стенке мочевого пузыря и менее 1 % - на шее, как правило, в симпатических ганглиях или в ветвях IX и X черепных нервов. Самый простой и надежный диагностический метод в данном случае - определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче; собирать мочу надо в тот период, когда у больного наблюдается повышение АД. Верхняя граница нормы содержания свободных катехоламинов в моче составляет 590 нмоль/сут (100-150 мкг/сут).

|  |
| --- |
|  |

У большинства больных с феохромоцитомой эта цифра превышает 1480 нмоль/сут (250 мкг/сут), а экскреция метаболитов катехоламинов (метанефрины и ванилилминдальная кислота) с мочой увеличивается значительно, нередко - более чем в 3 раза. Обычно верхней границей нормы для общего содержания метанефринов считается 7 мкмоль/ сут (1,3 мкг/сут), для ванилилминдальной кислоты - 35 мкмоль/сут (7 мкг/сут). Иногда имеет значение измерение уровня катехоламинов плазмы. Хирургическое вмешательство значительно упрощается, если в предоперационном периоде удается установить местонахождение опухоли (опухолей). Надпочечниковые феохромоцитомы обычно удается обнаружить с помощью КТ или МРТ; вненадпочечниковые, локализующиеся в пределах грудной клетки, - с помощью рентгенографии грудной клетки или ЭКГ, локализующиеся в брюшной полости - с помощью МРТ. Помимо этих методов, применяют сцинтиграфию с мета-[131!]-бензилгуанидином. Данный радиофармпрепарат поглощается опухолевыми клетками, что позволяет получить четкое изображение феохромоцитомы.

**5.3.2. Акромегалия**

Данное состояние часто сопровождается артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда и ИБС. Причины повышения АД - задержка натрия и увеличение объема циркулирующей крови. Отдельные симптомы акромегалии появляются в среднем за 9 лет до постановки диагноза. За это время больные обращаются к разным врачам с теми или иными жалобами, но акромегалия остается нераспознанной. Важнейший признак акромегалии - изменения черт лица, поэтому нередко стоит попросить больного принести его старые фотографии. Клинический диагноз акромегалии подтверждают лабораторные методы исследования. Однократное или повторное измерение базального СТГ в плазме малоинформативно, поскольку уровень СТГ может быть повышен у здоровых людей (особенно у женщин) при декомпенсированном сахарном диабете, почечной недостаточности, стрессе. Самые надежные исследования - проба с глюкозой и измерение ИФР-I (инсулиноподобный фактор роста) в плазме крови. В норме через 60-120 мин после приема внутрь 50-100 г глюкозы концентрация СТГ в плазме падает до очень низких значений (менее 2 мкг/л). У большинства больных акромегалией концентрация СТГ после приема глюкозы превышает 10 мкг/л, у некоторых - находится в пределах 2-5 мкг/л и очень

|  |
| --- |
|  |

редко оказывается ниже 2 мкг/л. Уровень ИФР-I при акромегалии всегда повышен и коррелирует с тяжестью клинических проявлений даже при базальной концентрации СТГ менее 10 мкг/л. Когда диагноз акромегалии подтвержден, делают рентгенографию турецкого седла, для точного определения размеров опухоли и планирования лечения необходимо МРТ.

**5.3.3.** **Гиперкальциемия**

Артериальная гипертензия возникает у трети больных гиперпаратиреозом. Обычно она вызвана поражением паренхимы почек из-за нефрокальциноза и нефролитиаза. Гиперкальциемия, однако, способна оказывать и прямое сосудосуживающее действие. В таком случае после ее устранения АД может нормализоваться. Таким образом, гиперкальциемия при гиперпаратиреозе вызывает артериальную гипертензию, что согласуется с сильным гипотензивным эффектом антагонистов кальция. С другой стороны, известно, что повышенное потребление кальция снижает АД. Для разрешения этих противоречий необходимы дополнительные исследования.

**5.3.4.** **Пероральные контрацептивы**

Раньше частой причиной эндокринной артериальной гипертензии служили эстрогены, входящие в состав пероральных контрацептивов. Однако исследования последних лет показали, что риск развития артериальной гипертензии на фоне приема современных пероральных контрацептивов не столь велик, так как содержание эстрогенов в них значительно снижено. Если АД все же повышается, это, по-видимому, происходит в результате активации ренин-ангиотензиновой системы: повышаются ОЦК (из-за избытка альдостерона) и тонус сосудов (из-за избытка ангиотензина II). Эстрогены стимулируют синтез ангиотензиногена в печени, способствуя гиперпродукции ангиотензина II и развитию вторичного гиперальдостеронизма. У некоторых женщин, принимающих пероральные контрацептивы, увеличивается уровень ангиотензина II и альдостерона и слегка повышается АД, но лишь изредка оно превышает 140/90 мм рт.ст. и в половине случаев возвращается к исходному уровню в течение 6 мес после прекращения приема препаратов. Неизвестно, почему повышение АД наблюдают не во всех случаях. Возможно, имеют значение такие факторы, как:

|  |
| --- |
|  |

•  повышенная чувствительность к ангиотензину II;

•  наличие заболеваний почек в легкой форме;

•  наследственность (более чем в половине случаев в семейном анамнезе есть случаи артериальной гипертензии);

•  возраст (значительно чаще АД повышается у женщин старше 35 лет);

•  содержание эстрогенов в препарате;

•  ожирение.

Возможно, что контрацептивы лишь способствуют проявлению гипертонической болезни.

**5.4.** **Неблагоприятные прогностические факторы при артериальной гипертензии**

•  Принадлежность к негроидной расе.

•  Молодой возраст.

•  Мужской пол.

•  Диастолическое АД >115 мм рт.ст. в течение длительного времени.

•  Курение.

•  Сахарный диабет.

