

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Е. С. БЕЛЬСКАЯ

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.12-008.331.1-085.225 (075.8)
ББК 54.102 я 73
Б 44

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 24.03.2010 г., протокол № 8

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. В. П. Царев; д-р мед. наук, проф.
А. Э. Макарович

Бельская, Е. С.

Б 44 Индивидуализация лекарственной терапии больных артериальной гипертензией : учеб.-метод. пособие / Е. С. Бельская. – Минск : БГМУ, 2010. – 36 с.

ISBN 978-985-528-277-9.

Отражены рекомендации по диагностике и контролю артериальной гипертензии, тактике ведения больных артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений, основные и дополнительные классы антигипертензивных препаратов, алгоритм проведения комбинированной терапии, особенности индивидуализированного лечения отдельных групп больных артериальной гипертензией.

Предназначено для врачей-интернов, клинических ординаторов, студентов 4–6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов.

УДК 616.12-008.331.1-085.225 (075.8)
ББК 54.102 я 73

ISBN 978-985-528-277-9

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АГП — антигипертензивные препараты
АГТ — антигипертензивная терапия
АД — артериальное давление
АК — антагонисты кальция
АКС — ассоциированные клинические состояния
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ДАД — диастолическое артериальное давление
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ — индекс массы тела
ЛЖ — левый желудочек
МАУ — микроальбуминурия
МИ — мозговой инсульт
МС — метаболический синдром
ПОМ — поражение органов-мишеней
РЛЖ — радиус левого желудочка
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ССР — сердечно-сосудистый риск
ТИМ — толщина интимы-медиа
ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка
ФР — факторы риска
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
 α -АБ — альфа-адреноблокаторы
 β -АБ — бета-адреноблокаторы

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Артериальная гипертензия (АГ) — гетерогенное заболевание, основным проявлением которого является синдром повышения артериального давления (АД). Повышенный уровень АД диагностируется у 30–40 % взрослого населения.

Актуальность проблемы АГ определяется не только высокой распространенностью данного заболевания в структуре заболеваемости взрослого населения, но и тем, что АГ является одним из самых значимых факторов риска (ФР) возникновения основных болезней системы кровообращения, лидирующих в структуре смертности. Одним из основных условий предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является адекватный контроль АД, который достигается эффективным лечением АГ. Основная цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Для лечения АГ в арсенале врачей имеется едва ли не самое большое число современных антигипертензивных препаратов (АГП). Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, связанные с появлением современных АГП, ситуация с адекватным контролем АД оставляет желать лучшего.

Цель занятия: научиться диагностировать АГ в соответствии с современной классификацией, стратифицировать риск, индивидуализировать лекарственную терапию.

Задачи занятия:

1. Изучить современную классификацию АГ и критерии стратификации сердечно-сосудистого риска.
2. Систематизировать навыки клинического обследования больных АГ.
3. Ознакомиться с современными методами исследования состояния органов-мишеней.
4. Освоить тактику ведения больных АГ зависимости от риска ССО.
5. Изучить возможности медикаментозной терапии, основные и дополнительные АГП, алгоритм комбинированной терапии АГ.
6. Изучить рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации.
7. Освоить особенности индивидуализированного лечения АГ.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- анатомию и физиологию сердечно-сосудистой системы,
- методы, позволяющие исследовать ее функциональное и анатомическое состояние,
- пропедевтические навыки обследования больного.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомия и физиология системы кровообращения.
2. Регуляция системной гемодинамики, основные принципы регуляции системного кровообращения, влияние химических и гормональных факторов.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение АГ.
2. Критерии нормального АД и АГ в соответствии с современной классификацией. Степени повышения АД.
3. Факторы, влияющие на прогноз и оценку общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ.
4. Органы-мишени, поражение которых учитывается при стратификации риска.
5. Основные признаки субклинического поражения органов-мишеней.
6. Основные принципы лечения больных АГ.
7. Классы основных АГП, которые используются для лечения АГ. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению этих препаратов.
8. Факторы, которые учитываются при назначении стартовой терапии.
9. Оптимальные комбинации АГП в зависимости от клинической ситуации.

Место проведения занятий: специально оборудованный учебный класс, оснащенный схемами по диагностике и лечению АГ, сфигмомонометрами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром стойкого повышения АД. Различают эссенциальную (первичную) и вторичную (симптоматическую) АГ. Эссенциальная АГ — гетерогенное заболевание, обусловленное взаимодействием генетических и средовых факторов, при котором в стабилизации АД играют роль различные гемодинамические и нейрогуморальные механизмы. Этиология первичной АГ до конца не установлена. Симптоматическая АГ вызывается известными причинами, часто устраняемыми в современных условиях. Среди всех случаев повышенного АД эссенциальная АГ составляет 85–94 %, а симптоматическая — 6–15 %.

АГ — многофакторная патология, при которой в различных органах и тканях происходит структурный и функциональный сбой: формируется дисфункция эндотелия, поражаются миокард, почки, головной мозг и органы зрения. Это дает основание рассматривать АГ как прогрессирующий кардиоваскулярный синдром.

КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В современной классификации уровней АД предусмотрено выделение оптимального, нормального, высокого нормального АД, а также степеней АГ в зависимости от величины систолического и диастолического АД (САД и ДАД) (табл. 1). Изолированная систолическая АГ также классифицируется по степеням соответственно уровню САД. При определении степени тяжести АГ оцениваются значения САД и ДАД. Если значения попадают в разные классификационные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокому показателю АД. Наиболее точно степень АГ можно определить по результатам повторных измерений АД в лечебном учреждении. Критерии диагностики АГ по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) или измерений АД в домашних условиях различны. О наличии АГ следует полагать, если при измерении АД медицинским работником зафиксированы значения $\geq 140/90$ мм рт. ст., или по результатам СМАД среднесуточное АД составило $\geq 130/80$ мм рт. ст., или при самостоятельном измерении в домашних условиях АД было $\geq 135/85$ мм рт. ст.

Таблица 1

Классификация уровней АД и АГ, мм рт. ст.

Категория	САД		ДАД
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное АД	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	60–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

Изолированная систолическая АГ классифицируется на 3 степени согласно уровню САД.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Уровень АД является основным, но не единственным фактором при оценке у больных АГ общего риска ССО, влияющих на прогноз. Тяжесть АГ и тактика лечения в значительной степени зависят не только от величины АД, но и от наличия сопутствующих ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС). В отдельную категорию факторов, влияющих на прогноз, наряду с сахарным диабетом (СД) выделен метаболический синдром (МС).

Критериями стратификации риска являются:

1. ФР:

- величина пульсового АД (у пожилых);
- возраст (мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет);
- курение;
- дислипидемия: общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл), или холестерин липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), или холестерин липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) для женщин, или триглицериды $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
 - глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл);
 - нарушение толерантности к глюкозе;
 - ранние сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе (у мужчин младше 55 лет; у женщин младше 65 лет);
 - абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин).

2. СД:

- глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях;
- глюкоза плазмы после еды или через 2 часа после приема 75 г глюкозы $> 11,0$ ммоль/л (198 мг/дл).

3. МС:

а) основной критерий:

- абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин);

б) дополнительные критерии:

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.;
- холестерин липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин, триглицериды $> 1,7$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Сочетание основного и 2 дополнительных критериев указывает на наличие МС.

4. ПОМ:

а) гипертрофия левого желудочка (ЛЖ):

- ЭКГ: признак Соколова–Лайона > 38 мм; Корнельское произведение > 2440 мм · мс;
- ЭхоКГ: индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ≥ 125 г/м² для женщин;

б) сосуды:

- УЗ-признаки утолщения стенки артерии (толщина интимы-медиа (ТИМ) > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов;
- скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 12 м/с;
- лодыжечно-плечевой индекс < 0,9;

в) почки:

– небольшое повышение сывороточного креатинина: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин;

- низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — < 60 мл/мин/1,73 м² (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина — < 60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта);
- микроальбуминурия 30–300 мг/сут;
- отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 22 мг/г (2,5 мг/моль) для мужчин и ≥ 31 мг/г (3,5 мг/моль) для женщин.

