
Основные классы антигипертензивных препаратов

- Диуретики
- Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):
 - Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)
 - Блокаторы AT_1 -рецепторов
- Блокаторы кальциевых каналов
- Бета-адреноблокаторы

Диуретики

- Один из способов борьбы с АГ – снижение ОЦК.
- Препараты, используемые с этой целью – диуретики.
- Почки являются основной мишенью для воздействия диуретиков.
- Нефрон – структурная и функциональная единица почек.



Классификация диуретиков¹

По химической структуре	Петлевые (салуретики)	Тиазидные и тиазидоподобные	Калийсберегающие	Ингибиторы карбоангидразы	Осмотические
Основные представители	Фуросемид, буметанид, торасемид, этакриновая кислота	Гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид	Спиронолактон, амилорид, триамтерен, эплеренон	Диакарб	Маннитол, мочевины, глицерин
Локализация действия в почке	кортикальный сегмент петли Генле	дистальный отдел канальцев и восходящий отдел петли Генле	натриевые каналы дистальной части почечных канальцев и собирательные трубочки	ингибирует фермент карбоангидразу в проксимальных отделах нефрона	снижают реабсорбцию натрия и воды в дистальной части нефрона
Сила мочегонного эффекта	сильные	средние	слабые	слабые	слабые

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть 2. Диуретики как антигипертензивные препараты. РМЖ 1998, №15.
http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/FARMAKOTERAPIYA_GIPERTONICHESKOY_BOLEZNI_ChASTY_2_DIURETIKI_KAK_ANTIHIPERTENZIVNYE_PREPARATY/?print_page-Y#vzz5QjzIDlAG

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики - краеугольный камень в терапии АГ¹

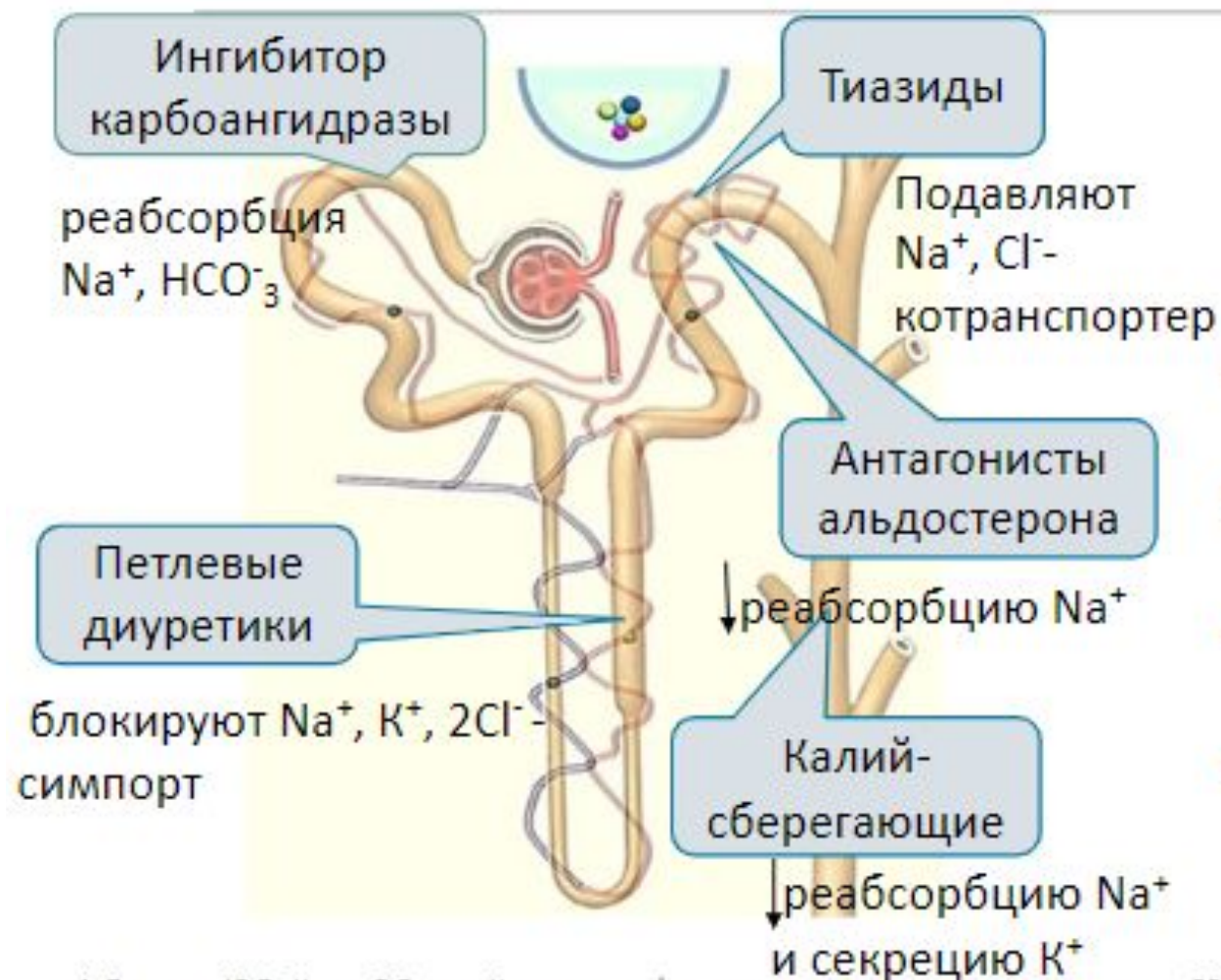
- рекомендованы ВОЗ в качестве препаратов первой линии для лечения АГ
- самые назначаемые препараты в мире
- оказывают выраженный АГЭ, сопоставимый с ИАПФ, БРА, БКК и ББ
- АГЭ ТД обусловлена их способностью ингибировать транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки эпителия канальцев, вследствие чего увеличивается выведение этих электролитов с мочой, что сопровождается усилением диуреза и уменьшением ОЦК
- самые частые побочные эффекты: гиперлипидемия, гипергликемия, новые случаи сахарного диабета (ГХТЗ), гипокалиемия, гиперурикемия и стимуляция РААС, имеют дозозависимый характер