•  Гиперхолестеринемия.

•  Ожирение.

•  Злоупотребление алкоголем.

•  Поражения органов-мишеней:

- сердце:

□ кардиомегалия;

□ признаки ишемии или перегрузки левого желудочка на ЭКГ;

□ инфаркт миокарда;

□ сердечная недостаточность;

- глазное дно:

□ экссудаты и кровоизлияния;

□ отек диска зрительного нерва;

- почки - почечная недостаточность;

- ЦНС - нарушение мозгового кровообращения.

**5.5.** **Формулирование диагноза**

При наличии у больного АГ в диагнозе должны быть отражены:

•  этиология АГ;

•  степень повышения АД;

•  наличие факторов риска, поражение органов-мишеней;

•  степень риска в соответствии с методом стратификации риска.

Примеры.

•  Коарктация грудного отдела аорты. Артериальная гипертензия, 2-я степень. Гипертрофия левого желудочка. Риск 2-й (умеренный).

•  Ревматизм, неактивная фаза: сочетанный порок аортального клапана с преобладанием недостаточности. НК I (II ФК по NYHA). Артериальная гипертензия, 1-я степень. Риск 3-й (высокий): гиперхолестеринемия.

•  Феохромоцитома правого надпочечника. Артериальная гипертензия кризового течения, 3-я степень. Риск 4-й (очень высокий): ожирение. Панические атаки.

1. **ЭНДОКРИННЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Эндокринные АГ составляют примерно 0,1-1% всех АГ (до 12%, по данным специализированных клиник).

*Феохромоцитома*

АГ обусловлена феохромоцитомой менее чем в 0,1-0,2% случаев всех АГ. Феохромоцитома - катехоламинпродуцирующая опухоль, в большинстве случаев локализующаяся в надпочечниках (85-90%). Для её характеристики можно использовать "правило десяти": в 10% случаев она семейная, в 10% - двусторонняя, в 10% - злокачественная, в 10% - множественная, в 10% - вненадпочечниковая, в 10% развивается у детей.

Клинические проявления феохромоцитомы весьма многочисленны, разнообразны, но неспецифичны (табл. 4-3).

Таблица 4-3. Клинические проявления феохромоцитомы

|  |  |
| --- | --- |
| **Клиническое** **проявление** | **Частота** |
| АГ | 90% |
| Головная боль | 80% |
| Ортостатическая артериальная гипотензия, сердцебиение и тахикардия | 60% |
| Потливость | 65% |
| Бледность, страх | 45% |
| Тремор конечностей | 35% |
| Боль в животе | 15% |
| Нарушения зрения | 15% |

В 50% случаев АГ может быть постоянной, а в 50% - сочетаться с кризами. Криз обычно возникает вне связи с внешними факторами. Часто возникает гипергликемия. Следует помнить, что феохромоцитома может проявиться во время беременности, и что ей может сопутствовать другая эндокринная патология.

Для подтверждения диагноза используют следующие методы исследования.

•  УЗИ надпочечников обычно позволяет выявить опухоль при её размерах более 2 см.

•  Определение содержания катехоламинов в плазме крови информативно лишь во время гипертонического криза. Большее диагностическое значение имеет определение уровня катехоламинов мочи в течение суток. При наличии феохромоцитомы концентрация адреналина и норадреналина составляет более 200 мкг/сут. При сомнительных величинах (концентрация 51-200 мкг/сут) проводят пробу с подавлением клонидином. Суть её заключается в том, что ночью происходит уменьшение выработки катехоламинов, а приём клонидина ещё больше уменьшает физиологическую, но не автономную (продуцируемую опухолью) секрецию катехоламинов. Пациенту дают 0,15 мг или 0,3 мг клонидина перед сном, а утром собирают ночную мочу (с 21 ч до 7 ч) при условии полного покоя обследуемого. При отсутствии феохромоцитомы содержание катехоламинов будет значительно сниженным, а при её наличии количество катехоламинов останется высоким, несмотря на приём клонидина.

*Первичный* *гиперальдостеронизм*

АГ вызвана первичным гиперальдостеронизмом в 0,5% всех случаев АГ (до 12%, по данным специализированных клиник).

Различают несколько этиологических форм первичного гиперальдостеронизма: синдром Конна (аденома, продуцирующая альдостерон), адренокортикальная карцинома, первичная надпочечниковая гиперплазия, идиопатическая двусторонняя надпочечниковая гиперплазия. В патогенезе АГ основное значение имеет избыточная выработка альдостерона.

Основные клинические признаки: АГ, изменения на ЭКГ в виде уплощения зубца *T* (в 80% случаев), мышечная слабость (в 80% случаев), полиурия (в 70% случаев), головная боль (в 65% случаев), полидипсия (в 45% случаев), парестезии (в 25% случаев), нарушения зрения (в 20% случаев), быстрая утомляемость (в 20% случаев), преходящие судороги (в 20% случаев), миалгии (в 15% случаев). Как видно, эти симптомы не специфичны и мало пригодны для дифференциальной диагностики.

Ведущий клинико-патогенетический признак первичного гиперальдостеронизма - гипокалиемия (в 90% случаев). Необходимо дифференцировать первичный гиперальдостеронизм с другими причинами гипокалиемии: приём диуретиков и слабительных средств, диарея и рвота.

*Гипотиреоз*, *гипертиреоз*

Характерный признак гипотиреоза - высокое диастолическое АД. Другими проявлениями гипотиреоза со стороны ССС служат уменьшение ЧСС и сердечного выброса.

Характерные признаки гипертиреоза - увеличение ЧСС и сердечного выброса, преимущественно изолированная систолическая АГ с низким (нормальным) диастолическим АД. Считают, что увеличение диастолического АД при гипертиреозе - признак другого заболевания, сопровождающегося АГ, или признак гипертонической болезни.