5. АКС:

а) цереброваскулярные болезни:

- ишемический МИ;
- геморрагический МИ;
- транзиторная ишемическая атака;

б) заболевания сердца:

- ИМ;
- стенокардия;
- коронарная реваскуляризация;
- хроническая сердечная недостаточность;

в) заболевания почек:

- диабетическая нефропатия;
- почечная недостаточность: сывороточный креатинин > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин;

г) заболевания периферических артерий:

- расслаивающая аневризма аорты;
- симптомное поражение периферических артерий;

д) гипертоническая ретинопатия:

- кровоизлияния или экссудаты;
- отек соска зрительного нерва.

В зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ, АКС, СД, МС, все больные АГ могут быть отнесены к одной из четырех групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного (табл. 2).

Таблица 2

Стратификация сердечно-сосудистого риска (2007)

Другие ФР, ПОМ или заболевания	Уровни АД и степени АГ				
	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	1-я степень АГ	2-я степень АГ	3-я степень АГ
Нет других ФР	Незначимый риск	Незначимый риск	Низкий доп. риск	Умеренный доп. риск	Высокий доп. риск
1–2 ФР	Низкий доп. риск	Низкий доп. риск	Умеренный доп. риск	Умеренный доп. риск	Очень высокий доп. риск
3 или более ФР, МС, ПОМ или СД	Умеренный доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
Развившееся сердечно-сосудистое или почечное заболевание	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

Примечание. Низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск означает 10-летний риск развития сердечно-сосудистого фатального или нефатального события.

Рекомендуется учитывать высокое пульсовое давление как высокопрогностический дополнительный ФР развития ССО у больных с изолированной систолической АГ и низким ДАД (< 70 мм рт. ст.).

Термин «дополнительный риск» используется, чтобы подчеркнуть, что риск ССО и смерти от них у пациентов с АГ всегда выше среднего в популяции. По результатам Фремингемского исследования установлено, что низкому риску развития ССО в течении ближайших 10 лет соответствует вероятность < 15 %, среднему — 15–20 %, высокому — 20–30 %, очень высокому — > 30 %.

Стратификация риска по «Фремингемской модели» имеет большое значение при выборе тактики лечения больных, определении целевого АД, назначении комбинированной терапии. Группа риска определяется врачом после полного обследования пациента.

ДИАГНОСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Диагностика АГ включает следующие этапы:

- повторные измерения АД, учитывая правила измерения, выявление повышенного АД;
- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- лабораторно-инструментальные исследования: обязательные (рутинные) и дополнительные методы.

Правила измерения АД. Измерение АД в условиях лечебного учреждения (клиническое измерение) имеет большое значение для обоснования

классификации АГ, прогноза рисков, оценки эффективности лечения. Точность показателей АД зависит от соблюдения правил его измерения.

Перед определением АД следует посидеть несколько минут в тихой комнате. При измерении АД предпочтительно сидеть, опираясь спиной на спинку стула, руку нужно положить на стол, ноги расслабить и не переkreщивать.

Следует использовать манжету необходимого размера (S, M, L). Накладывать ее нужно плотно, но не туго, на 2 см выше локтевого сгиба, середина манжеты должна находиться на уровне сердца.

При первом измерении необходимо определить АД на обеих руках и в последующем измерять его на той руке, где оно выше. Следует произвести несколько измерений с промежутком в 1–2 минуты и еще дополнительное измерение, если показатели первых двух сильно отличаются. Регистрируется среднее значение двух последних измерений.

При сборе анамнеза у пациента необходимо выяснить следующие сведения:

1. Длительность существования АГ, уровень повышения АД, наличие гипертонических кризов.

2. Данные, свидетельствующие о вторичных формах АГ:

- наличие в семейном анамнезе почечных заболеваний (поликистоз почек);
- наличие в анамнезе почечных заболеваний, инфекций мочевого пузыря, гематурии, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозные заболевания почек);
- заболевания надпочечников (феохромочитома, синдром Конна, синдром Иценко–Кушинга).

3. ФР:

- наследственная отягощенность по АГ, сердечно-сосудистым заболеваниям, дислипидемии, СД;
- наличие в анамнезе большого сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, СД;
- курение;
- нерациональное питание;
- ожирение;
- низкая физическая активность;
- храп и остановка дыхания во время сна (сведения со слов родственников пациента);
- личностные особенности пациента.

4. Данные, свидетельствующие о ПОМ и АКС:

- головной мозг и глаза: головная боль, головокружение, нарушение зрения, речи, транзиторная ишемическая атака, сенсорные и двигательные расстройства;
- сердце: сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;
- почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия, отеки;
- периферические артерии: похолодание конечностей, перемежающаяся хромота.

5. Предшествующая антигипертензивная терапия (АГТ): применяемые АГП, их эффективность и переносимость.

6. Факторы окружающей среды, семейное положение, рабочая обстановка.

Физикальное обследование пациента направлено на определение ФР и органических поражений (основано на пропедевтических навыках: осмотре, пальпации, перкуссии, аускультации). Измеряется рост и вес, окружность талии, подсчитывается индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Недостаточная масса тела диагностируется при $\text{ИМТ} \leq 18,5$, нормальная — при $\text{ИМТ} = 18,5\text{--}24,9$, избыточная — при $\text{ИМТ} = 25\text{--}29,9$, ожирение — при $\text{ИМТ} \geq 30$.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе обследования для выявления субклинического ПОМ выполняются исследования, обязательные для каждого больного АГ. Если полученных данных недостаточно для определения группы риска и, соответственно, тактики лечения, необходимо провести дополнительные исследования.

Исследования, рекомендуемые дополнительно, позволяют выявить доклиническое ПОМ (сердца, магистральных артерий, почек, головного мозга), определить риск развития ССО, проследить за состоянием больного в динамике, оценить эффективность и безопасность АГТ.

К лабораторно-инструментальным методам исследования относятся:

1. Обязательные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- определение содержания в плазме крови глюкозы (натощак);
- определение содержания в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, креатинина;
- определение клиренса креатинина (по формуле Кокрофта–Гаулта) или СКФ (по формуле MDRD);
- ЭКГ.

2. Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- определение содержания в сыворотке крови мочевой кислоты, калия;
- ЭхоКГ;

- определение МАУ;
- исследование глазного дна;
- УЗИ почек и надпочечников;
- УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий;
- рентгенография органов грудной клетки;
- СМАД и самостоятельный контроль АД;
- определение лодыжечно-плечевого индекса;
- определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий);
- пероральный тест толерантности к глюкозе — при уровне глюкозы в плазме крови $> 5,6$ ммоль/л (мг/дл);
- количественная оценка протеинурии (если диагностические полоски дают положительный результат).

3. Углубленные исследования (компьютерная, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография):

- оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий;
- выявление вторичных форм АГ: исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина, определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или в плазме крови; брюшная аортография.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Сердце. Для оценки состояния сердца выполняются ЭКГ и ЭхоКГ. ЭКГ по критериям индекса Соколова–Лайона ($S_{v1} + R_{v5-v6}$) > 38 мм и Корнельского произведения [$(R_{av1} + S_{v5})$ мм · QRS_{мс}] > 2440 мм · мс позволяет выявить гипертрофию ЛЖ. Более специфическим методом оценки поражения сердца при АГ является расчет ИММЛЖ с помощью ЭхоКГ. Значение нормы для этого показателя составляет 124 г/м² для мужчин и 109 г/м² для женщин. По соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса (РЛЖ), а также учитывая величину ИММЛЖ, можно определить тип ремоделирования ЛЖ. При ТЗСЛЖ/РЛЖ $> 0,42$ и увеличении ИММЛЖ имеет место концентрическая гипертрофия ЛЖ; при ТЗСЛЖ/РЛЖ $< 0,42$ и увеличении ИММЛЖ — эксцентрическая; в случае же ТЗСЛЖ/РЛЖ $> 0,42$ и нормального ИММЛЖ — концентрическое ремоделирование. Концентрическая гипертрофия ЛЖ является наиболее благоприятной в прогностическом плане. ЭхоКГ позволяет также оценить диастолическую и систолическую функцию ЛЖ.

