

ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького

Минздрава России

Кафедра внутренних болезней № 3

Зав. кафедрой: проф., д.мед. н. Ватутин Н.Т.



**Стратегии комбинированной  
антигипертензивной терапии как ключевой  
фактор улучшения сердечно-сосудистого  
прогноза: эволюция фармакологических  
подходов и новые клинические данные**

**Докладчик:** асс. кафедры внутренних болезней № 3  
Леднёва А.В.



# Актуальность темы

**Артериальная гипертензия** остается главным модифицируемым фактором риска номер один в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на колоссальный прогресс фармакологии и внедрение тысяч клинических исследований, уровень контроля артериального давления (АД) оставляет желать лучшего. Ключевая проблема современной терапии АГ — это низкая приверженность пациентов лечению и инертность врачей в достижении целевых уровней.



# Актуальность темы

Именно поэтому фокус смещается в сторону рациональной комбинированной терапии, которая позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза одновременно, минимизировать побочные эффекты за счет низких доз и, что критически важно, повысить приверженность за счет назначения фиксированных комбинаций.



# Эссенциальная первичная гипертензия — настоящая пандемия XXI века



Распространенность АГ  
среди взрослого населения  
в возрасте от 30 до 79 лет  
в мире: около 32–34%

Количество людей  
с АГ: примерно  
1,28 миллиарда

## Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России по данным ЭССЕ-РФ за 2012–2022 гг.



- Главная проблема России — низкая осведомленность пациентов о своем заболевании и крайне низкий процент достигающих целевого АД (менее 20-25% от всех лечащихся), что напрямую коррелирует с высокой смертностью от цереброваскулярных событий



# Стратификация риска.

Современный подход подразумевает обязательную стратификацию сердечно-сосудистого риска. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), необходимо оценивать риск не только фатальных, но и нефатальных событий в ближайшие 10 лет. Для этого используются актуальные шкалы **SCORE2** (для пациентов 40-69 лет) и **SCORE2-OP** (для лиц старше 70 лет) .

# SCORE2: оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий

	Женский пол								Возраст, годы	Мужской пол								
	Не курит				Курит					Не курит				Курит				
	< 150	150-200	200-250	> 250	< 150	150-200	200-250	> 250		< 150	150-200	200-250	> 250	< 150	150-200	200-250	> 250	
Не-ХС-ЛПВП, мг/дл	< 150	150-200	200-250	> 250	< 150	150-200	200-250	> 250		< 150	150-200	200-250	> 250	< 150	150-200	200-250	> 250	
Не-ХС-ЛПВП, ммоль/л	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	
САД, мм. рт. ст.	160-179	27	28	30	31	41	42	44	46	65-69	26	28	30	32	36	39	42	44
	140-159	22	23	24	26	34	36	37	39		22	24	26	27	31	33	36	38
	120-139	18	19	20	21	28	30	31	33		18	20	21	23	26	28	30	33
	100-119	15	16	16	17	23	24	26	27		15	17	18	19	22	24	26	28
	160-179	20	21	22	24	33	35	37	39	60-64	20	23	25	27	31	33	36	40
	140-159	16	17	18	19	27	29	30	32		17	19	20	22	25	28	31	33
	120-139	12	13	14	15	22	23	25	26		14	15	17	18	21	23	25	28
	100-119	10	11	11	12	17	18	20	21		11	12	14	15	17	19	21	23
	160-179	14	15	17	18	26	28	31	33	55-59	16	18	20	23	25	28	32	35
	140-159	11	12	13	14	21	23	24	26		13	14	16	18	21	23	26	29
	120-139	8	9	10	11	16	18	19	22		10	11	13	15	17	19	21	24
	100-119	7	7	8	9	13	14	15	16		8	9	10	12	13	15	17	19
	160-179	10	11	12	14	21	23	25	28	50-54	12	14	16	19	21	24	28	31
	140-159	8	9	9	11	16	18	19	22		10	11	13	15	17	19	22	25
	120-139	6	6	7	8	12	13	15	17		7	9	10	12	13	15	17	20
	100-119	4	5	5	6	9	10	11	13		6	7	8	9	10	12	14	16
	160-179	7	8	9	10	16	18	21	23	45-49	9	11	13	16	17	20	24	28
	140-159	5	6	7	8	12	14	15	17		7	8	10	12	13	16	18	22
	120-139	4	4	5	6	9	10	12	13		5	6	8	9	10	12	14	17
	100-119	3	3	4	4	7	8	9	10		4	5	6	7	8	9	11	13
160-179	5	6	7	8	13	15	17	19	40-44	7	9	11	13	14	17	20	24	
140-159	4	4	5	6	9	11	12	14		5	6	8	10	11	13	16	19	
120-139	3	3	3	4	7	8	9	10		4	5	6	7	8	10	12	14	
100-119	2	2	2	3	5	6	6	7		3	4	4	5	6	7	9	11	