АГЭ – антигипертензивная эффективность, АГ – артериальная гипертензия, ВОЗ – всемирная организация здравоохранения, ОЦК – объем циркулирующей крови, ТД – тиазидные диуретики

1. O. Engberink et al. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality. Hypertension. 2015;65:1033-1040

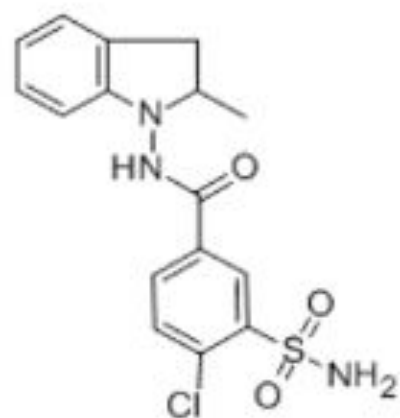
Механизм действия диуретиков



Диуретики – это средства различной химической структуры, имеющие единый механизм действия на почки¹:

- тормозят реабсорбцию воды и солей в канальцах почек
- увеличивают выведение воды и солей с мочой
- повышают скорость образования мочи
- уменьшают содержание жидкости в тканях и серозных полостях

Уникальные особенности молекулы Индапамида¹



Активное лекарственное средство	Особенности фармакокинетики	Особенности механизма действия
<ul style="list-style-type: none">• относится к группе тиазидоподобных диуретиков• обладает выраженным гипотензивным действием	<ul style="list-style-type: none">• самая высокая липофильность молекулы в классе ТД• быстро проникает и аккумулируется в тканях	как диуретик: <ul style="list-style-type: none">• ингибирует обратную абсорбцию ионов натрия и увеличивает диурез• действует на уровне дистального отдела почечных канальцев
<ul style="list-style-type: none">• антигипертензивное действие не зависит от диуретического• имеет форму пролонгированного действия	<ul style="list-style-type: none">• демонстрирует положительное влияние на сосудистую проницаемость	как периферический вазодилататор (снижает ток ионов кальция в каналах гладкомышечных клеток сосудов): <ul style="list-style-type: none">• снижает сосудистую реактивность• уменьшает периферическое сосудистое сопротивление

Фармакологические свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков¹⁻⁴ (1)

Свойство	Индапамид	Гидрохлортиазид	Хлорталидон
Период полувыведения	18 ч (пролонгированного действия – постоянная концентрация 24 ч)	6 – 12 ч	24 – 72 ч
Выведение из организма	60-70% - через почки остальное – через ЖКТ	Через почки	Экскретируется в основном с мочой, а также с желчью
Влияние на сахарный диабет	Не влияет на углеводный обмен Осторожно при СД в стадии декомпенсации	Противопоказан при трудноконтролируемом СД	Противопоказан при СД (тяжелые формы)
Влияние на обмен мочевой кислоты	Значимо не влияет	Противопоказан при подагре	Противопоказан при подагре
Влияние на липидный обмен	Не влияет на липидный обмен	Повышает уровни общего ХС на 5–20%, ТГ на 15 – 30%	Повышает уровни общего ХС на 5–20%, ТГ на 15–30%
Влияние на ГЛЖ	Достоверно уменьшает ММЛЖ (превосходят ингибиторы РАС)	Достоверно ниже ингибиторов РАС ↓ММЛЖ	Достоверно уменьшает ММЛЖ (превосходит ингибиторы РАС)
Отличительные особенности	Прямой вазодилатирующий эффект (не зависящий от диуретического действия)	Не метаболизируется в организме	Очень длительный T1/2
Влияние на обмен Калия	С осторожностью при гипокалиемии	С осторожностью при гипокалиемии	С осторожностью при гипокалиемии

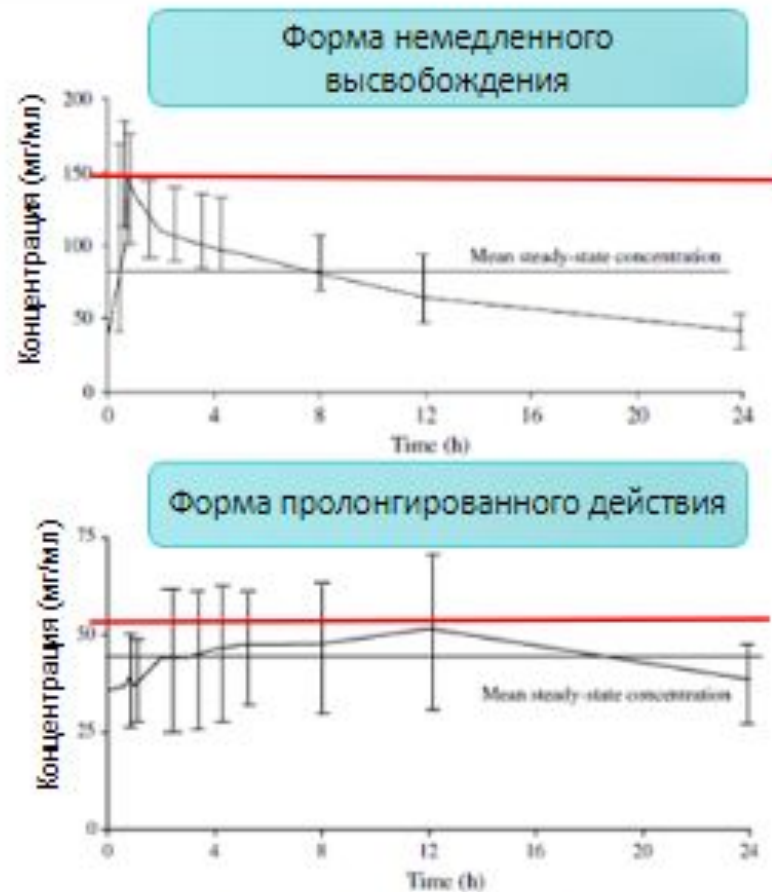
1. Чазова И., Мычка В.: Возможно ли назначение мочегонных препаратов у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом?; Кардиология, 03/5/2004
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Изд. Практика, Москва 2006, 448с.
3. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 29;(5):CD003824.doi:10.1002/14651858.CD003824.pub