Сосуды. Для диагностики поражения магистральных артериальных сосудов при АГ проводится УЗИ общей сонной артерии и определяется ТИМ. При гипертрофическом ремоделировании стенки артерий ТИМ $> 1,3$ мм либо локальное утолщение на $0,5$ мм или на 50 % относи-

тельно соседних участков внутренней сонной артерии свидетельствует об атеросклеротическом поражении.

О поражении артерий эластического типа свидетельствует увеличение скорости распространения пульсовой волны на участке между сонной и бедренными артериями. Увеличение жесткости артерий коррелирует с высокой степенью развития ССО. Наибольшая вероятность осложнений наблюдается при скорости пульсовой волны > 12 м/с.

С помощью доплерографии на сосудах лодыжки и плеча, измерения на них АД можно рассчитать лодыжечно-плечевой индекс. Его величина $< 0,9$ свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и расценивается как косвенный признак выраженного атеросклероза.

Почки. Для диагностики субклинического поражения почек, уточнения их функционального состояния исследуют уровень креатинина в сыворотке крови и экскрецию белка с мочой.

Обязательно рассчитывается клиренс креатинина и СКФ. Клиренс креатинина рассчитывается по формуле Кокрофта–Гаулта:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{88 \cdot (140 - \text{возраст (годы)}) \cdot \text{массы тела (кг)}}{72 \cdot \text{креатинин (мкмоль/л)}}.$$

Для женщин результат умножают на 0,85.

СКФ рассчитывают по MDRD-формуле:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 186 \cdot (\text{креатинин (мкмоль/л)})^{-1,154} \cdot 88 (\text{возраст (годы)})^{-0,203}.$$

Для женщин результат умножают на 0,742.

Значения клиренса креатинина < 60 мл/мин или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² свидетельствуют о начальных изменениях функции почек даже при нормальном уровне креатинина крови.

Исследование мочи на наличие белка проводится всем пациентам. Важное прогностическое значение имеет выявление МАУ. Специальными методами определяется количество белка в моче за сутки. При МАУ количество белка составляет от 30 до 300 мг/сут. МАУ подтверждает наличие у пациента нефропатии, что является важным предиктором ССО. Показано также определение концентрации мочевой кислоты в крови, т. к. гиперурикемия часто наблюдается при нелеченой АГ, особенно в сочетании с МС. Гиперурикемия в данной ситуации свидетельствует о наличии нефроангиосклероза.

Головной мозг. Для диагностики поражения головного мозга при АГ используются компьютерная или магнитно-резонансная томография, которая позволяет уточнить характер и локализацию патологических изменений, выявить зоны лейкоареоза и бессимптомно перенесенные микроинсульты. Эти методы исследования высокоинформативные, но, к сожалению, дорогостоящие, поэтому они не являются доступными для широкого применения в клинической практике. У пожилых пациентов с АГ

рекомендуется выполнять специальные тесты-опросников для раннего выявления нарушения когнитивных функций.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АГ

Основная цель контроля АГ — максимально возможное снижение риска ССО, предполагающее не только снижение АД до нормального уровня, но и коррекцию всех модифицируемых ФР и лечение сопутствующих заболеваний. В 2007 г. эксперты Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов приняли новые рекомендации по контролю АГ, в которых подтверждена целесообразность классификации тяжести течения не только по уровню АД, но и по категории сердечно-сосудистого риска (ССР). Такой подход обусловлен целесообразностью изменения текущей терапевтической тактики контроля уровня АД и перехода к максимально полезному снижению уровня АД для конкретного пациента. Стратификация пациентов с АГ по величине общего ССР позволяет выявить лиц не только с высоким АД, но тех, у кого при относительно не высоком и даже нормальном АД отмечен высокий ССР. После оценки ССР разрабатывается индивидуальная тактика ведения пациента.

Зная величину ССР у пациентов с АГ, можно определить: прогноз заболевания, стратегию и тактику лечения, время назначения и интенсивность медикаментозной терапии, стартовый уровень АД для приема АГП и величину целевого АД (чем выше ССР пациента, тем ниже целевое АД), необходимость в дополнительных препаратах (статины, антиагреганты).

Выделяют следующие целевые уровни АД:

- $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов с АГ;
- $< 130/80$ мм рт. ст. у пациентов с СД, высоким ССР с сопутствующими клиническими состояниями (перенесенный МИ и инфаркт миокарда (ИМ)), почечной дисфункцией и протеинурией;
- $< 125/75$ мм рт. ст. у пациентов с протеинурией (> 1 г/сут).

У всех больных АГ необходимо добиваться **постепенного** снижения АД, по крайней мере, до значений $< 140/90$ мм рт. ст., а при хорошей переносимости и ниже. Для отдельных категорий пациентов целевой уровень АД должен быть $< 130/80$ мм рт. ст. (пациенты с высоким и очень высоким риском, с АКС).

К высокому и очень высокому риску относятся:

1. САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.
2. САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.).
3. СД.
4. МС.
5. Наличие ≥ 3 ФР.
6. ПОМ:

- гипертрофия ЛЖ по данным ЭКГ или ЭхоКГ;
- УЗ-признаки утолщения стенки сонной артерии (ТИМ > 0,9 мм или атеросклеротическая бляшка);
- увеличение жесткости стенки артерий;
- умеренное повышение сывороточного креатинина;
- уменьшение СКФ или клиренса креатинина;
- МАУ или протеинурия.

7. АКС.

Для постепенного снижения АД необходимо сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. Первые подразумевают изменение образа жизни, они направлены на коррекцию всех модифицируемых ФР и рекомендованы всем больным АГ, независимо от ее длительности и степени. Следует уделять особое внимание рекомендациям по изменению образа жизни, которые включают в себя:

- отказ от курения;
- нормализацию массы тела (ИМТ < 25 кг/м²);
- снижение потребления алкогольных напитков;
- увеличение физической нагрузки: регулярные аэробные (динамические) физические нагрузки по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут;
- комплексное изменение режима питания (увеличение в рационе растительной пищи, уменьшение насыщенных жиров, достаточное употребление микроэлементов).

Немедикаментозные методы позволяют осуществить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД и благоприятно повлиять на имеющиеся ФР.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Решение о начале АГТ принимается на основании уровня АД и ССР. После оценки ССР разрабатывается индивидуальная тактика ведения больного, т. к. степень ССР служит основным показанием к назначению АГТ (табл. 3).

Таблица 3

Тактика ведения больных в зависимости от риска ССО

Другие ФР, ПОМ или заболевания	Уровни АД и степени АГ				
	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	1-я степень АГ	2-я степень АГ	3-я степень АГ
Нет других ФР	Без АД вмешательств	Без АД вмешательств	Изменение образа жизни несколько месяцев, затем лекарственная терапия, если нет	Изменение образа жизни несколько месяцев, затем лекарственная терапия, если нет	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия

			контроля АД	контроля АД	
1–2 ФР	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни несколько месяцев, затем лекарственная терапия, если нет контроля АД	Изменение образа жизни несколько месяцев, затем лекарственная терапия, если нет контроля АД	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия
≥ 3 ФР, МС или ПОМ	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни и, возможно, лекарственная терапия	Изменение образа жизни + лекарственная терапия	Изменение образа жизни + лекарственная терапия	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия
СД	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни + лекарственная терапия			
Установленное сердечно-сосудистое или почечное заболевание	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия	Изменение образа жизни + немедленная лекарственная терапия

Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2007), для начальной и поддерживающей терапии АГ следует назначать препараты из пяти **основных** классов антигипертензивных средств:

- диуретики;
- антагонисты кальция (АК);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- β-адреноблокаторы (β-АБ).