## SCORE2-OP: оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий

	Женский пол								Возраст, годы	Мужской пол								
	Не курит				Курит					Не курит				Курит				
Не-ХС-ЛПВП, мг/дл	< 150	150–200	200–250	> 250	< 150	150–200	200–250	> 250		< 150	150–200	200–250	> 250	< 150	150–200	200–250	> 250	
Не-ХС-ЛПВП, ммоль/л	3.0–3.9	4.0–4.9	5.0–5.9	6.0–6.9	3.0–3.9	4.0–4.9	5.0–5.9	6.0–6.9		3.0–3.9	4.0–4.9	5.0–5.9	6.0–6.9	3.0–3.9	4.0–4.9	5.0–5.9	6.0–6.9	
САД, мм. рт. ст.	160–179	62	63	64	65	65	66	67	68	85–89	49	54	59	64	49	54	59	64
	140–159	60	61	62	63	63	64	65	66		48	53	58	63	48	53	58	63
	120–139	58	59	60	61	61	62	63	65		47	52	56	61	47	52	56	61
	100–119	56	57	58	60	59	60	61	63		46	50	55	60	46	50	55	60
	160–179	53	54	55	57	59	60	62	63	80–84	44	48	52	56	47	51	55	59
	140–159	50	51	52	54	56	57	59	60		42	46	49	53	45	49	52	56
	120–139	47	48	49	51	53	54	56	57		40	43	47	51	43	46	50	54
	100–119	44	45	47	48	50	51	53	54		38	41	45	48	40	44	48	51
	160–179	44	46	47	48	53	55	56	58	75–79	40	42	45	48	45	48	51	54
	140–159	41	42	43	45	49	51	52	53		37	39	42	44	42	44	47	50
	120–139	37	39	40	41	46	47	48	49		34	36	39	41	39	41	44	47
	100–119	34	35	36	37	42	43	44	46		31	33	36	38	36	38	41	43
	160–179	37	38	39	41	48	49	51	52	70–74	35	37	39	40	43	45	47	49
	140–159	33	34	35	36	43	44	46	47		32	33	35	36	39	41	42	44
	120–139	29	30	31	32	39	40	41	43		28	30	31	33	35	36	38	40
	100–119	26	27	28	29	34	36	37	38		25	26	28	29	31	33	34	36

Важно помнить что Российская Федерация, Беларусь и ряд других стран относятся к региону **очень высокого риска**. Это означает, что при прочих равных условиях абсолютный риск наших пациентов выше, чем у жителей Западной Европы, и требует более агрессивной тактики вмешательства .

\* *Примечание:* Пациенты с уже установленными ССЗ, СД с поражением органов-мишеней или тяжелой ХБП автоматически относятся к категории **очень высокого риска** без расчета по шкале .



# Немедикаментозные методы лечения АГ.

- Средиземноморская диета.
- Ограничение поваренной соли и её заменители.
- Физическая активность.
- Отказ от курения.



# Средиземноморская диета.

Доказано, что диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами (оливковое масло, жирная рыба), клетчаткой (овощи, бобовые) и орехами, достоверно снижает АД. Механизм действия связан с улучшением функции эндотелия, уменьшением оксидативного стресса и системного воспаления. Это единственная алиментарная стратегия, доказавшая долгосрочную пользу в снижении сердечно-сосудистых событий.



# Ограничение поваренной соли и её заменители.

- Новые рекомендации **Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2025 года** усилили поддержку использования калийсодержащих заменителей соли для большинства взрослых с гипертензией или без нее. Эти продукты одновременно снижают потребление натрия и повышают потребление калия, что приводит к двойному положительному эффекту на артериальное давление.



**AMERICAN  
COLLEGE of  
CARDIOLOGY®**

Advancing Heart Care Worldwide



Назначение **калиевой соли** должно быть строго индивидуальным. Она противопоказана пациентам с тяжелой ХБП, а также требует осторожности у тех кто принимает ингибиторы АПФ, БРА II(сартаны) или калийсберегающие диуретики, из-за риска развития гиперкалиемии .