Фармакологические свойства тиазидных и тиазидоподобных диуретиков¹⁻⁵ (2)

Свойство	Индапамид	Гидрохлортиазид	Хлорталидон
Выраженность антигипертензивного эффекта	высокая	средняя	высокая
Дополнительные эффекты на сосудистую систему	есть (снижает агрегацию тромбоцитов и сосудистую проницаемость, уменьшает сосудистую реактивность, периферическое сосудистое сопротивление, улучшает эндотелиальную функцию)	нет	есть (улучшает эндотелиальную функцию и снижает оксидативный стресс)
Влияние на почки	улучшает функцию почек у пациентов с нарушениями и умеренной гипертонией	ухудшает функцию почек у пациентов с нарушениями и умеренной гипертонией	нет данных
Влияние на прогноз	Тиазидоподобные диуретики снижают дополнительно риск СС событий на 12% (p = 0,049) и риск сердечной недостаточности на 21% (p = 0,023) по сравнению с гидрохлортиазидом		

1. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 29;(5):CD003824.
2. <https://www.rlsnet.ru/> дата доступа 20.02.19
3. Chaffman M. et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. Drugs, 1984;28(3):189-235.
4. O.Engberink et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension, 2015;65(5):1033-40.
4. Madkour H. et al. Am J Cardiol 1996; 77:23-25.

Фармакологические преимущества индапамида пролонгированного действия^{1,2}



Форма пролонгированного действия обеспечивает:

- Стабильную концентрацию лекарства в крови в течение суток
- Стойкий антигипертензивный эффект в течение 24 часов при меньшей концентрации вещества в крови
- Низкий риск развития нежелательных явлений

1. J. Sassarda et al. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005, 19: 637–645
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс рег. номер: ЛП-004534 от 13.11.2017

Индапамид пролонгированного действия 1,5 мг обеспечивает выраженное антигипертензивное действие¹

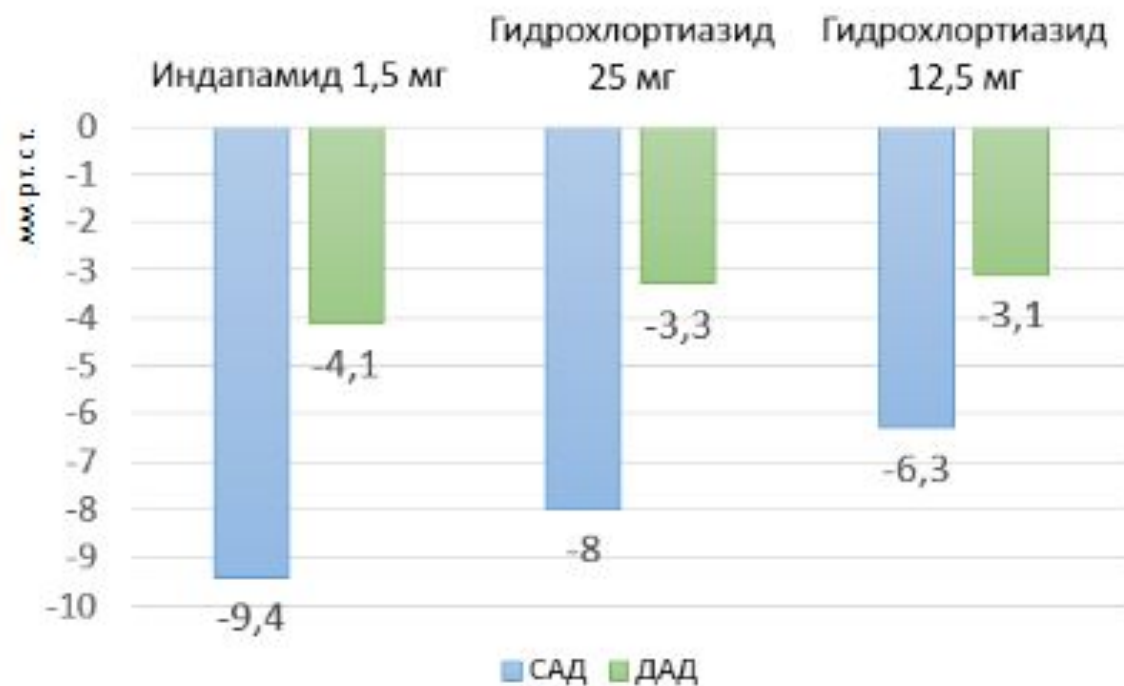


Мета-анализ Кокрейновской базы данных, 2014: 10 иссл., 2075 чел., исходное АД 161/98 мм рт.ст., средняя продолжительность наблюдения 10 недель

1. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2014; 29 (5):CD003824.doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2

Индапамид пролонгированного действия 1,5 мг эффективнее контролирует АД, чем гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг¹

Результаты мета-анализа Кокрейновской базы данных



Мета-анализ 10 иссл.,
2075 чел., исходное
АД 161/98 мм.рт.ст.,
средняя
продолжительность
наблюдения 10
недель

1. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2014, 29;(5):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2

Индапамид пролонгированного действия 1,5 мг обладает выраженным кардиопротективным действием¹

Динамика ИММЛЖ через 1 год терапии пациентов с АГ



АГ – артериальная гипертензия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

1. Gosse P et al. The LIVE study. J Hypertens 2000;18:1465-75

Индапамид обладает выраженным нефропротективным действием¹



ХПН – хроническая почечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия

1. Madkour H. et al. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77:23B-25B.

Индапамид улучшает прогноз пациентов с АГ¹



- Рандомизированное исследование HVVET 3845 пациентов ≥ 80 лет (1933 чел. в группе индапамида, 1912 чел. в группе плацебо), среднее АД=173/91 мм рт.ст., медиана наблюдения - 1 год 8 мес.
- Побочных эффектов было меньше в группе с применением индапамида (358 случаев) по сравнению с группой плацебо (448 случаев), p=0,001