В обоих случаях для уточнения диагноза, кроме обычного клинического обследования, необходимо исследовать состояние щитовидной железы.

1. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ**

В патогенезе АГ, вызванной ЛС, могут иметь значение следующие факторы.

•  Вазоконстрикция, вызванная симпатической стимуляцией или прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудов.

•  Увеличение вязкости крови.

•  Стимуляция ренин-ангиотензиновой системы, задержка ионов натрия и воды.

•  Взаимодействие с центральными регуляторными механизмами.

АГ могут вызвать следующие ЛС.

•  Препараты, содержащие адреномиметические или симпатомиметические средства (например, эфедрин, псевдоэфедрин, фенилэфрин) и применяемые для лечения заболеваний полости носа, могут повысить АД.

•  Пероральные контрацептивы. Возможный механизм гипертензивного действия ЛС, содержащих эстрогены, состоит в стимуляции ренин-ангиотензиновой системы и задержке жидкости. По некоторым данным, АГ при приёме контрацептивов развивается примерно у 5% женщин.

•  НПВП вызывают АГ в результате подавления синтеза простагландинов, обладающих вазодилатирующим эффектом, а также благодаря задержке жидкости.

•  Карбеноксолон, препараты лакричника повышают АД из-за задержки жидкости (гипокалиемическая АГ, псевдогиперальдостеронизм вслед­ствие минералокортикоидной активности).

•  Трициклические антидепрессанты могут вызывать повышение АД из-за стимуляции симпатической нервной системы.

•  ГК вызывают повышение АД вследствие увеличения сосудистой реактивности к ангиотензину II и норадреналину, а также в результате задержки жидкости.

1. **АЛКОГОЛЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

В 5-25% случаев причиной АГ служит хроническое употребление алкоголя.

Точный механизм гипертензивного действия алкоголя не известен. Возможно, имеют значение стимуляции симпатической нервной системы, увеличение продукции гормонов коры надпочечников, гиперинсулинемии, увеличение захвата ионов кальция клетками и повышение общего периферического сопротивления под влиянием алкоголя.

Выявление связи АГ с употреблением алкоголя на практике часто бывает неразрешимой проблемой, поскольку анамнестические сведения малодостоверны, а клинических специфических признаков нет. Вместе с тем следует обращать внимание на ориентировочные признаки чрезмерного употребления алкоголя (табл. 4-4). Точной корреляции между повышением АД и количеством принимаемого алкоголя пока не выявлено.

Таблица 4-4. Признаки злоупотребления алкоголем

|  |  |
| --- | --- |
| **Ранние** **признаки** | **Поздние** **признаки** |
| Высокая активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) в крови | Кушингоидные признаки |
| Увеличенный средний объём эритроцитов | Признаки поражения печени |
| Запах алкоголя | Печёночная энцефалопатия, энцефалопатия Вернике |
| Телеангиэктазии на лице | Периферическая невропатия |

К лабораторным тестам, подтверждающим воздействие алкоголя на организм, относят повышенную активность печёночного фермента γ-глутамил транспептидазы. Следует помнить и о других клинических проявлениях злоупотребления алкоголем: хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический бронхит, частые пневмонии, поражения почек.

1. **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПОЖИЛЫХ**

К возрастной категории пожилых относят лиц старше 65 лет. В настоящее время эта категория составляет около 15% всего населения как в нашей стране, так и во многих индустриально развитых странах. Критерием АГ для пожилых считают АД более 160/90 мм рт.ст. Распространённость АГ в данной возрастной группе достигает 50%. АГ у пожилых может быть изолированной систолической или одновременно систолической и диастолической.

В патогенезе, кроме других факторов, влияющих на повышение АД, у пожилых людей важное значение имеет уменьшение эластичности стенок аорты, что проявляется увеличением систолического АД и снижением диастолического АД.

*Клинические* *особенности*

Для пожилых характерны склонность к ортостатической артериальной гипотензии (в связи с уменьшением мозгового кровотока из-за склероза артерий мозга), снижение выделительной функции почек, уменьшение эластичности артерий (и, соответственно, увеличение общего периферического сопротивления) и уменьшение сердечного выброса. При обследовании пожилых пациентов с АГ необходимо обращать внимание на факторы риска ИБС (курение, сахарный диабет, гипертрофия левого желудочка и другие) и учитывать их при назначении терапии. Эпидемиологические исследования показали, что повышение систолического АД по сравнению с повышением диастолического АД имеет большее значение для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений.

*Псевдогипертензия*

Следует помнить о возможной псевдогипертензии у пожилых - завышении значений систолического АД на 98 мм рт.ст. и диастолического АД на 49 мм рт.ст. Псевдогипертензия связана с выраженной ригидностью стенок (вплоть до склероза) плечевых артерий. У пожилых распространённость псевдогипертензии составляет около 2%. Псевдогипертензию можно заподозрить у пожилых лиц с положительным симптомом Ослера: несмотря на пережатие плечевой артерии пальцем или манжетой, пульс на лучевой артерии остаётся доступным для пальпации вследствие ригидности стенки сосуда.

*Атеросклероз* *почечных* *артерий*, *аневризма* *аорты*

Частыми причинами АГ в пожилом возрасте бывают атеросклероз почечных артерий или аневризма брюшного отдела аорты, вызывающая сужение просвета почечной артерии (одной или обеих). Следует исключить эти патологические состояния при быстром прогрессировании АГ или внезапном повышении АД, особенно при резистентности гипертензии к терапии.

1. **ИЗОЛИРОВАННАЯ ОФИСНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Изолированную офисную АГ называют также "АГ белого халата". Для неё характерно повышение АД в лечебном учреждении (офисе), в то время как во внебольничных условиях АД нормальное. Изолированную офисную АГ диагностируют только у незначительной части больных. При проведении суточного мониторирования АД находят нормальные величины среднесуточного АД - менее 125/80 мм рт.ст.