## **Лучшая альтернатива.**

Безусловно, **золотым стандартом** остается не замена соли, а отказ от досаливания готовой пищи и продуктов содержащих скрытую соль , и использование трав, специй, лимонного сока и уксуса для придания вкуса .



# Физическая активность.

- Регулярная аэробная нагрузка (ходьба быстрым шагом, бег трусцой, плавание) минимум 150 минут в неделю способствует снижению систолического АД в среднем на **4-7 мм рт.ст.** и диастолического на **3-4 мм рт.ст.** Эффект обусловлен тренировкой сосудистой стенки, улучшением эластичности сосудов и снижением активности симпатической нервной системы .



# Медикаментозное лечение



- Согласно рекомендациям ESC 2024, **рациональные комбинации** антигипертензивных препаратов основаны на использовании **двойной терапии** в виде фиксированной комбинации для большинства пациентов с последующим переходом на **тройную** терапию при необходимости.

# Предпочтительные двойные фиксированные комбинации:

<b>ИАПФ+ БКК (дигидропиридиновый)</b>	эналаприл+амлодипин (Энап-А,Энзикс) лизиноприл+амлодипин(Экватор) эналаприл+лерканидипин(Лекраприл) периндоприл+амлодипин (Ко-перинева,Престанс)
ИЛИ	
<b>ИАПФ + Тиазидоподобный диуретик</b>	периндоприл + индапамид (Нолипрел А, Нолипрел –форте)
ИЛИ	
<b>ИАПФ + Тиазидный диуретик</b>	лизиноприл + гидрохлортиазид (Ко-диротон,лизиноприл+) эналаприл + гидрохлортиазид (Энап-Н,Ко-Энап,Берлиприл плюс) рамиприл + гидрохлортиазид (Рамипресс Н,Хартил Н,Рамимед Н)

# Предпочтительные двойные фиксированные комбинации:

<b>БРА II + БКК (дигидропиридиновый)</b>	валсартан + амлодипин( <b>Вамлосет</b> ) лозартан + амлодипин
ИЛИ	
<b>БРА II + Тиазидный диуретик</b>	лозартан + гидрохлоротиазид ( <b>Лозап плюс, Ко-лозартан</b> ) валсартан + гидрохлоротиазид ( <b>Вальсакор Н, Ко-диован</b> ) телмисартан + гидрохлоротиазид ( <b>Микардис плюс, Телзап плюс</b> ) кандесартан + гидрохлоротиазид ( <b>Атаканд, Кандесартан-ГХТЗ, Гипосарт плюс</b> )
ИЛИ	
<b>БРА II + Тиазидоподобный диуретик</b>	азилсартан + хлорталидон( <b>Эдарби Кло</b> )

# Медикаментозное лечение АГ.



Рекомендации ESC 2024

Предусматривают использование

**низкодозовой тройной терапии** в качестве третьего этапа лечения для большинства пациентов.

Оптимальная тройная комбинация включает:

- Блокатор РААС (БРА II или иАПФ)
- Блокатор кальциевых каналов (дигидропиридиновый)
- Тиазидоподобный диуретик

# Предпочтительные тройные фиксированные комбинации:

<b>ИАПФ + БКК (дигидропиридиновый) + <u>тиазидоподобный диуретик</u></b>	периндоприл + амлодипин + индапамид ( <u>Триплиksam,</u> <u>Триплиksam-Тева</u> )
<b>БРА II + БКК (дигидропиридиновый) + <u>тиазидоподобный диуретик</u></b>	телмисартан + амлодипин + индапамид

# Медикаментозное лечение АГ.



- Недавнее исследование 2024 года\* продемонстрировало **эффективность и безопасность** тройной комбинации телмисартан + амлодипин + индапамид в низких и стандартных дозах, которая превосходила двойные комбинации по снижению АД и хорошо переносилась пациентами.