СН – сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия

Самые частые побочные эффекты диуретиков^{1,2}



- Гиперлипидемия
- Гипергликемия
- Гиперурикемия
- Гипокалиемия

Абсолютное противопоказание к назначению

Подагра

Относительные противопоказания к назначению

МС, НТГ, гиперкальциемия, гипокалиемия, беременность

МС – метаболический синдром, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26;

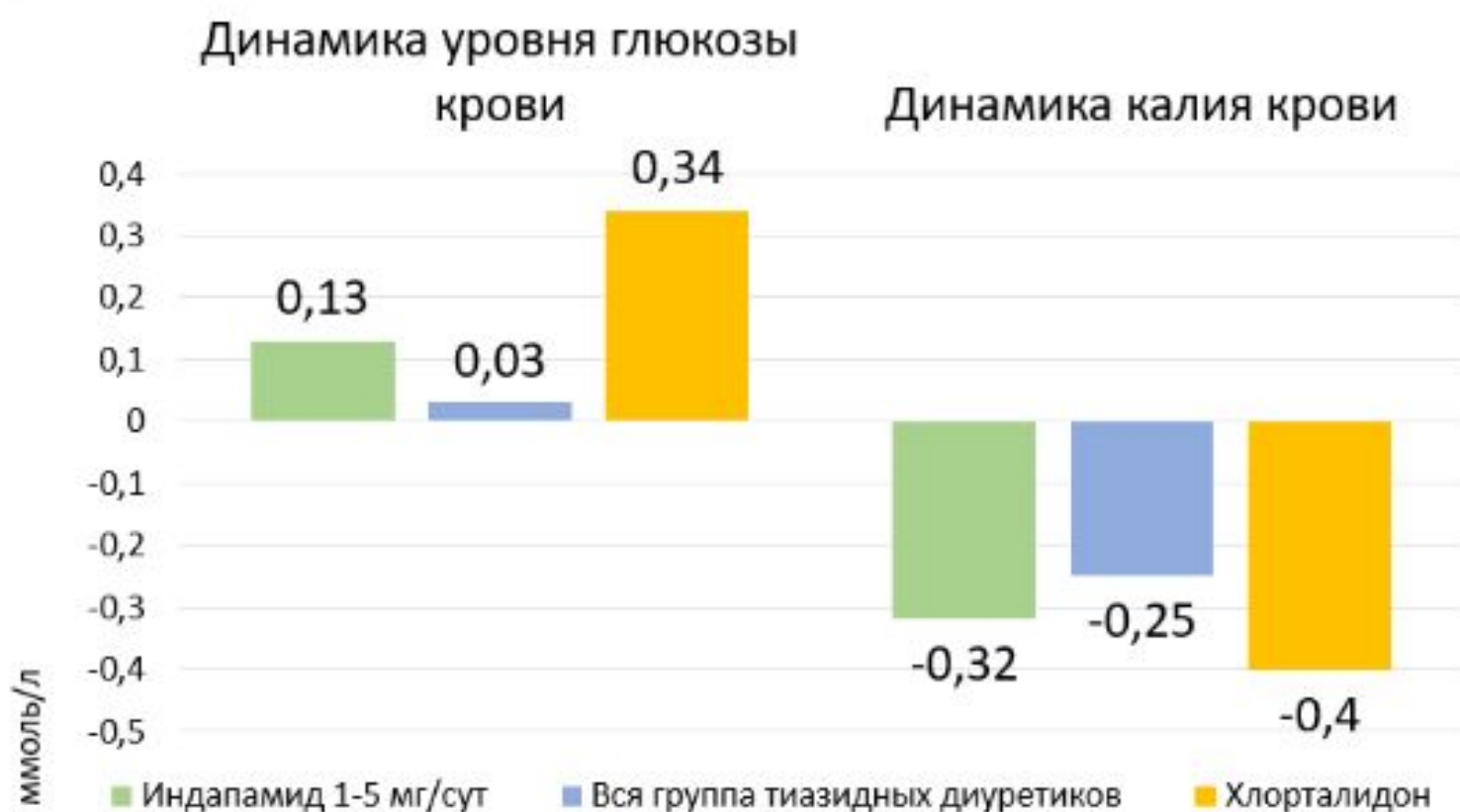
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013, 31:1281–1357