1. **ЛЕЧЕНИЕ**

ВОЗ и Международное общество гипертензии (1999) считают, что у лиц молодого и среднего возраста, а также у больных сахарным диабетом необходимо поддерживать АД на уровне не выше 130/85 мм рт.ст. У лиц пожилого возраста следует добиваться снижения АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст. Вместе с тем необходимо помнить, что чрезмерное снижение АД при значительной длительности и выраженности заболевания может привести к гипоперфузии жизненно важных органов - головного мозга (гипоксия, инсульт), сердца (обострение стенокардии, инфаркт миокарда), почек (почечная недостаточность). Целью лечения АГ служит не только снижение высокого АД, но также защита органов-мишеней, устранение факторов риска (отказ от курения, компенсация сахарного диабета, снижение концентрации холестерина в крови и избыточной массы тела) и, как конечная цель, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

*План* *лечения* *артериальной* *гипертензии*

•  Контроль АД и факторов риска.

•  Изменение образа жизни (см. главу 3 "Профилактика ишемической болезни сердца").

•  Лекарственная терапия (рис. 4-2, 4-3).



**Рис. 4-2. Начальное лечение больных АГ (рекомендации ВОЗ и Международного общества гипертензии, 1999). САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; ФР - факторы риска.**



**Рис. 4-3. Стабилизация и продолжение лечения больных АГ (рекомендации ВОЗ и Международного общества гипертензии, 1999).**

1. **НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Немедикаментозное лечение показано всем больным. Без применения ЛС АД нормализуется у 40-60% пациентов с начальной стадией АГ при невысоких значениях АД. При выраженной АГ немедикаментозная терапия в комбинации с лекарственным лечением способствует снижению дозы принимаемых ЛС и тем самым уменьшает риск их побочного действия.

Основные меры немедикаментозного воздействия при АГ - диета, снижение избыточной массы тела, достаточная физическая активность.

*Диета*

•  Ограничение употребления поваренной соли менее 6 г/сут (но не менее 1-2 г/сут, поскольку в этом случае может произойти компенсаторная активация ренин-ангиотензиновой системы).

•  Ограничение углеводов и жиров, что весьма существенно для профилактики ИБС, вероятность которой при АГ увеличивается. Считается, что уменьшение избыточной массы тела на 1 кг ведёт к снижению АД в среднем на 2 мм рт.ст.

•  Увеличенное содержание в диете ионов калия (возможно, кальция и магния) может способствовать снижению АД.

•  Отказ или значительное ограничение приёма алкоголя (особенно при злоупотреблении им) может способствовать снижению АД.

*Физическая* *активность*

Достаточная физическая активность циклического типа (ходьба, лёгкий бег, лыжные прогулки) при отсутствии противопоказаний со стороны сердца (наличие ИБС), сосудов ног (облитерирующий атеросклероз), ЦНС (нарушения мозгового кровообращения) снижает АД, а при невысоких уровнях может и нормализовать его. При этом рекомендуют проводить умеренное и постепенное дозирование физических нагрузок. Нежелательны физические нагрузки с высоким уровнем эмоционального напряжения (соревнование, гимнастические упражнения), а также изометрические усилия (подъём тяжестей). Механизмами, приводящими к снижению АД, считают уменьшение сердечного выброса, снижение общего периферического сопротивления либо сочетание обоих механизмов.

*Другие* *методы*

Сохраняют своё значение и другие методы лечения АГ: психологические (психотерапия, аутогенная тренировка, релаксация), акупунктура, массаж, физиотерапевтические методы (электросон, диадинамические токи, гипербарическая оксигенация), водные процедуры (плавание, душ, в том числе контрастный), фитотерапия (плоды аронии черноплодной, плоды боярышника, трава пустырника, трава сушеницы топяной, цветки бессмертника песчаного).

Для эффективности лечения пациенту разъясняют особенности болезни (болезнь нельзя вылечить, но АД можно эффективно снижать), длительность течения (хроническое у большинства пациентов), характер поражения органов-мишеней, возможные осложнения при отсутствии надлежащего контроля АД. Следует проинформировать пациента об эффективных современных антигипертензивных средствах, позволяющих добиться нормализации или снижения АД у 90-95% больных, к которым прибегают при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии.

1. **МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ**

Основные принципы медикаментозной терапии можно сформулировать в виде трёх тезисов.

•  Начинать лечение мягкой АГ следует с малых доз ЛС.

•  Следует использовать комбинацию препаратов для увеличения их эффективности и уменьшения побочного действия.

•  Нужно использовать препараты длительного действия (действующих в течение 12-24 ч при однократном приёме).

В настоящее время для лечения АГ применяют шесть основных групп препаратов: блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты (блокаторы рецепторов) ангиотензина II, α-адреноблокаторы. Кроме того, на практике широко используют препараты центрального действия (например, клонидин), комбинированные средства (резерпин+дигидралазин+гидрохлоротиазид). Подробные сведения о наиболее часто используемых препаратах представлены в табл. 4-5.