# Комбинации, которых следует избегать !!!

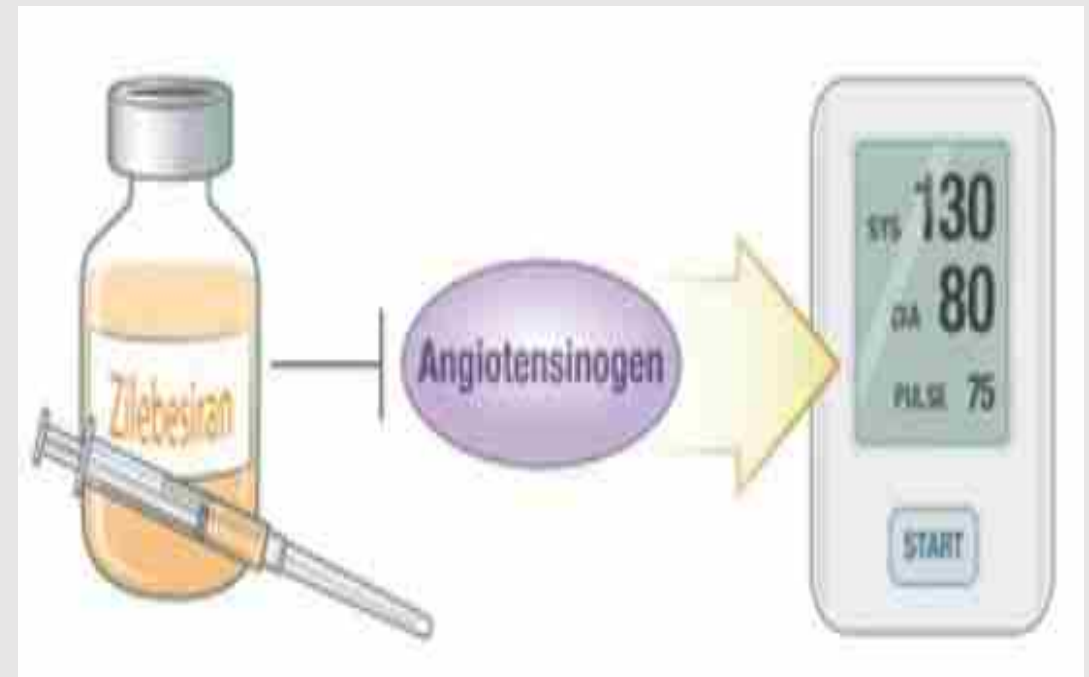
<b>иАПФ + БРА</b>	высокий риск острого почечного повреждения и гиперкалиемии а также медикаментозной гипотензии.
<b>иАПФ+ АРНИ</b>	высокий риск ангионевротического отека Квинке, острого почечного повреждения и гиперкалиемии а также медикаментозной гипотензии.
<b>БКК( недигидропиридиновые) + бета-адреноблокаторы</b>	риск выраженной брадикардии и атриовентрикулярной блокады (вплоть до полной АВ-блокады), прогрессирования ХСН,
<b>иАПФ +АМКР</b>	высокий риск острого почечного повреждения и гиперкалиемии