Механизмы развития нежелательных эффектов при приеме диуретиков¹

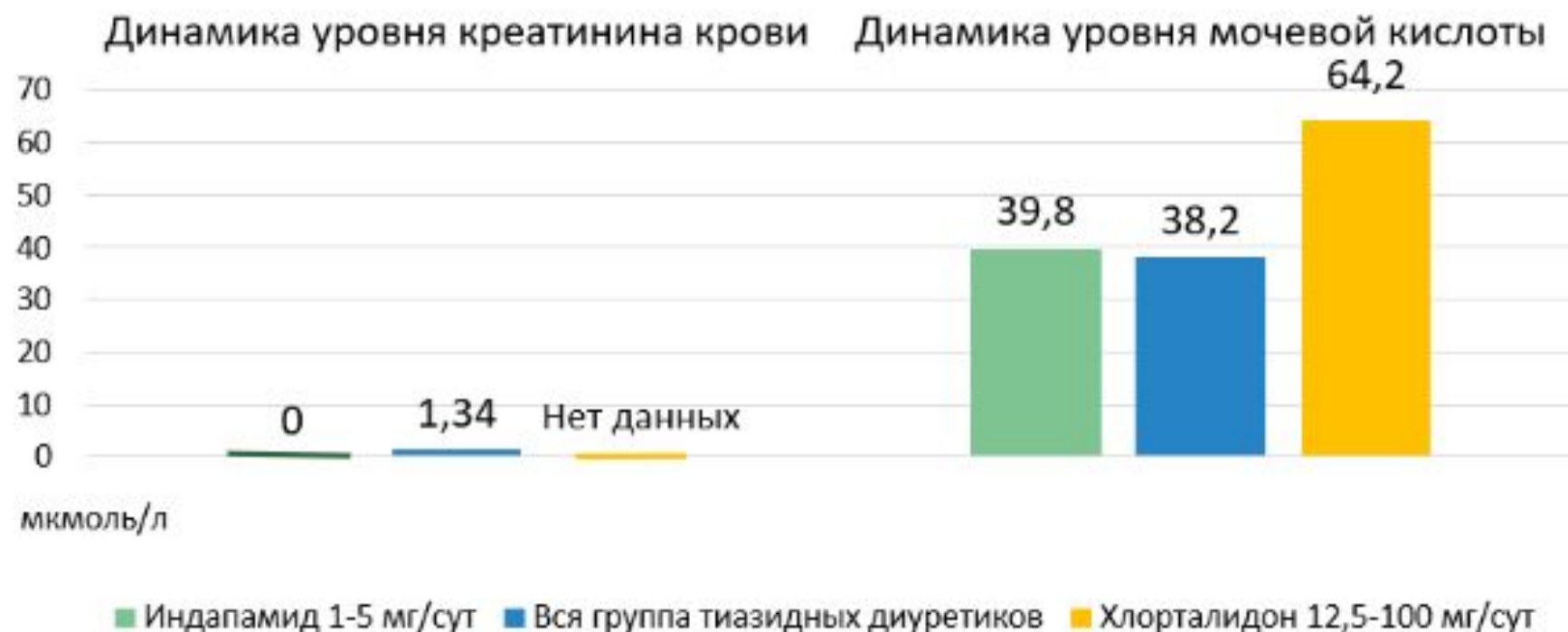


1. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. [Cochrane Database Syst Rev. 2014, 29;\(5\):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2](#)

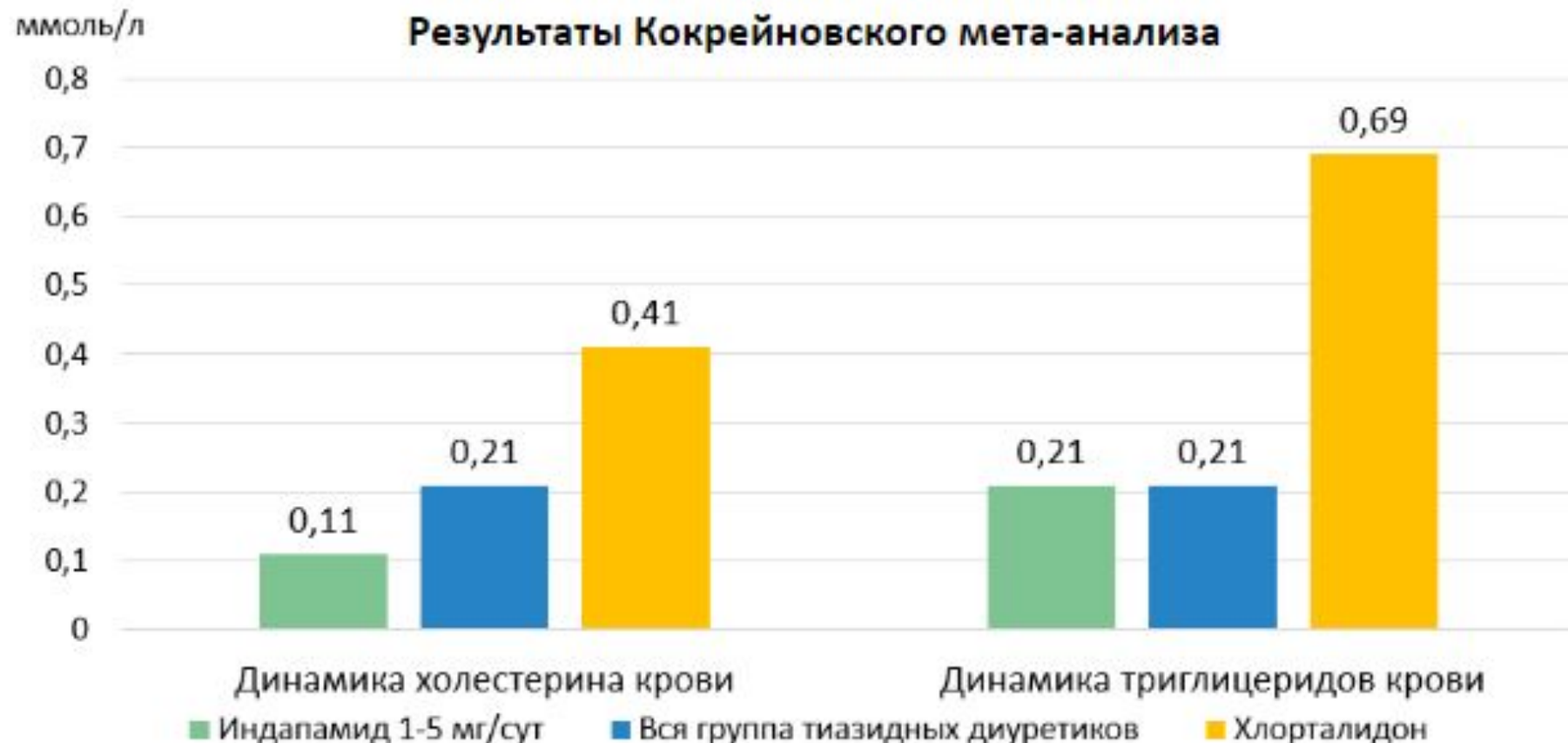
Влияние группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на метаболический профиль и уровень калия у больных АГ¹



Индапамид безопаснее других диуретиков у пациентов с АГ¹ (1)



Индапамид безопаснее других диуретиков у пациентов с АГ¹ (2)