Таблица 4-5. Основные ЛС для лечения АГ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Международное** **непатентованное** **название** | **Доза**, **мг** | **Длительность** **действия**, **часы** | **Кратность** **приёма** |
| **Диуретики** |
| ХлорталидонГидрохлоротиазидИндапамидФуросемидСпиронолактонТриамтерен  | 12,5-5012,5-502,540-24025-10050-100  | 6-1212-1818-243-63-63-6  | 111111  |
| β**-Адреноблокаторы** |
| АтенололБетаксололБисопрололМетопрололНадололПиндололПропранололТимололКарведилол  | 50-1005-202,5-20100-30040-32010-6040-32020-6025-50  | 12-24242412246-126-126-128-12  | 1-211212-3321-2  |
| **ЛС** **центрального** **действия** |
| КлонидинГуанфацинМетилдопа  | 0,225-0,91-3500-2000  | 6-1212-246-12  | 31-22-3  |
| α**-** **и** β**-адреноблокаторы** |
| Карведилол | 12,5-100 | 12 | 2 |
| α**-Адреноблокаторы** |
| ДоксазозинПразозин  | 1-160,5-20  | 243-6  | 12-3  |
| **Симпатолитики** |
| ГуанетидинРезерпин  | 10-750,05-0,5  | 246-8  | 12-3  |
| **Ингибиторы** **АПФ** |
| БеназеприлКаптоприлХинаприлЛизиноприлМоэксиприлПериндоприлРамиприлСпираприлФозиноприлЭналаприл  | 10-4025-1505-805-403,75-302-82,5-103-610-405-40  | 12-244-812-24121012 | 1-231-221-211-211-21-2  |
| **Блокаторы** **рецепторов** **ангиотензина** **II** |
| ВалсартанИрбесартанЛозартан  | 80-160150-30025-100  | 242412-24  | 111-2  |
| **Блокаторы** **медленных** **кальциевых** **каналов** |
| ВерапамилДилтиаземАмлодипинФелодипинИсрадипинНифедипин (пролонгированная форма)  | 48060-3605-105-205-2030-180  | 1212-2424241224  | 22111-21  |
| **Прямые** **вазодилататоры** |
| ГидралазинМиноксидил  | 50-3005-100  | 6до 72  | 2-41-2  |

*Блокаторы медленных кальциевых каналов*

Основные препараты этой группы приведены в табл. 4-6.

Таблица 4-6. Блокаторы медленных кальциевых каналов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дигидропири-дины** **короткого** **действия** | **Дигидропиридины****длительного** **действия** | **Фенилалкила-мины** | **Бензодиазе-пины** |
| Нифедипин | Амлодипин, исрадипин, фелодипин, нифедипин (пролонгированные формы), нитрендипин, лацидипин | Верапамил | Дилтиазем |

Блокаторы медленных кальциевых каналов ингибируют поступление ионов кальция в клетку в период деполяризации мембран кардиомиоцитов и клеток гладкой мускулатуры, что приводит к отрицательному инотропному эффекту, уменьшению ЧСС, снижению автоматизма синусового узла, замедлению предсердно-желудочковой проводимости, длительному расслаблению гладкомышечных клеток (преимущественно сосудов, особенно артериол).

Предпочтение блокаторам медленных кальциевых каналов при лечении АГ следует отдавать при сочетании АГ со стенокардией (особенно вазоспастической), дислипидемией, гипергликемией, бронхообструктивными заболеваниями, гиперурикемией, наджелудочковыми аритмиями (верапамил, дилтиазем), диастолической дисфункцией левого желудочка, синдромом Рейно.

Перед назначением препаратов этого класса следует оценить состояние основных функций миокарда. При брадикардии или предрасположенности к ней, снижении сократимости миокарда, нарушении проводимости не следует назначать верапамил или дилтиазем, обладающие выраженными отрицательными инотропным, хронотропным и дромотропным действиями, и, наоборот, показано применение производных дигидропиридина. В связи с различной чувствительностью больных к блокаторам медленных кальциевых каналов лечение начинают с небольших доз. Следует также учитывать особенности фармакокинетики препаратов.

•  Верапамил, исрадипин, фелодипин обладают выраженным эффектом первого прохождения через печень, поэтому их с особой осторожностью назначают при нарушениях функций данного органа.

•  Практически все препараты в значительной степени связываются с белками плазмы крови, что следует учитывать при назначении блокаторов медленных кальциевых каналов больным с гипопротеинемией.

•  Верапамил, дилтиазем, исрадипин у больных с ХПН применяют в более низких дозах.

Противопоказания к применению блокаторов медленных кальциевых каналов.

•  Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

•  Синдром слабости синусового узла и блокады сердца (верапамил, дилтиазем).

•  Стеноз устья аорты (нифедипины).

•  Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией (дигидропиридины).

•  Сердечная недостаточность (верапамил и дилтиазем).

•  Печёночная и почечная недостаточность.

Ниже перечислены побочные эффекты блокаторов медленных кальциевых каналов.

•  Связанные с периферической вазодилатацией: тахикардия, чувство приливов крови к лицу, периферические отёки (более характерны для дигидропиридинов).

•  Связанные с воздействием на сердце: отрицательное воздействие на проводимость, сократимость сердца (брадикардия, замедление АВ-проводимости, снижение фракции выброса левого желудочка, появление или усугубление симптомов сердечной недостаточности [более характерно для верапамила и дилтиазема]).

•  Связанные с воздействием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): запоры, поносы, тошнота.

β*-Адреноблокаторы*

Основные группы β-адреноблокаторов перечислены в табл. 4-7.

Таблица 4-7. Основные группы β-адреноблокаторов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группы** **препаратов** | **Без** **адреномиметической** **активности** | **С** **адреномиметичес-кой** **активностью** | **С** **вазодилатирую-щим** **эффектом** |
| Неселектив-ные | Пропранолол,надолол | Пиндолол | Карведилол |
| Селектив­ные | Атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол |  | Целипролол,небиволол |

**Антигипертензивное действие** β-адреноблокаторов связано с блокадой β1-адренорецепторов сердца, а также с уменьшением секреции ренина, увеличением синтеза вазодилатирующих простагландинов и усилением секреции предсердного натрийуретического фактора. Существуют неселективные β1 и β2-адреноблокаторы, селективные β1-адреноблокаторы (кардиоселективные). В каждой из этих групп выделяют также препараты с внутренней адреномиметической активностью (в меньшей степени снижают ЧСС и угнетают сократительную способность миокарда). Необходимо учитывать, что при высокой дозировке ЛС кардиоселективность теряется, поэтому при наличии сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться при назначении β-адреноблокаторов (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевания периферических артерий), применять β-адреноблокаторы не рекомендуют. В последнее время синтезированы β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами. Клиническое значение этого эффекта заключается в том, что вазодилатация приводит к дополнительному антигипер­тензивному эффекту и менее выраженной брадикардии.