При комбинированной терапии могут быть использованы **дополнительные** АГП: постсинаптические α₁-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, препараты центрального действия.

Медикаментозная терапия назначается индивидуально в зависимости от уровня АД и категории ССР.

Немедленно начинать лечение следует на фоне рекомендаций по изменению образа жизни всем пациентам высокого и очень высокого риска.

При среднем риске у пациентов с АГ 1–2-й степеней рекомендуется изменение образа жизни с оценкой состояния через несколько недель и начало медикаментозной терапии в случае сохранения АГ.

При низком риске у лиц с АГ 1-й степени рекомендуется изменение образа жизни с оценкой состояния через несколько месяцев и начало ме-

дикаментозного лечения в случае безуспешности предпринимаемых действий по нормализации АД.

Лицам с высоким нормальным АД, имеющим не более 2 ФР, предписывается только изменение образа жизни.

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время для снижения повышенного АД рекомендуют использовать в виде монотерапии или комбинации пять классов АГП: тиазидные и тиазидоподобные диуретики, АК, ИАПФ, БРА и β -АБ.

Доказательная база других классов АГП небольшая, хотя α -АБ и агонисты имидазолиновых рецепторов показали свою эффективность в адекватном снижении АД. Для лечения АГ можно воспользоваться любым из рекомендуемых классов препаратов. Однако у каждого класса выделяют специфические особенности действия, позволяющие рекомендовать АГП для лечения того или иного клинического состояния.

Диуретики

При назначении в виде монотерапии диуретики эффективны приблизительно у 50 % пациентов, особенно хорошо они снижают САД. Наибольшая эффективность диуретиков доказана у пожилых больных.

Неблагоприятными действиями диуретиков могут быть учащенное мочеиспускание и метаболические нарушения. Эти препараты также усиливают выведение калия, что может спровоцировать нарушение ритма сердца, почечную недостаточность и резистентность к действию других гипотензивных препаратов. У генетически предрасположенных индивидуумов тиазидные диуретики (табл. 4) могут спровоцировать подагру. Однако низкие дозы (например, 12,5–25 мг/сут гидрохлортиазида) чаще всего не сопровождаются гипокалиемией и не вызывают нарушений углеводного или липидного обменов.

Таблица 4

Диуретики

Международное название	Форма выпуска (суточная доза), мг	Частота приема в сутки, раз
Тиазидные и тиазидоподобные		
Гидрохлортиазид	Табл. 25 (12,5–50)	1
Индапамид	Табл. 2,5 (2,5–5,0)	1
Клопамид	Табл. 2,5 (2,5–5,0)	1
Ксипамид	Табл. 10 (10–20)	1
Хлорталидон	Табл. 25, 50 (12,5–50)	1
Петлевые		
Фуросемид	Табл. 40 (20–200), р-р 1%-ный	4–6
Буметанид	Табл. 1 (0,5–5)	2–3
Торасемид	Табл. 3–6 (6–12)	1
Этакриновая кислота	Табл. 50 (25–100)	1–2

<i>Калийсберегающие</i>		
Спиронолактон	Табл. 25, 50, 100 (25–200)	1
Амилорид	Табл. 5 (5–10)	2
Триамтерен	Табл. 25 (25–100)	2

Более короткодействующие петлевые диуретики (табл. 4), такие как фуросемид, обладают меньшей гипотензивной активностью и применяются только для купирования неотложных состояний. Эффективность этих препаратов при длительной терапии АГ до сих пор не исследовалась.

Спиронолактон (табл. 4) блокирует физиологическое действие альдостерона и обладает слабым диуретическим действием. Он может применяться в сочетании с тиазидным или петлевым диуретиком при необходимости коррекции развившейся гипокалиемии. Калий сыворотки необходимо контролировать особенно часто, если спиронолактон назначается в сочетании с такими калийсберегающими препаратами, как ИАПФ или БРА.

Антагонисты медленных кальциевых каналов

АК являются большой и весьма не однородной по химической структуре и фармакологическим свойствам группой лекарственных препаратов, общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов преимущественно L-типа. Классификация АК представлена в табл. 5.

АК хорошо переносятся и эффективно снижают АД у 60–70 % пациентов всех демографических групп. Механизм действия препаратов непосредственно связан с вазодилатацией, наблюдающейся при назначении всех препаратов этого класса, и со снижением частоты сердечных сокращений при назначении недигидропиридиновых АК — верапамила и дилтиазема. Из-за отрицательного инотропного эффекта (снижение сократительной способности миокарда), присущего всем препаратам, за исключением самых современных, АК не должны назначаться пациентам с сердечной недостаточностью. Все доступные сейчас АК выпускаются в форме, пригодной для одно-, двукратно-го приема, что существенно улучшает приверженность к лечению. Короткодействующие препараты в лечении АГ не используются.

Таблица 5

Классификация АК

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	

Дигидропиридины (артерии > миокард)	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS* Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин ER Нисолдипин ER	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензотиазепины (артерии = миокард)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	—
Фенилалкиламины (артерии < миокард)	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	—
Дифенилпиперазины	Циннаризин	—	Флунаризин	—

*SR и ER — замедленного высвобождения, GITS — гастроинтестинальная терапевтическая система.

Одновременное применение АК и β -АБ существенно замедляет атриовентрикулярное проведение и синусовый ритм, приводя к выраженной брадикардии и иногда к полной поперечной блокаде. Другие возможные побочные эффекты — это периферические отеки (дигидропиридины) и запор (верапамил). Новый дигидропиридиновый АК — лерканидипин — обладает высокой липофильностью, кумулирует и распределяется в бислое клеточных мембран. Находясь в мембранных структурах, лерканидипин постепенно взаимодействует с кальциевыми каналами артериальных гладкомышечных клеток. Среди АК третьего поколения лерканидипин обладает наибольшей вазоселективностью. Наряду с высокой клинической эффективностью он характеризуется низкой частотой развития побочных эффектов, в частности периферических отеков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАПФ (табл. 6) подавляют превращение неактивного ангиотензина I в вещество, обладающее мощным вазоконстрикторным действием, — ангиотензин II.

Таблица 6

ИАПФ

Международное название	Форма выпуска (суточная доза), мг	Частота приема в сутки, раз
Каптоприл	12,5; 25; 50 (150)	2–3
Квинаприл	5; 10; 20 (10–40)	1–2
Эналаприл	2,5; 5; 10; 20 (10–20)	1–2
Лизиноприл	2,5; 5; 10; 20 (10–40)	1
Рамиприл	2,5; 5 (5–10)	1–2
Фозиноприл	10, 20 (10–40)	1–2
Спироприл	6; 12 (6–12)	1

Трандолаприл	2; 4 (2–4)	1
Периндоприл	5; 10 (5–10)	1
Моэксприл	7,5; 15 (7,5–15)	1–2

В настоящее время препараты этой группы все чаще назначаются в качестве средств первого выбора, в особенности молодым пациентам европеоидной расы, что объясняется малой вероятностью побочных эффектов. В виде монотерапии ИАПФ эффективны у 40–50 % больных, а в сочетании с небольшими дозами диуретика, β -АБ или АК они позволяют эффективно контролировать АД более чем у 80 % пациентов. К дополнительным преимуществам ИАПФ относят их способность подавлять митогенное действие ангиотензина II на ткань сердца и сосудов. Эти препараты не оказывают нежелательного воздействия на обмен глюкозы или липидный спектр плазмы крови, а у больных СД демонстрируют мощное нефропротективное действие. ИАПФ сохраняют функцию почек, замедляя или предотвращая прогрессирование МАУ, протеинурии и терминальной почечной недостаточности.