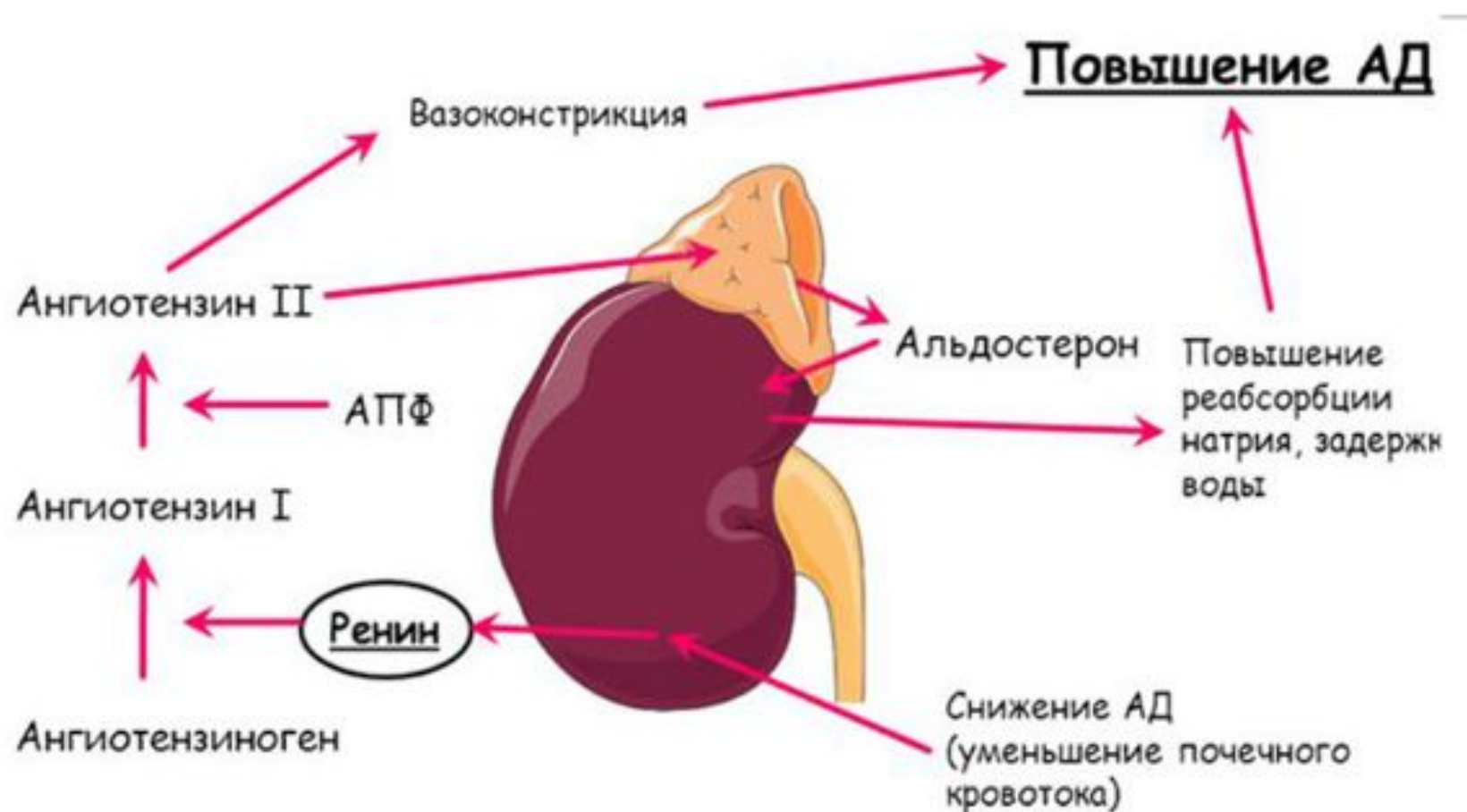
1. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2014 May 29;(5):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)¹



- Ключевой момент в лечении большинства сердечно-сосудистых заболеваний – блокада РААС.
- РААС регулирует артериальное давление и ОЦК и является точкой воздействия для ингибиторов АПФ и БРА.

Механизмы влияния РААС на уровень АД



1. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: A specific target for hypertension management. Am J Hypertens 1999;12:205-213.

РААС – мишень для воздействия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента¹



1. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: A specific target for hypertension management. Am J Hypertens 1999;12:205-213.

Блокада РААС сопровождается антиатеросклеротическим эффектом^{1,2}



1. Schmieder et al. Lancet 2007;369:1208-1219

2. Campbell D. J., Klads A., Duncan A. M. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. Hypertens. 1994, 23: 439-449

Отличительные особенности ингибиторов АПФ^{1,2}

Продолжительность действия	Степень липофильности	Пути выведения	Активность	Доказательная база
<ul style="list-style-type: none">• Каптоприл - самый «короткий»• Трандолаприл – самый «длинный»	<ul style="list-style-type: none">• Лизиноприл – гидрофильный• Рамиприл, Фозиноприл – липофильный	<ul style="list-style-type: none">• Лизиноприл - почки• Трандолаприл – печень• Фозиноприл – 50/50 печень/ почки	<ul style="list-style-type: none">• Каптоприл, Лизиноприл – активное лекарство• Все другие – пролекарства, активные метаболиты	<ul style="list-style-type: none">• Периндоприл, Рамиприл - ИБС• Каптоприл, Эналаприл, Лизиноприл, Рамиприл, Трандолаприл – ХСН• Все ИАПФ - АГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

1. ESC Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. European Heart Journal (2004) 25, 1454–1470

2. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New-York, 1999, p. 275.

Зарегистрированные показания к применению ИАПФ¹

Заболевание	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Рамиприл	Периндоприл
АГ	+	+	+	+	+
Реноваскулярная АГ	+	+	+		
ХСН	+	+	+	+	+
ОИМ	+		+		
	(при нарушении функции ЛЖ)		(в т.ч. профилактика дисфункции ЛЖ)		
Диабетическая нефропатия	+		+	+	
	(СД 1 типа)		(СД 1 и 2 типа)	(и недиаб. нефропатия)	
Дисфункция ЛЖ		+	+		
		(в т.ч. профилактика коронарной ишемии)			
Профилактика повторного инсульта				+	+
				(и ИМ, СС смерти у пац. выс. риска)	(в комб. с индапамидом)
Стабильная ИБС				+	+