Предпочтение β-адреноблокаторам следует отдавать:

•  при сочетании АГ с ИБС (стенокардия напряжения и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз с сохранённой функцией сердца);

•  при тахиаритмиях и экстрасистолиях.

Имеются следующие противопоказания к использованию β-адреноблокаторов.

•  Блокады проводящей системы сердца.

•  Болезни, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом.

•  Инсулинотерапия со склонностью к возникновению гипогликемий.

•  Дислипидемия.

•  Перемежающаяся хромота.

•  Синдром Рейно.

•  Психогенная депрессия.

•  Эректильная дисфункция.

•  Вазоспастическая стенокардия.

β-Адреноблокаторы имеют ряд побочных эффектов: бронхоспазм, синусовая брадикардия, сердечная недостаточность, блокады проводящей системы сердца, похолодание нижних конечностей, головокружение, нарушения сна, астения, усиление моторики ЖКТ, половая дисфункция, гиперчувствительность, гипогликемия (особенно у больных с лабильным течением сахарного диабета при сочетанном применении с инсулином или пероральными противодиабетическими препаратами), дислипидемия, гиперурикемия, гиперкалиемия.

После резкой отмены β-адреноблокаторов возможно развитие синдрома отмены, проявляющегося тахикардией, аритмиями, повышением АД, обострением стенокардии, развитием инфаркта миокарда, а в ряде случаев даже внезапной сердечной смертью. Для профилактики синдрома отмены рекомендуют постепенно снижать дозу β-адреноблокатора в течение не менее 2 нед. Выделяют группу высокого риска по развитию синдрома отмены: лица с АГ в сочетании со стенокардией напряжения, а также с желудочковыми аритмиями.

*Диуретические* *лекарственные* *средства*

Основные группы диуретиков, применяемые при лечении АГ.

•  Тиазиды и тиазидоподобные диуретики (при лечении АГ применяют наиболее часто) - диуретики средней силы действия, подавляющие реабсорбцию 5-10% ионов натрия. К этой группе относят гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид, клопамид.

•  Петлевые диуретики (отличаются быстрым наступлением действия при парентеральном введении) - сильные диуретики, подавляющие реабсорбцию 15-25% ионов натрия. Петлевыми диуретиками считают фуросемид, буметанид.

•  Калийсберегающие диуретики - слабые диуретики, вызывающие дополнительную экскрецию не более 5% ионов натрия. Представителями данной группы диуретиков служат спиронолактон и триамтерен.

Натрийурез приводит к уменьшению объёма плазмы, венозного возврата крови к сердцу, сердечного выброса и общего периферического сопротивления, что приводит к снижению АД. Кроме эффектов диуретиков на системное кровообращение имеет значение и уменьшение реактивности ССС на катехоламины. Вместе с тем следует помнить, что при лечении диуретиками возможна рефлекторная активация ренин-ангиотензиновой системы со всеми вытекающими отсюда последствиями (повышением АД, тахикардией и другими проявлениями), что может потребовать отмены препарата.

При лечении АГ диуретики следует применять:

•  при склонности к отёкам;

•  у пожилых пациентов.

Для каждой группы диуретиков существуют отдельные противопоказания. Тиазиды и тиазидоподобные диуретики противопоказаны при тяжёлых формах подагры и сахарного диабета, выраженной гипокалиемии, петлевые диуретики - при аллергии на сульфаниламидные препараты, калийсберегающие диуретики - при ХПН, гиперкалиемии и ацидозе. При совместном приёме с ингибиторами АПФ калийсберегающие диуретики допустимо использовать лишь в небольших дозах при наличии сердечной недостаточности.

Диуретические ЛС обладают рядом побочных эффектов.

•  Общие для всех антигипертензивных средств побочные эффекты: голов­ная боль, головокружение.

•  Метаболические нарушения: гипонатриемия, гипомагниемия, гипокалиемия или гиперкалиемия, гипокальциемия или гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия, дислипидемия.

•  Нарушения мочеполовой системы: гиповолемия, задержка мочи (петлевые диуретики), нарушение менструального цикла (спиронолактон), снижение либидо (тиазиды, спиронолактон), гинекомастия (спиронолактон).

•  Редкие побочные эффекты: панкреатит, холецистит (тиазиды), ототоксичность (фуросемид, этакриновая кислота), интерстициальный нефрит (тиазиды, петлевые диуретики, триамтерен), некротический васкулит (тиазиды), тромбоцитопения (тиазиды), гемолитическая анемия (тиазиды).

*Ингибиторы* *ангиотензин-превращающего фермента*

Согласно фармакокинетической классификации выделяют две группы препаратов.

•  Лекарства в активной форме: каптоприл, лизиноприл.

•  Пролекарства, преобразующиеся в печени в активные вещества: беназеприл, моэксиприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл.

Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензина I в ангио­тензин II, что приводит к ослаблению сосудосуживающего действия, угнетению секреции альдостерона. Блокирование АПФ приводит к торможению инактивации брадикинина, вазодилатирующих простагландинов. Происходит уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, снижение АД, общего периферического сопротивления (и соответственно уменьшение постнагрузки, что способствует увеличению сердечного выброса, повышению выделения ионов натрия и задержке ионов калия). Тем не менее клинический опыт применения ингибиторов АПФ показывает, что у части больных с АГ препараты данной группы бывают неэффективными. Кроме того, достаточно часто после некоторого периода снижения АД на фоне приёма ингибиторов АПФ вновь отмечают его повышение, несмотря на увеличение дозы препарата.