# Эволюция препаратов в лечении эссенциальной АГ . (данные последних исследований).



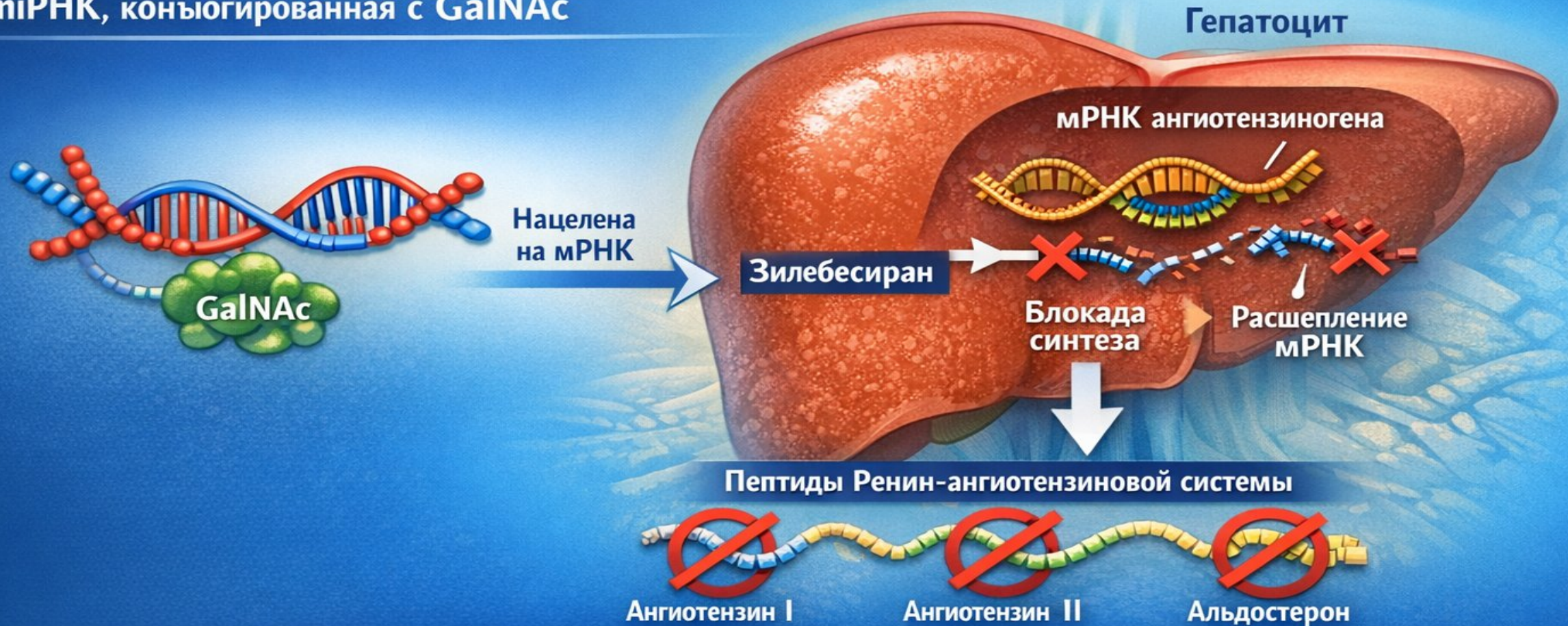
# РНК-интерференция: Новая эра блокады РААС.

- **Зилебесиран (Zilebesiran):** Это конъюгированная с GalNAc двухцепочечная миРНК, которая нацелена на матричную РНК (мРНК) ангиотензиногена в гепатоцитах. Препарат **ингибирует синтез ангиотензиногена** — единственного предшественника всех пептидов ренин-ангиотензиновой системы.



# Зилебесиран (Zilebesiran)

miРНК, конъюгированная с GalNAc

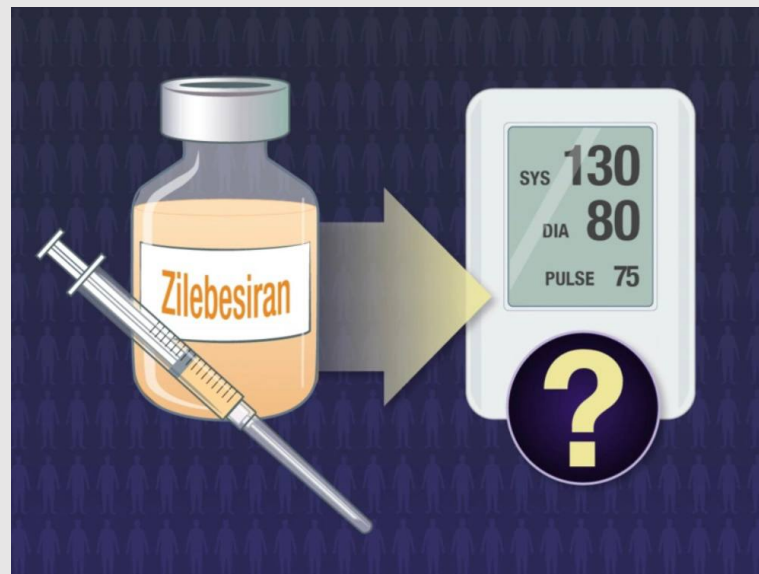


**Блокирование синтеза ангиотензиногена — единственного предшественника всех пептидов РААС**

## Механизм действия:

В отличие от традиционных ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (сартанов), которые блокируют эффекты уже синтезированных молекул, **зилебесиран** предотвращает саму сборку субстрата. Это приводит к глубокому и длительному подавлению РААС на самом верхнем уровне.