Действие ИАПФ связано с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поэтому они могут вызывать умеренное повышение концентрации калия в сыворотке крови. Если одновременно принимать препараты калия, то может развиваться угрожающая жизни гиперкалиемия. При первом назначении ИАПФ и последующем наблюдении необходимо контролировать функцию почек, особенно у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью.

Особое значение имеет доказанная способность ИАПФ вызывать аномалии развития плода, поэтому препараты этой группы **не должны назначаться беременным. Женщинам фертильного возраста ИАПФ назначаются с очень большой осторожностью, хорошо взвесив все «за» и «против», оценив возможный риск тератогенных осложнений, если в будущем женщина планирует беременность.**

У 5–15 % пациентов, получающих ИАПФ, развивается хронический непродуктивный кашель, который может быть таким интенсивным, что пациент отказывается от приема лекарства. Описаны редкие случаи отека Квинке на фоне терапии ИАПФ. При одновременном назначении ИАПФ и нестероидных противовоспалительных препаратов антигипертензивная эффективность препаратов снижается, поэтому такого сочетания желателно избегать.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА (антагонисты рецепторов ангиотензина, блокаторы АТ1) являются селективными ингибиторами рецепторов ангиотензина II (АТ1-типа) в сосудах, поэтому так же, как ИАПФ, вызывают расширение сосудов. Их эффективность и побочные действия не отличаются от таковых для ИАПФ. БРА схожи в плане нефропротективного воздействия у больных СД.

В зависимости от наличия активного метаболита БРА подразделяются на активные лекарственные формы (валзартан, ирбесартан, телмизартан, эпрозартан, ольмесартан) и пролекарства (лозартан, кандезартан, тазозартан).

Из-за гораздо более высокой стоимости БРА и доказанной эффективности ИАПФ лечение должно начинаться с ИАПФ, при неудовлетворительной переносимости терапии применяются БРА. Частота сухого кашля или отека Квинке при использовании БРА существенно ниже, чем при ИАПФ.

β -адреноблокаторы

β-АБ наряду с диуретиками были одними из первых гипотензивных препаратов, которые по данным плацебоконтролируемых исследований продемонстрировали свое благоприятное влияние на отдаленный прогноз у больных АГ. По механизму действия они являются конкурентными антагонистами катехоламинов.

В настоящее время класс β-АБ включает довольно большую группу соединений, отличающихся друг от друга по ряду свойств (табл. 7). Важнейшей характеристикой β-АБ является степень их кардиоселективности.

Таблица 7

Фармакологическая классификация β-АБ

β-АБ	Собственная симпатомиметическая активность	Липофильность	Периферическая вазодилатация	Средняя доза приема внутрь
Неселективные β1- и β2-блокаторы				
Пропранолол	0	Высокая	0	40–180 мг 2 раз/сут
Соталол	0	Низкая	0	40–160 мг 2 раз/сут
Тимолол	0	Высокая	0	5–40 мг 2 раз/сут
Картеолол	+	Низкая	0	2,5–20 мг 1–2 раз/сут
Надолол	0	Низкая	0	40–320 мг 1 раз/сут
Пенбутолол	+	Умеренная	0	20–80 мг 1–2 раз/сут
Пиндолол	++	Высокая	0	10–40 мг 2 раз/сут
Селективные β1-блокаторы				
Атенолол	0	Низкая	0	25–100 мг 1 раз/сут

Окончание табл. 7

β-блокатор	Собственная симпатомиметическая активность	Липофильность	Периферическая вазодилатация	Средняя доза приема внутрь
Бетаксолол	0	Умеренная	0	5–20 мг 1 раз/сут
Бисопролол	0	Умеренная	0	2,5–10 мг 1 раз/сут
Целипролол	+	Умеренная	+	200–600 мг 1 раз/сут
Метопролол	0	Высокая	0	50–100 мг 1 раз/сут
Небиволол	0	Низкая	+	2,5–5 мг 1 раз/сут
Ацебутолол	+	Умеренная	0	200–800 мг 1–2 раз/сут
α1- и β-АБ				
Буциндолол	+	Умеренная	+	25–100 мг 2 раз/сут
Карведилол	0	Умеренная	+	3,125–50 мг раз/сут

Лабетолол	+	Низкая	+	200–800 мг 2 раз/сут
-----------	---	--------	---	----------------------

Селективные β -АБ в большей степени действуют на β_1 -рецепторы сердца и в меньшей степени оказывают влияние на β_2 -рецепторы других органов и систем. Избирательность действия на β_1 -рецепторы (кардиоселективность) позволяет избежать ряда побочных действий, в частности бронхо- и вазоспастических реакций, а также развития гипогликемии у больных сопутствующим инсулинзависимым СД. β -АБ обладают кардиоселективностью разной степени. Наибольшей кардиоселективностью обладает небиволол. Однако следует учитывать, что она снижается или полностью исчезает при назначении высоких доз препаратов.

Некоторые препараты из группы β -АБ, помимо блокады β -адренорецепторов, могут одновременно оказывать на них слабое стимулирующее действие, т. е. имеют собственную симпатомиметическую активность. β -АБ с такой активностью в меньшей степени снижают частоту сердечных сокращений в покое и во время сна, а также сердечный выброс. Эти препараты могут применяться в лечении больных АГ, имеющих склонность к брадикардии в покое.

β -АБ подразделяются также на липофильные (жирорастворимые) и гидрофильные (водорастворимые). Первые быстро и полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, но преимущественно метаболизируются в стенке кишечника и в печени, что в конечном итоге приводит к низкой биодоступности при приеме их внутрь. Эти препараты могут аккумулироваться у больных со сниженной функцией печени, с застойной сердечной недостаточностью, с циррозом печени, у пожилых пациентов. Липофильные β -АБ имеют короткий период элиминации, поэтому необходим их 2–3-кратный прием в течение суток. Липофильные β -АБ легче проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому чаще оказывают побочные воздействия на центральную нервную систему (слабость, головная боль, нарушение сна, сонливость, депрессия, кошмарные сновидения и спутанность сознания). Все β -АБ подавляют систолическую функцию ЛЖ, уменьшают сердечный выброс и могут быть причиной импотенции. Частым побочным эффектом является слабость, из-за которой может ограничиваться применение препарата у активных молодых людей. β -АБ могут оказывать неблагоприятное влияние на липидный спектр плазмы крови. Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности менее выражено при использовании кардиоселективных препаратов в небольших дозах и нехарактерно для β -АБ с ВСА.

Гидрофильные β -АБ после приема внутрь всасываются медленнее, выводятся, в основном, почками. Эти препараты не взаимодействуют с другими препаратами, метаболизирующимися в печени. Они имеют более продолжительный период полувыведения (6–24 ч), поэтому назначаются однократно в течение суток. При нарушении функции почек элиминация водорастворимых β -АБ значительно замедляется.

Не рекомендуется использовать β -АБ в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития СД. К ним относятся больные с АГ и множественными метаболическими ФК, включая МС. Вообще не рекомендовано сочетание β -АБ с тиазидными диуретиками у этой категории больных.