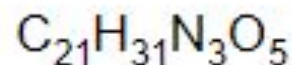
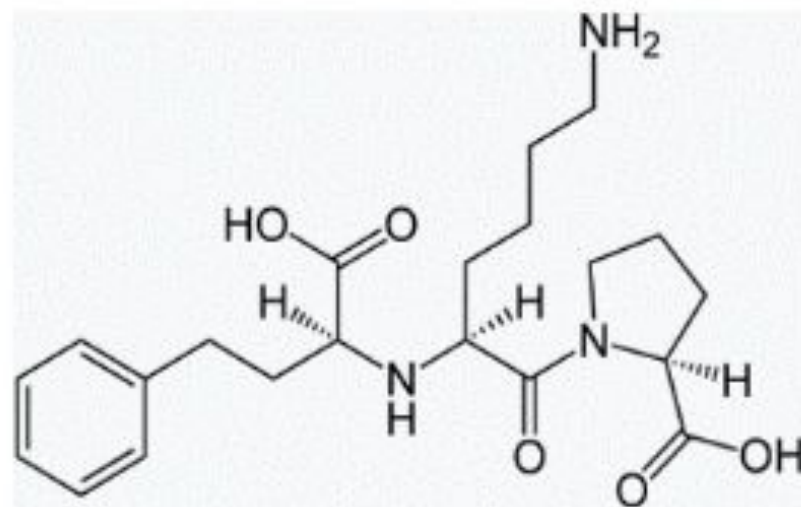
1. Song J.C., White M.C. Clinical Pharmacokinetics and Selective Pharmacodynamics of New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41 (3): 207-224

2. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors: a review. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 177-96

3.

Лизиноприл (Диротон® и его комбинации)

- Ингибиторы АПФ являются функциональным и структурным аналогом пептида, полученного из яда харака, бразильской гадюки (*Bothrops Jaraguá*)
- Лизиноприл – третья вошедшая в практику молекула ИАПФ (после каптоприла и эналаприла)^{1,2}
- Лизиноприл, один из немногих ингибиторов АПФ, который не является пролекарством, это аналог лизина эналаприлата. Разработанный Merck и одобренный для гипертонии в 1987 и ХСН в 1993.
- В меньшей степени вызывает накопление в тканях брадикинина, реже вызывает появление побочного действия в виде сухого кашля^{1,2}



1. Lancaster S. G., Todd P. A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*. 1988; 35: 646–669.

2. Chaddoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure. *Mt. Sinai. J. Med.* 1990; 57: 169–171..

Лизиноприл

фармакологические особенности (1)

Характеристика	Следствие
Активное вещество (не является пролекарством, непосредственно обладает биологической активностью) ¹	Мощный антигипертензивный эффект
Период полувыведения 12 ч ¹	Длительный антигипертензивный эффект сохраняется до 24 ч
Единственный в классе ИАПФ имеет линейную кривую доза-ответ ²	Гипотензивный эффект прямопропорционален дозе препарата

1. Lancaster S. G., Todd P. A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*. 1988; 35: 646-669.

2. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new ACE: an update. *Clin Pharmacokinet* 2002, 41(3): 207-224

Лизиноприл

фармакологические особенности (2)

Характеристика	Следствие
Не метаболизируется в печени ¹	Минимальное лекарственное взаимодействие, в т.ч. с этанолом, нет снижения эффекта при печеночной недостаточности
Выведение через почки 100% ¹	Необходима коррекция дозы при выраженной ХПН, при передозировке может быть выведен путем гемодиализа
Единственный в классе ИАПФ водорастворимый (гидрофильный) препарат ²	Не подвергается метаболизму в организме, не проникает через гематоэнцефалический барьер

1. Lancaster S. G., Todd P. A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*. 1988; 35: 646–669.

2. Choodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure. *Mt. Sinai. J. Med.* 1990; 57: 169–171.

Начало и продолжительность действия Лизиноприла¹⁻³



В случае резкого прекращения терапии Лизиноприлом
не происходит внезапного повышения АД

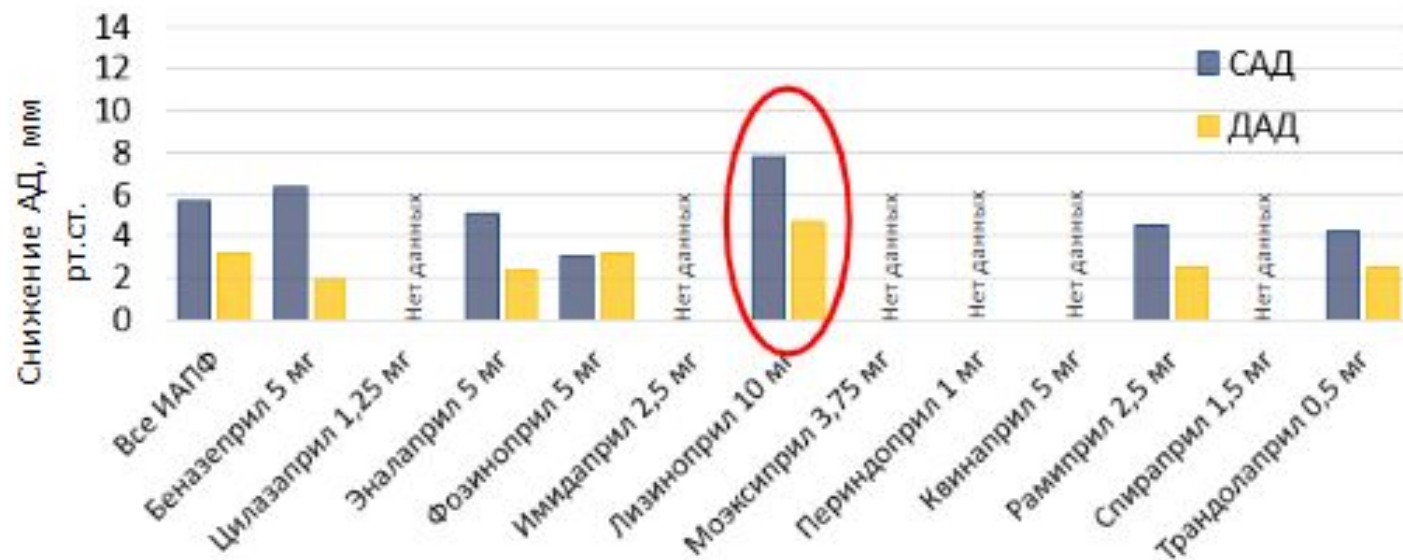
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон П№012681/01

2. Комиссаренко И. А., Лазебник Л. Б., Михеева О. М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. 2009; 8 (6): 239.