- **Режим дозирования:** Ключевое преимущество, которое может революционизировать приверженность лечению — это потенциальная возможность **подкожного введения препарата дважды в год.**



# Исследование зилебезирана

## Дизайн исследования

### Часть А: Рандомизированное исследование



107 пациентов  
с артериальной гипертензией

Рандомизация 2:1



**Зилебезиран**

однократная подкожная доза  
10, 25, 50, 100, 200, 400  
или 800 мг



**Плацебо**

однократная подкожная доза



Наблюдение: 24 недели

### Часть В

Влияние диеты на дозу 800 мг



Низкосолевая диета



Высокосолевая диета

### Часть Е

Совместное применение



+ Ирбесартан

## Основные результаты



**Снижение ангиотензиногена**

Дозы  $\geq 100$  мг:  
снижение **>90%**  
с 3-й по 12-ю неделю

Доза 800 мг:  
снижение **>90%**  
до 24 недель



**Снижение артериального давления**

Дозы  $\geq 200$  мг:

- САД  $\downarrow$  более чем на 10 мм рт. ст.
- ДАД  $\downarrow$  более чем на 5 мм рт. ст.



К 8-й неделе  
Эффект сохраняется до 24 недель  
Равномерный контроль АД в течение суток

**Влияние диеты и комбинации**



Высокосолевая диета  
ослабляла  
антигипертензивный эффект



Совместное применение  
с ирбесартаном  
усиливало эффект



### Безопасность

Препарат хорошо переносился:

- ✓ У 5 пациентов: легкие преходящие реакции в месте инъекции



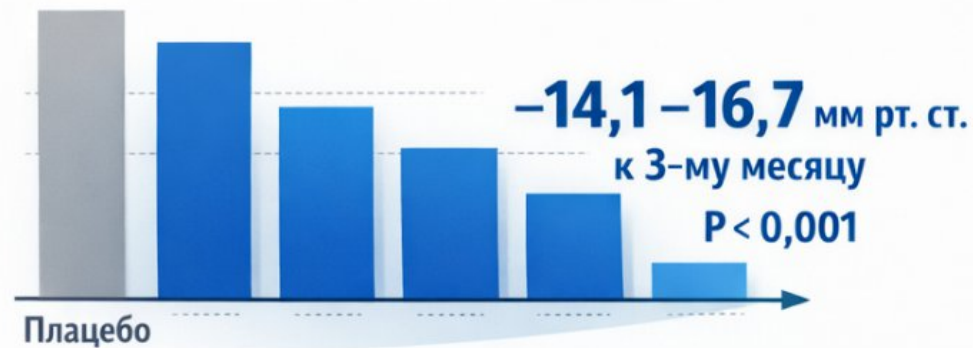
Не зарегистрировано случаев:  
гипотензии, гиперкалиемии или ухудшения  
функции почек, потребовавших вмешательства

# Исследование KARDIA-1 (Фаза 2)

394 пациента с лёгкой и умеренной АГ



## Снижение 24-часового систолического АД



3 месяца

Эффект к 3 мес.

6 месяцев

Длительный эффект до 6 мес.

## Побочные эффекты:



Реакции в месте  
инъекции  
6,3%



Лёгкая  
гиперкалиемия  
5,3%

- В настоящее время препарат находится в **фазе 3 клинических испытаний** (NCT06272487, NCT06857955) после успешных результатов программы KARDIA.