Блокаторы α -адренорецепторов

На постсинаптические α -адренорецепторы сосудов действуют α -адреноблокаторы и вызывают артериальную и венозную вазодилатацию. α -адреноблокаторы не снижают величину сердечного выброса, не оказывают существенного влияния на переносимость физической нагрузки. Основным побочным эффектом этой группы, особенно после приема первой дозы, является постуральная гипотензия. α -адреноблокаторы **не рекомендуются в качестве препаратов первой линии при лечении АГ**, т. к. по результатам крупного рандомизированного исследования ALLHAT использование доксазозина было досрочно прекращено в связи с увеличением риска основных ССО на 25 % по сравнению с диуретиками.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Препараты этой группы селективно связывают центральные I_1 -имидазолиновые рецепторы, отвечающие за тонус и рефлекторную активность симпатической нервной системы. К этой группе препаратов относятся моксонидин и рилменидин. Ослабляя гиперактивность симпатической нервной системы, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов снижают АД и уменьшают частоту сердечных сокращений. Кроме того, эти препараты обладают дополнительными эффектами, связанными со стимуляцией I_1 -имидазолиновых рецепторов на клетках почек, надпочечников, поджелудочной железы, жировой ткани и каротидных синусов. Благодаря этому, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов оказывают благоприятное влияние на метаболизм углеводов и липидов. Моксонидин ослабляет инсулинорезистентность, улучшает толерантность к глюкозе, а также снижает плазменные уровни триглицеридов и общего холестерина.

Противопоказаниями к назначению моксонидина и рилменидина считаются выраженная психическая депрессия, синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений составляет менее 50 ударов в мин), СССУ, атриовентрикулярная блокада II–III степеней, заболевания печени, почечная недостаточность. Не рекомендуется назначать препараты этой группы женщинам во время беременности и грудного вскармливания.

Препараты центрального действия

В группу препаратов, действующих на уровне центральной нервной системы и обладающих симпатолитическим действием, относят метилдопу, клофелин и гуанабес. Они стимулируют центральные α -адрено-

рецепторы, за счет чего уменьшается активность периферической симпатической нервной системы и умеренно снижается АД. Основными побочными эффектами препаратов центрального действия являются седативное действие, постуральная гипотензия, сухость во рту и слабость. При внезапной отмене препарата возможен эффект «рикошета», особенно характерный для клофелина. Этого можно избежать, если постепенно отменять препарат. Лекарственные средства этого класса в настоящее время применяются очень редко, что связано с выраженными побочными действиями.

Показания и противопоказания к назначению основных групп АГП приведены в табл. 8.

Таблица 8

Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	МС, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, беременность
β-АБ	АВ-блокада 2–3-й степеней; бронхиальная астма	Заболевания периферических артерий, МС, нарушение толерантности к глюкозе, занятия спортом, физическая активность
АК дигидропиридиновые	—	Тахикардии, хроническая сердечная недостаточность
АК недигидропиридиновые	АВ-блокада 2–3-й степеней, хроническая сердечная недостаточность	—
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	—

Окончание табл. 8

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	—
Диуретики антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, хроническая почечная недостаточность	—

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При лечении АГ кроме монотерапии используется комбинированная терапия, которая способствует усилению антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия на патогенетические механизмы развития АГ. Комбинированное назначение АГП может быть даже более эффективным, чем можно ожидать, т. к. они потенцируют действие друг дру-

га. Синергизм гипотензивного действия часто позволяет использовать более низкие дозы, чем те, которые применяются для монотерапии. Например, низкие дозы тиазидного диуретика существенным образом увеличивают гипотензивную активность ИАПФ, БРА. Кроме того, использование низкой дозы должно сопровождаться меньшими побочными действиями. Эффективность фиксированной комбинации прогнозировать довольно сложно, поэтому в начале лечения рекомендуется терапия отдельными формами с последующим переходом на фиксированную комбинацию, максимально близкую к подобранным дозировкам.

Преимущества комбинированной терапии имеются только при рациональном сочетании АГП (рис. 1, 2).

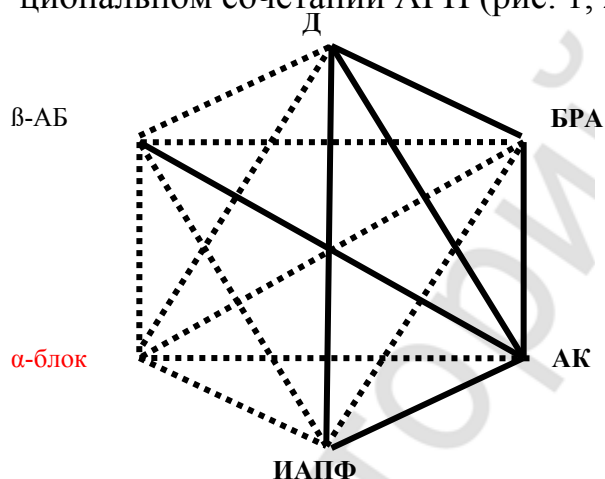


Рис. 1. Возможные комбинации АГП (сплошная линия — комбинация рациональная (эффективная), пунктирная линия — комбинация нерациональная (менее эффективная)):

Д — диуретики тиазидные и тиазидоподобные, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальция (дигидропиридиновые), α -блок — α -адреноблокаторы

На рис. 1 представлены возможные комбинации основных классов АГП. α -адреноблокаторы не относятся к основной группе рекомендуемых АГП, т. к. выявлено увеличением риска основных ССО при применении препаратов этой группы, поэтому они не используются в качестве препарата первой линии при лечении АГ.

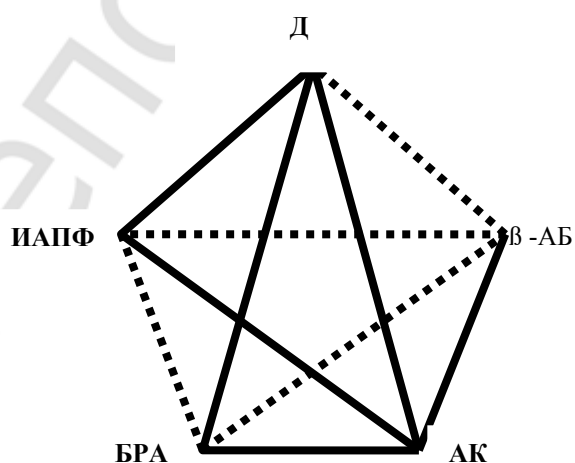


Рис. 2. Оптимальные комбинации основных классов АГП (сплошная линия — комбинация рациональная (эффективная), пунктирная линия — комбинация нерациональная (менее эффективная)):

Д — диуретики тиазидные и тиазидоподобные, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы АТ1 рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальция (дигидропиридиновые)

Наиболее оптимальные комбинации АГП представлены

на рис. 2.

В настоящее время существует новый класс АГП. Первый его представитель — прямой ингибитор ренина — алискирен. В исследованиях доказано его эффективное действие у пациентов с АГ. Алискирен, используемый как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиазидными диуретиками, снижает АД, обладает нефропротективным действием, оказывает антипротеинурический эффект.

При выборе лекарственных средств необходимо в первую очередь оценить показания и противопоказания к назначению различных групп АГП (см. табл. 8), эффективность и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 9).

Таблица 9

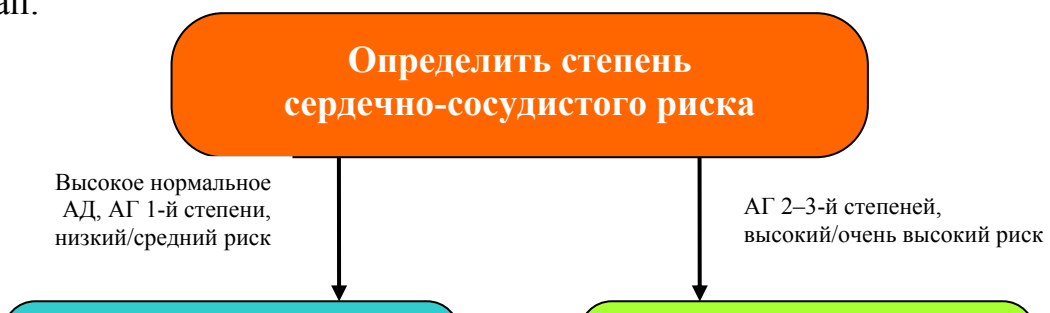
Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Лекарственный препарат
ПОМ	
Гипертрофия ЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Поражение почек	ИАПФ, БРА
АКС	
Перенесенный МИ	β -АБ, ИАПФ, БРА
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	β -АБ, АК, АИПФ
Хроническая сердечная недостаточность	Диуретики, β -АБ, ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия пароксизмальная	ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия постоянная	β -АБ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность/протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
Особые клинические ситуации	
Изолированная систолическая АГ (пожилые)	Диуретики, АК
МС	БРА, ИАПФ, АК
СД	БРА, ИАПФ
Беременность	АК, метилдопа, β -АБ

Использование этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости позволяет достичь целевого уровня $< 130/80$ мм рт. ст., избежать эпизодов гипотонии и увеличения связанного с ней ИМ и МИ. Нижняя граница снижения САД не должна быть < 110 мм рт. ст., ДАД — < 70 мм рт. ст.