Ингибиторы АПФ следует применять при сочетании АГ со следующими сопутствующими состояниями (заболеваниями).

•  Гипертрофия левого желудочка (ингибиторы АПФ наиболее эффективно способствуют её регрессии).

•  Гипергликемия, гиперурикемия, гиперлипидемия (ингибиторы АПФ не усугубляют эти нарушения).

•  Инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность (ингибиторы АПФ относят к числу наиболее эффективных средств для лечения сердечной недостаточности, поскольку они не только ослабляют её клинические проявления, но и увеличивают продолжительность жизни больных).

•  Пожилой возраст.

Ниже приведены противопоказания для назначения ингибиторов АПФ.

•  Беременность (тератогенный эффект), кормление грудью.

•  Митральный стеноз или стеноз устья аорты с нарушениями гемодинамики (вазодилатация при фиксированном минутном объёме крови может привести к выраженной артериальной гипотензии).

•  Чрезмерный диурез (вазодилатация при уменьшенном объёме крови может привести к резкому и длительному снижению АД).

•  Выраженные нарушения функций почек, азотемия, стеноз почечной артерии единственной почки.

•  Гиперкалиемия.

•  Бронхообструктивные заболевания (описаны случаи астматического статуса при приёме ингибиторов АПФ).

С осторожностью следует назначать препараты этой группы при дву­стороннем стенозе почечных артерий, аутоиммунных заболеваниях, нарушении функций печени или почек, наличии сухого кашля (появление побочного действия будет скрыто уже существующим кашлем). Ингибиторы АПФ при первичном гиперальдостеронизме не эффективны.

Ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты в виде головной боли, головокружения, тошноты, снижения аппетита, утомляемости обычно выражены незначительно. Возможны и более серьёзные побочные эффекты, особенно при применении высоких доз ЛС (для каптоприла более 150 мг/сут): артериальная гипотензия вплоть до коллапса (особенно при комбинации с диуретиками), усугубление почечной недостаточности, неврологические расстройства, гиперкалиемия, сухой кашель (у 1-30% больных, причём у 2% возникает необходимость отмены препарата), аллергические реакции (в том числе ангионевротический отёк), нейтропения, протеинурия.

*Блокаторы* *рецепторов* *ангиотензина* *II*

Основные блокаторы рецепторов ангиотензина II представлены в табл. 4-8.

Таблица 4-8. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

|  |  |
| --- | --- |
| **Группа** **препаратов** | **Препараты** |
| Бифенилтетразолы | Лозартан, ирбесартан, кандесартан |
| Нонбифенилтетразолы | Эпросартан |
| Негетероциклические блокаторы | Валсартан |

Блокаторы рецепторов ангиотензина II предпочтительно использовать при появлении сухого кашля на фоне лечения ингибиторами АПФ.

Противопоказания для применения данной группы ЛС аналогичны таковым при назначении ингибиторов АПФ.

Побочные эффекты терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II - головная боль, головокружение, тошнота, снижение аппетита, утомляемость, кашель.

α*-Адреноблокаторы*

α-Адреноблокаторы предотвращают действие катехоламинов на α-адренорецепторы, что приводит к вазодилатации и снижению АД. Для длительного лечения АГ используют в основном селективные α1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин). Несмотря на многие положительные эффекты, препараты данной группы редко используют в качестве монотерапии. По-видимому, это связано с недостатками и побочным действием данных ЛС, хотя опасность возникновения большинства из них, скорее всего, преувеличена.

Предпочтение препаратам данной группы в качестве монотерапии следует отдавать при:

•  высоком общем периферическом сопротивлении;

•  дислипидемиях;

•  сахарном диабете;

•  доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания к назначению α-адреноблокаторов перечислены ниже.

•  Ортостатическая артериальная гипотензия в анамнезе.

•  Склонность к отёкам.

•  Тахикардия.

•  Гемодинамически значимый стеноз устья аорты или митрального отверстия (в связи с наличием фиксированного минутного объёма вазодилатация может привести к значительной артериальной гипотензии).

•  Инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения (вследствие возможного резкого снижения АД и гипоперфузии миокарда и головного мозга).

•  Пожилой возраст (с возрастом нарушаются механизмы регуляции кровообращения, нередки синкопальные явления).

К недостаткам α-адреноблокаторов стоит отнести "феномен первой дозы" (выраженное снижение АД после первого приёма), ортостатическую артериальную гипотензию, длительный подбор дозы препарата, развитие толерантности (снижение эффективности ЛС), синдром отмены. Для предупреждения "феномена первой дозы" рекомендуют принимать ЛС лёжа с последующим пребыванием в данном положении в течение нескольких часов (лучше назначать на ночь).

Побочные действия α-адреноблокаторов: головокружение, сердцебиение, тошнота, отёки, ортостатическая артериальная гипотензия. Реже возникают сыпь, полиартриты, сухость во рту, заложенность носа, депрессия, приапизм, недержание мочи.

*Препараты* *центрального* *действия*

К препаратам этой группы относятся резерпин и содержащие его комбинированные препараты, метилдопу, клонидин, моксонидин, гуанфацин.

Препараты центрального действия вызывают снижение АД вследствие торможения депонирования катехоламинов в центральных и периферических нейронах (резерпин), стимуляции центральных α2-адренорецепторов (клонидин, гуанфацин, метилдопа, моксонидин) и I1-имидазолиновых рецепторов (клонидин и особенно специфический агонист моксонидин), что в конечном итоге ослабляет симпатическое влияние и приводит к уменьшению общего периферического сопротивления, снижению ЧСС и сердечного выброса.