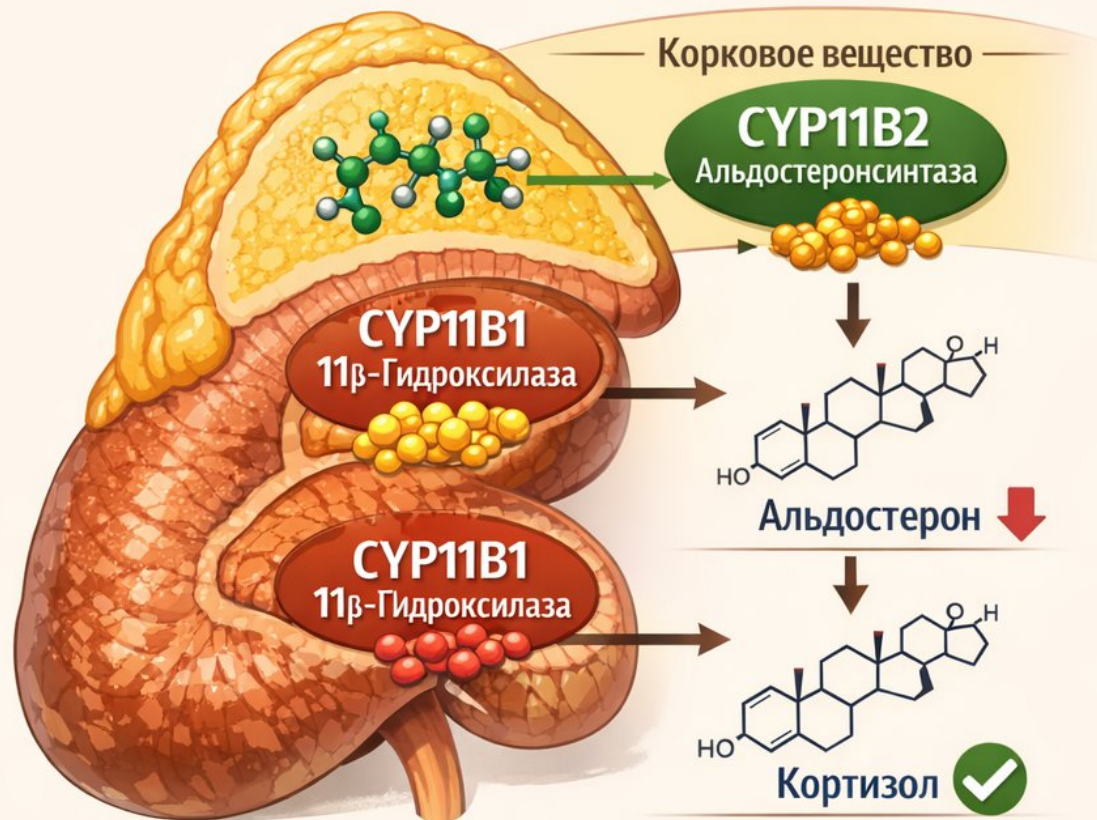
Ожидается, что исследования фазы 3 будут оценивать долгосрочную эффективность, безопасность и, возможно, влияние на сердечно-сосудистые исходы

# Ингибиторы альдостерон-синтазы

**Баксдростат (Baxdrostat):** Это высокоселективный ингибитор альдостерон-синтазы (CYP11B2), который подавляет синтез альдостерона в надпочечниках, не влияя на синтез кортизола (CYP11B1), что является критическим отличием от препаратов предыдущих поколений .