При лечении больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до значений $< 140/90$ мм рт. ст. в течение 4 недель (рис. 3). На каждой ступени за 2–4 недели АД снижается на 10–15 % от исходного уровня с последующим перерывом для адаптации к более низким величинам АД.

Если переход на следующий этап вызывает ухудшение самочувствия пациента, целесообразно на некоторое время вернуться на предыдущий этап.



Репозиторий БГМУ

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

АГ является ФР развития ИМ и других серьезных кардиологических осложнений, а также ФР смертности после ИМ. При сочетании АГ и ИБС снабжение миокарда кислородом ограничено вследствие ИБС, а также из-за увеличенного сопротивления выброса крови из ЛЖ и наличия его гипертрофии.

При стабильной стенокардии у больных, перенесших ИМ, препаратами выбора являются β -АБ, повышающие выживаемость больных, а также могут быть использованы пролонгированные АК, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона или рациональные комбинации АГП. Не рекомендуется назначать препараты, вызывающие быстрое снижение АД, если оно сопровождается рефлекторной тахикардией. Снижение ДАД < 55–60 мм рт. ст., особенно при наличии гипертрофии ЛЖ, может сопровождаться увеличением частоты сердечно-сосудистых явлений, в том числе ИМ.

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность

Для лечения больных АГ с хронической сердечной недостаточностью рекомендуются ИАПФ, β -АБ, БРА, диуретики и блокаторы рецепторов альдостерона.

Применение ИАПФ у таких пациентов существенно снижает летальность. При непереносимости ИАПФ могут использоваться БРА.

Только в случае недостаточного антигипертензивного эффекта могут быть назначены АК дигидропиридинового ряда длительного действия. Недигидропиридиновые АК не используются из-за ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов хронической сердечной недостаточности.

Артериальная гипертензия и метаболический синдром

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что вызывает нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и развитие АГ. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития СД 2-го типа и АГ, ассоциируется с большей частотой ПОМ, увеличивает риск ССО и смерти от них.

Основой лечения пациента с МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания и повышение физической активности, т. е. формирование здорового образа жизни. При недостаточной эффективности немедикаментоз-

ных методов лечения или наличии показаний возможна медикаментозная или хирургическая коррекция веса тела. Обязательной является коррекция имеющихся нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов.

Пациентам с МС, страдающим АГ при среднем ССР, у которых ИМТ не превышает 27 кг/м^2 , можно ограничиться только немедикаментозным лечением ожирения без АГТ, однако при неэффективности этих мер принимается решение о начале АГТ. При $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ показано лечение ожирения на фоне немедикаментозных мероприятий. Если через 3 месяца АД достигнет целевого уровня, можно их продолжить. В случае повышения АД до значений $\geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ необходимо присоединение АГТ. Если мероприятия по снижению веса не приведут к достижению целевых показателей углеводного и липидного обменов, необходимо назначение гиполипидемической терапии и препаратов, способствующих снижению уровня постпрандиальной глюкозы или ее уровня натощак, в зависимости от типа нарушения углеводного обмена. У пациентов с высоким и очень высоким риском следует немедленно назначать АГП и проводить терапию, направленную на устранение абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии.

При выборе АГП необходимо учитывать их влияние на углеводный и липидный обмены. Преимущество должны иметь метаболически нейтральные лекарственные средства. Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются БРА или ИАПФ, для которых доказаны метаболическая нейтральность и органопротективное действие. БРА, активирующее PPAR-гамма (peroxisome proliferative activated receptor, gamma), например телмисартан, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмены и функцию эндотелия. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к БРА целесообразно присоединять АК или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо уменьшают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития СД.

Без отчетливых показаний больным АГ с МС не следует назначать β -АБ, поскольку многие из них негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены. Исключением являются небиволол, карведилол (обладающие дополнительными свойствами), а также высокоселективный бисопролол, которые могут быть рекомендованы для лечения пациентов с АГ и МС в виде комбинированной терапии.

Тиазидные или петлевые диуретики также могут быть назначены пациентам с АГ и МС в виде комбинированной терапии с БРА или ИАПФ. Наиболее безопасным мочегонным препаратом является тиазидоподобный диуретик индапамид. Пациентам с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать комбинации β -АБ и диуретика, т. к. оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмены.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Сочетание СД и АГ требует особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений (включая диабетическую нефропатию, МИ, ИБС, ИМ, хроническую сердечную недостаточность), периферических сосудистых заболеваний и содействуют увеличению сердечно-сосудистой смертности.

Необходимо максимально проводить мероприятия по изменению образа жизни, особенно соблюдать низкокалорийную диету, увеличивать физическую активность и ограничивать потребление поваренной соли, т. к. важную роль в прогрессировании СД 2-го типа играет ожирение. Уменьшение веса у пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить АД и увеличить чувствительность тканей к инсулину. АГТ у больных АГ и СД должна начинаться при высоком нормальном АД.

Для больных СД установлен целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. При высоком нормальном АД возможно достижение целевого уровня на фоне монотерапии. Остальным пациентам, как правило, необходима комбинация двух и более АГП. Препаратами первого выбора являются БРА или ИАПФ, т. к. для них доказан наилучший ренопротективный эффект. В виде комбинированной терапии к ним целесообразно присоединять АК, агонисты имидазолиновых рецепторов, тиазидные диуретики в низких дозах, β-АБ (небиволол или карведилол). Доказана также эффективность фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом у больных СД 2-го типа в плане снижения риска ССО и смерти от них. Учитывая больший риск возникновения гипотонии, необходимо измерять АД в положении стоя. При лечении больных АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая дислипидемию.

Наличие диабетической нефропатии, в т. ч. МАУ, у больных АГ связано с очень высоким риском развития ССО. Для его снижения необходим строгий контроль АД на уровне < 130/80 мм рт. ст. и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Наиболее эффективными классами АГП для профилактики или лечения диабетической нефропатии в настоящее время являются БРА и ИАПФ.

Артериальная гипертензия и цереброваскулярные болезни

Снижение АД высокоэффективно как при первичной, так и при вторичной профилактике МИ ишемического и геморрагического типов. Для контроля АД в настоящее время могут использоваться все классы АГП и их рациональные комбинации. Однако не следует применять АГП, вызывающие ортостатическую гипотонию. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий, т. к. уменьшение САД более чем на 20 % и ДАД более чем на 15 % от исходного АД приводит к церебральной гипоперфузии.

У больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или МИ, целевое АД должно быть $\leq 130/80$ мм рт. ст. Для достижения этого следует снижать АД по этапной схеме, учитывая индивидуальную переносимость и избегая эпизодов гипотонии. Особый контроль АД необходим в ночные часы.

В настоящее время нет убедительных данных о пользе снижения АД в остром периоде МИ. В этой ситуации оптимальным считается уменьшение АД на 15 % от исходного уровня или поддержание уровня АД не $< 160/90$ мм рт. ст. АГТ в этом случае начинается после стабилизации состояния пациента через несколько дней от начала МИ. В популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины АД с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что АГТ может отсрочить их появление.