Препараты этой группы в основном применяют внутрь. Предпочтение агонистам имидазолиновых рецепторов в качестве средств первой линии следует отдавать при:

•  сахарном диабете и гиперлипидемии (не усугубляют метаболические нарушения);

•  обструктивных заболеваниях лёгких (препараты не влияют на бронхиальную проходимость);

•  выраженной гиперсимпатикотонии;

•  гипертрофии левого желудочка (вызывают её регрессию).

Метилдопу наиболее часто используют при лечении АГ у беременных.

Все препараты центрального действия противопоказаны при выраженной брадикардии, блокадах сердца (угнетение симпатической нервной системы приводит к преобладанию влияния парасимпатической нервной системы), нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, тяжёлых поражениях печени и почек, беременности и кормлении грудью, депрессивных состояниях. Метилдопа и резерпин противопоказаны при паркинсонизме, а моксонидин - при синдроме Рейно, эпилепсии и глаукоме.

При применении препаратов центрального действия побочные эффекты чаще возникают со стороны ЦНС (депрессия, сонливость, снижение внимания, усталость, головокружение, снижение либидо), но могут развиваться сухость во рту, заложенность носа, брадикардия.

•  Резерпинсодержащие препараты имеют большое количество побочных эффектов, степень выраженности которых зависит от дозы ЛС (депрессия, усталость, сонливость, заложенность носа, образование язв желудка), и поэтому их не следует применять для длительного лечения АГ.

•  Несмотря на эффективность, метилдопа не рекомендована для длительного лечения АГ в связи с серьёзными побочными явлениями: выраженный седативный эффект (до 60% пациентов), слабость, утомляемость, снижение внимания, заложенность носа, импотенция.

•  Клонидин и в меньшей степени гуанфацин, моксонидин и метилдопа при внезапном прекращении приёма вызывают синдром отмены, клинически проявляющийся резким повышением АД, тахикардией, потливостью, тремором конечностей, возбуждением, головной болью. Для профилактики этого синдрома дозу препарата следует снижать постепенно в течение 7-10 сут.

*Комбинированная* *терапия*

По данным международных исследований, необходимость в комбинированной терапии возникает у 54-70% пациентов. Показания к комбинированной терапии следующие.

•  Неэффективность монотерапии.

•  Монотерапия эффективна примерно у 50% больных с АГ (можно добиться и более высокого результата, но при этом увеличивается риск побочных эффектов).

•  Для лечения оставшейся части больных необходимо применять комбинацию 2 и более антигипертензивных средств.

•  Необходимость дополнительной защиты органов-мишеней, в первую очередь сердца и головного мозга.

Рациональные комбинации ЛС представлены ниже.

•  Диуретик + β-адреноблокатор. Данное сочетание обладает примерно таким же аддитивным действием, что и комбинация диуретик + ингибитор АПФ. Однако данная комбинация не самая удачная, поскольку и диуретик, и β-адреноблокатор влияют на метаболизм глюкозы и липидов.

•  Диуретик + ингибитор АПФ - наиболее эффективная комбинация (возможно фиксированное сочетание, например, каптоприл + гидрохлоротиазид).

•  Диуретик + блокатор рецепторов ангиотензина II.

•  Диуретик + блокатор медленных кальциевых каналов (комбинация, целесообразность назначения которой спорна).

•  Ингибитор АПФ + блокатор медленных кальциевых каналов.

•  β-Адреноблокатор + блокатор медленных кальциевых каналов (дигидропиридины).

•  β-Адреноблокатор + α-адреноблокатор.

•  Блокатор рецепторов ангиотензина II + блокатор медленных кальциевых каналов.

•  Верапамил (или дилтиазем) + амлодипин (или фелодипин) (комбинация, целесообразность назначения которой спорна).

Наиболее часто используют комбинацию диуретика и препарата другого класса. В некоторых странах комбинированную терапию с диуретиком считают обязательным этапом в лечении АГ.

Нерациональные комбинации антигипертензивных средств (табл. 4-9) могут привести как к усилению побочных эффектов, так и к увеличению стоимости лечения при отсутствии эффекта. Ярким примером нерациональной комбинации служит сочетание β-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов, поскольку обе группы препаратов ухудшают как сократимость миокарда, так и АВ-проводимость (усиление побочного действия).

Таблица 4-9. Нерациональные комбинации антигипертензивных средств

|  |  |
| --- | --- |
| **Комбинация** | **Недостаток** |
| Блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик | Отсутствие аддитивности |
| β-Адреноблокатор + блокатор медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) | Усиление побочного действия |
| β-Адреноблокатор + препарат центрального действия | Усиление побочного действия |
| Блокатор медленных кальциевых каналов + α-адреноблокатор | Усиление побочного действия |

*Лекарственные взаимодействия*

•  НПВП уменьшают антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, β-адреноблокаторов.

•  Антациды уменьшают антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II.

•  Рифампицин, барбитураты уменьшают антигипертензивные эффекты β-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов типа верапамила.

•  Циметидин усиливает антигипертензивные эффекты β-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов.

•  Одновременное назначение опиоидов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II может привести к усилению аналгезии и угнетению дыхательного центра.

•  Одновременное назначение ГК и диуретиков (не калийсберегающих) может вызвать гипокалиемию.

•  Дигоксин, карбамазепин, хинидин, теофиллин могут увеличить концентрацию верапамила в крови, что может привести к явлениям передозировки последнего.

•  Теофиллин, хлорпромазин, лидокаин могут увеличить концентрацию β-адреноблокаторов в крови, провоцируя явления передозировки.