# Баксдростат

Ингибирование CYP11B2 с селективностью **100:1**



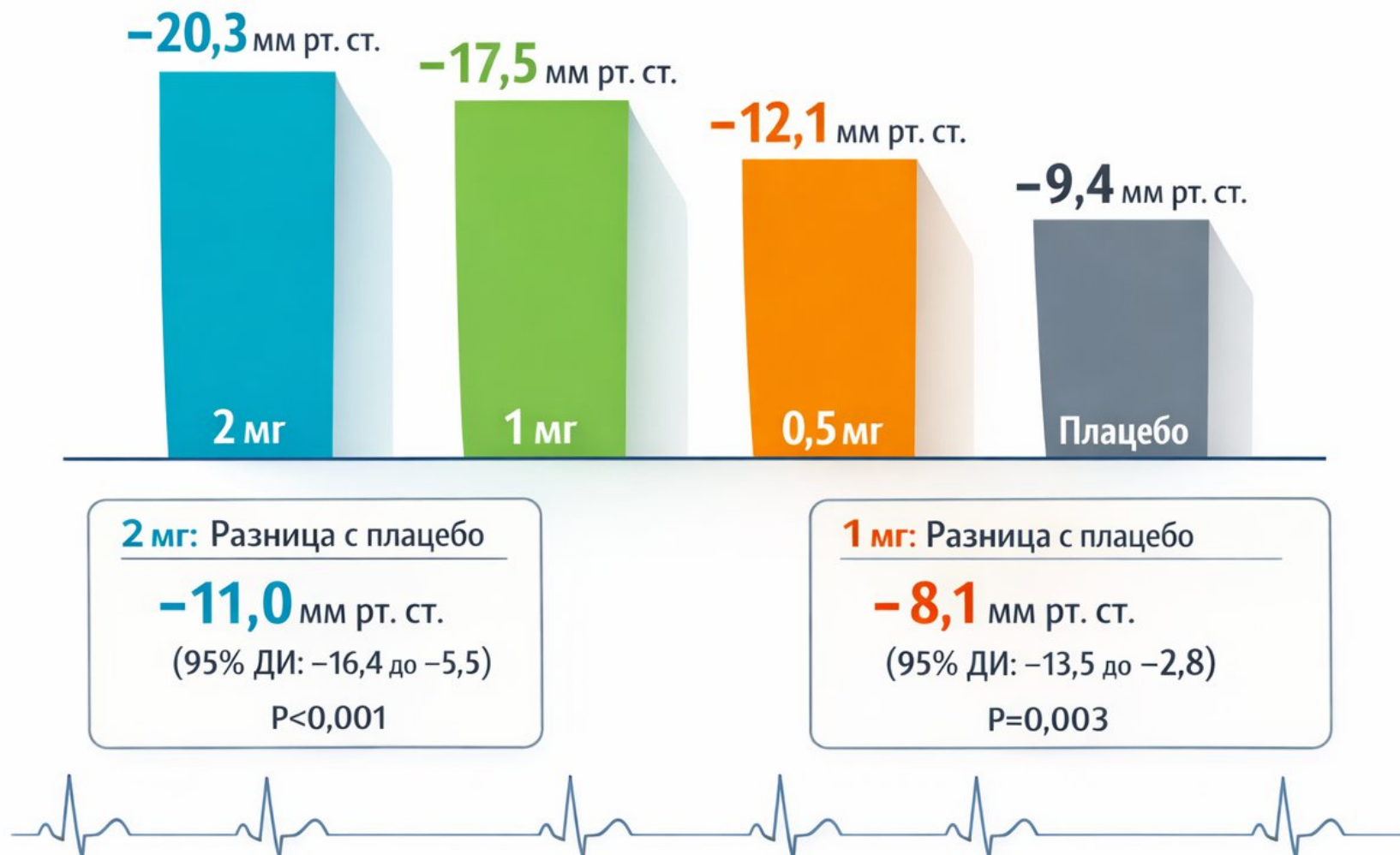
Снижение альдостерона

Без риска дефицита кортизола

Без влияния на продукцию кортизола

# Исследование BrigHTN (фаза 2)

Дозозависимое снижение САД



# Исследование ВахНТН (фаза 3)

Плацебо-контролируемое исследование



**796** пациентов  
с резистентной гипертензией



**12** недель терапии



Доза **2** мг баксдростат

Снижение САД через 12 недель

**-16** мм  
рт. ст.

**Баксдростат 2 мг**

**-<6** мм  
рт. ст.

**Плацебо**

**Клиническая значимость:** Баксдростат позиционируется как препарат выбора четвертой линии при истинной резистентной гипертензии, особенно у пациентов, которые плохо переносят спиронолактон (из-за гинекомастии) или имеют противопоказания к его применению .

# Новое поколение антагонистов минералокортикоидных рецепторов: Фокус на органопroteкцию

- **Финеренон (Finerenone):** В отличие от стероидных АМКР (спиронолактон, эплеренон), финеренон обладает уникальной химической структурой, которая обеспечивает более сбалансированное и мощное подавление рецепторов альдостерона в сердце и почках с меньшим риском гиперкалиемии .

# Доклинические исследования финеренона.

В экспериментальном исследовании было показано что **финеренон** снижает артериальное давление, улучшает функцию ЛЖ и уменьшает его ремоделирование у крыс с АГ. Механизм связан с модуляцией стресса эндоплазматического ретикулума и снижением экспрессии воспалительных маркеров .



# Новые исследования в РФ.

## Исследование ТАРГЕТ (n=409)

Фиксированная комбинация амлодипин / периндоприл / аторвастатин  
в реальной клинической практике РФ



Амлодипин



Периндоприл



Аторвастатин

Через 12 недель терапии



Снижение САД

↓ -32,4 мм рт. ст.



Снижение ХС ЛПНП

↓ -1,6 ммоль/л



Приверженность терапии

97,5%

# Выводы.

- **Приоритет комбинаций:** У подавляющего большинства пациентов стартовая терапия должна быть комбинированной. Идеальным выбором являются фиксированные комбинации (иАПФ/БРА + БКК или иАПФ/БРА + диуретик), которые доказали свою эффективность и безопасность.

# Выводы

- **Решение проблемы приверженности:** Технология РНК-интерференции (зилбесиран) предлагает принципиально новый подход — введение препарата раз в полгода, что может кардинально изменить судьбу миллионов пациентов с низкой приверженностью к ежедневному приему таблеток .

# Выводы.

- **Будущее:** Новые препараты (баксдростат, финеренон) позволяют таргетировать конкретные звенья патогенеза, такие как избыток альдостерона или ремоделирование миокарда, что особенно важно при резистентных формах и коморбидности .

*Благодарю за*  
*внимание!*