Артериальная гипертензия и поражение почек

АГ является решающим фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности любой этиологии, поэтому адекватный контроль уровня АД позволяет замедлить ее развитие. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться снижения АД до значений $< 130/80$ мм рт. ст., а также уменьшения протеинурии и МАУ до величин, близких к нормальным. Для снижения протеинурии препаратами выбора являются ИАПФ или БРА с внепочечным путем элиминации.

Для достижения целевого уровня АД при поражении почек необходимо использовать комбинированную терапию, включающую диуретики (при нарушении азотовыделительной функции почек — петлевой диуретик) и/или АК.

Артериальная гипертензия в сочетании с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Часто АГ ассоциируется с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. В ряде случаев заболевания легких предшествуют развитию АГ. Препаратами выбора у таких пациентов служат АК и БРА. При хронической обструктивной болезни легких возможно назначение небольших доз высокоселективных пролонгированных β -АБ (метопролола сукцинат замедленного высвобождения, бисопролола, небивола, карведилола), а также ИАПФ, диуретиков. Однако следует учитывать, что даже небольшие дозы высокоселективных β -АБ могут вызывать ухудшение бронхиальной проходимости.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Принципы лечения пожилых больных АГ такие же, как в общей популяции. Терапию следует начинать с изменения образа жизни. Ограниченное потребление поваренной соли и снижение веса у этой категории

больных оказывают существенный антигипертензивный эффект. Для медикаментозной терапии можно использовать АГП разных классов: тиазидные диуретики, АК, β -АБ, ИАПФ и БРА. При лечении изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста наиболее эффективны тиазидные диуретики, АК и БРА.

Начальная доза АГП у некоторых пожилых пациентов может быть снижена. Вместе с тем большинству больных этой категории для достижения целевого АД назначаются стандартные дозы. Требуется особая осторожность при назначении и титровании дозы АГП из-за большего риска развития побочных эффектов. При этом особое внимание следует обратить на возможность развития ортостатической гипотонии, и измерять АД необходимо в положении стоя.

Целевой уровень САД должен быть < 140 мм рт. ст. Для его достижения часто требуется комбинация двух и более АГП. Оптимальная величина ДАД у пожилых больных точно не определена, но по результатам анализа ряда исследований снижение ДАД до значений < 70 мм рт. ст. и особенно < 60 мм рт. ст. сопровождается ухудшением прогноза. У большинства пожилых пациентов имеются другие ФР, ПОМ и АКС, что необходимо учитывать при выборе АГП первого ряда.

У лиц старше 80 лет АГТ индапамидом ретард достоверно уменьшает общую смертность и риск развития ССО. Поэтому необходимость проведения эффективной АГТ у таких больных не вызывает сомнений.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ

1. Противопоказаниями к назначению ИАПФ являются:

- 1) тахикардии;
- 2) АВ-блокада II степени;
- 3) бронхиальная астма;
- 4) беременность;
- 5) гиперкалиемия.

2. Категории АГ, при которых следует немедленно начать медикаментозную терапию при установлении диагноза:

- 1) АГ 2-й степени, риск 3;
- 2) АГ 2-й степени, риск 2;
- 3) АГ 3-й степени, риск 3;
- 4) АГ 1-й степени, риск 1;
- 5) АГ 2-й степени, риск 1.

3. Критерием стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ является:

- 1) возраст старше 40 лет;
- 2) злоупотребление алкоголем;
- 3) степень повышения АД;

- 4) поражение печени;
- 5) снижение остроты зрения.

4. К основным классам АГП относятся:

- 1) моксонидин;
- 2) индапамид;
- 3) гидрохлортиазид;
- 4) метопролол;
- 5) клонидин.

5. Для лечения АГ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения предпочтительно применять следующие АГП:

- 1) тиазидные диуретики;
- 2) β -АБ;
- 3) α -АБ;
- 4) БРА;
- 5) ИАПФ.

6. Эффективные и безопасные комбинации АГП следующие:

- 1) ИАПФ и диуретик;
- 2) ИАПФ и БРА;
- 3) ИАПФ и дигидропиридиновый АК;
- 4) ИАПФ и β -АБ;
- 5) ИАПФ и α -АБ.

7. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендованы при лечении следующих категорий АГ:

- 1) АГ 2-й степени, риск 3;
- 2) АГ 2-й степени, риск 2;
- 3) АГ 3-й степени, риск 3;
- 4) АГ 1-й степени, риск 1;
- 5) всем пациентам.

8. Укажите ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ:

- 1) увеличение амплитуды зубца R в отведениях V1, V2;
- 2) смещение переходной зоны влево;
- 3) смещение электрической оси сердца влево;
- 4) увеличение амплитуды зубца S в отведениях V1, V2;
- 5) признак Соколова–Лайона более 38 мм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов, В. А. Гипертоническая болезнь : рук. для врачей / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто. М. : Медицина, 2000. 118 с.
2. Бова, А. А. Артериальная гипертензия — что изменилось? (в свете рекомендаций ЕОГ/ЕОК 2007 г.) / А. А. Бова. Минск : Асобны, 2008. 96 с.
3. Бова, А. А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология : взгляд терапевта / А. А. Бова. Минск : Асобны, 2009. 32 с.
4. Горбачев, В. В. Клиническая кардиология : рук. для врачей / В. В. Горбачев, А. Г. Мрочек, М. С. Пристром. Минск : Книжный дом, 2007. 864 с.
5. Кабалава, Ж. Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж. Д. Кабалава, Ю. В. Котовская, В. Н. Хирманов. М. : Реафарм, 2004. 240 с.
6. Кроуфорд, М. Х. Диагностика и лечение в кардиологии : учеб. пособие / М. Х. Кроуфорд ; под ред. Р. Г. Оганова ; пер. с англ. М. : Медпресс-информ, 2007. 800 с.
7. Мартов, В. Ю. Лекарственные средства в практике врача / В. Ю. Мартов, А. Н. Огороков. М. : Медлит, 2006. 960 с.
8. Национальные клинические рекомендации // Всероссийское научное общество кардиологов. М. : Силиция-Полиграф, 2008. 512 с.
9. Огороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Огороков. М. : Медлит, 2003. 416 с.
10. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г. Е. Ройтберг, А. В. Стуринский. СПб. : Бином-Пресс, 2003. 170 с.
11. Сорока, Н. Ф. Экватор — фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией / Н. Ф. Сорока, Е. С. Бельская // Здоровоохранение. 2007. № 7. С. 17–21.
12. Тимофеева, Т. Н. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска / Т. Н. Тимофеева, С. А. Шальнова, В. В. Константинов // Кардиоваск. тер. профил. 2005. № 4. С. 15–24.
13. Хохлов, А. Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А. Л. Хохлов, Л. А. Лисенкова, А. А. Раков // Качеств. клин. практ. 2003. № 4. С. 59–66.
14. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) : summary // BMJ. 2004. № 328. P. 634–640.
15. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2007. № 25. P. 1105–1187.
16. Stergiou, G. S. Validation of the Microlife BP A 100 Plus device for self-home blood pressure measurement according to the International Protocol / G. S. Stergiou, P. P. Giovas, M. S. Neofytou // Blood Press Monit. 2006. № 11. P. 157–160.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы.....	4
Определение артериальной гипертензии.....	5
Классификация артериальной гипертензии.....	6
Стратификация риска.....	6
Диагностика артериальной гипертензии.....	9
Лабораторно-инструментальные методы исследования.....	11
Исследование состояния органов-мишеней.....	12
Тактика ведения больных АГ.....	14
Медикаментозная терапия.....	15
Основные классы антигипертензивных препаратов.....	17
Комбинированная терапия артериальной гипертензии.....	24
Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с сочетанной патологией.....	28
Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста.....	31
Тестовый контроль знаний.....	32
Литература.....	34

Учебное издание

Бельская Елена Севировна

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Н. Ф. Сорока
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 25.03.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,65. Тираж 70 экз. Заказ 692.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.