3. Комиссаренко И. А., и соавт. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертонией на фоне патологии печени. Consilium medicum. 2007; 9(11): 72-75.

Лизиноприл в минимальной дозе 10 мг обеспечивает максимальный антигипертензивный эффект по сравнению с другими ИАПФ¹

Результаты Кокрейновского мета-анализа 2008г.



Обзор данных
92
клинических
исследований
(n=12 954).

Лизиноприл
10 мг в
сравнении с
другими
ИАПФ в мин.
дозах

1. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. The Cochrane Collaboration. Cochrane database of Systematic Reviews. 2008: Issue 4. CD003823 DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2.

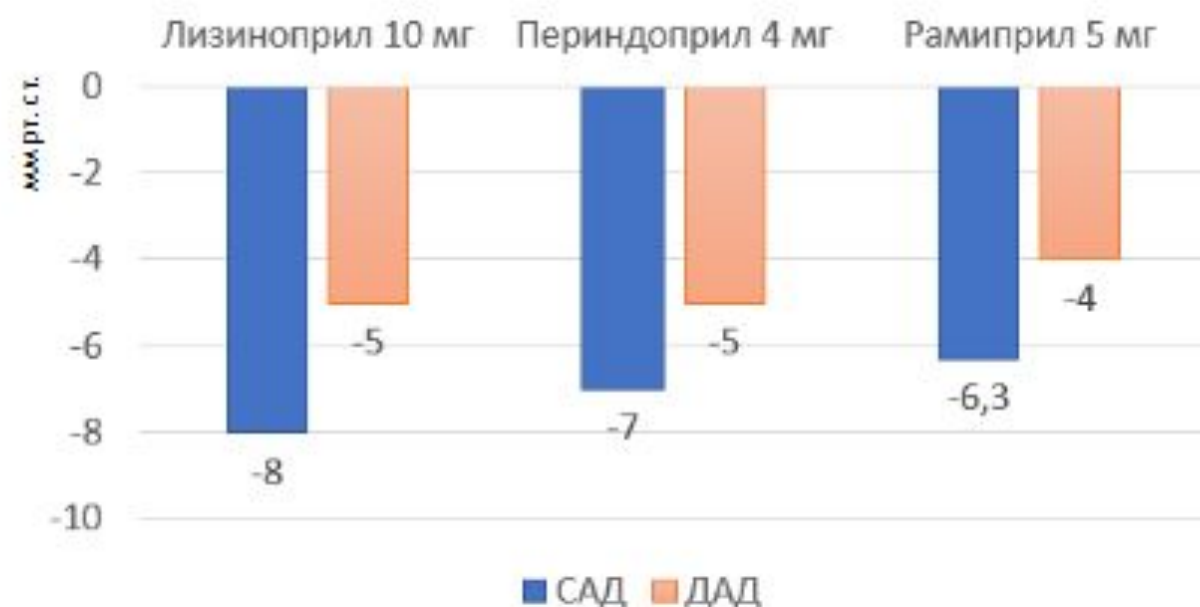
Лизиноприл в дозе 20 мг (1/4 от максимальной) эффективно снижает АД при сравнении с другими ИАПФ¹



1. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. The Cochrane Collaboration. Cochrane database of Systematic Reviews. 2008; Issue 4. [CD003823](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003823) DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2.

Сравнение антигипертензивного действия ИАПФ¹

Результаты мета-анализа Кокрейновской базы данных

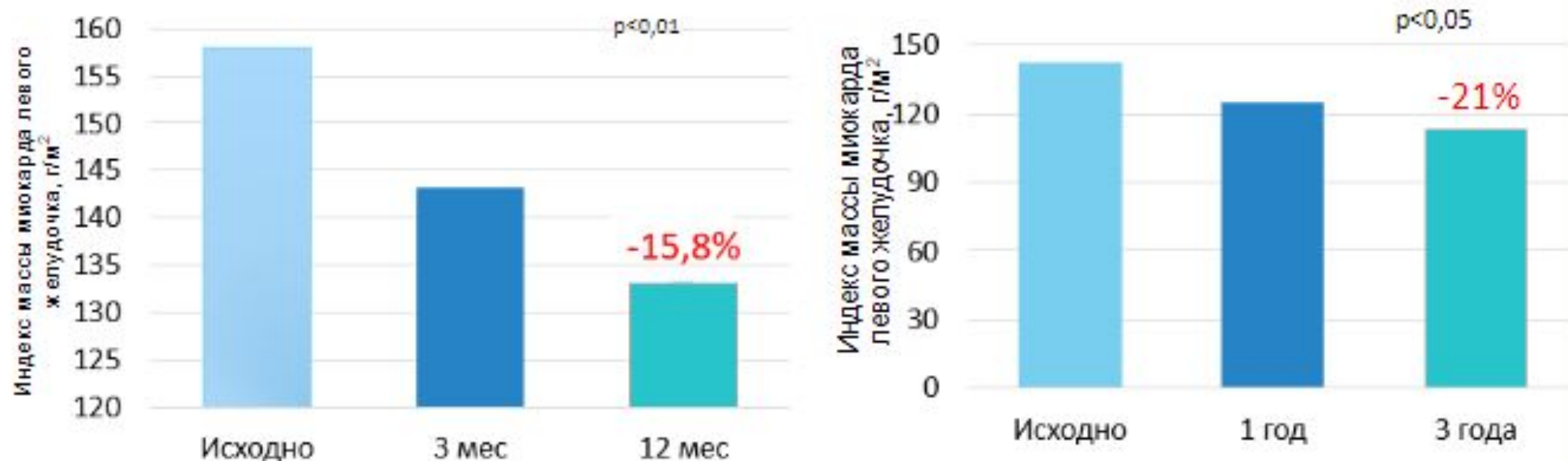


Мета-анализ
92 иссл., 12 954
чел.,
исходное АД
157/101 мм.рт.ст.,
средняя
продолжительность
наблюдения 3 - 12
недель

1. Heran B.S. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD003823.DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2.

Лизиноприл обеспечивает выраженное кардиопротективное действие^{1,2}

Терапия лизиноприлом у пациентов с АГ сопровождается достоверным снижением гипертрофии миокарда ЛЖ

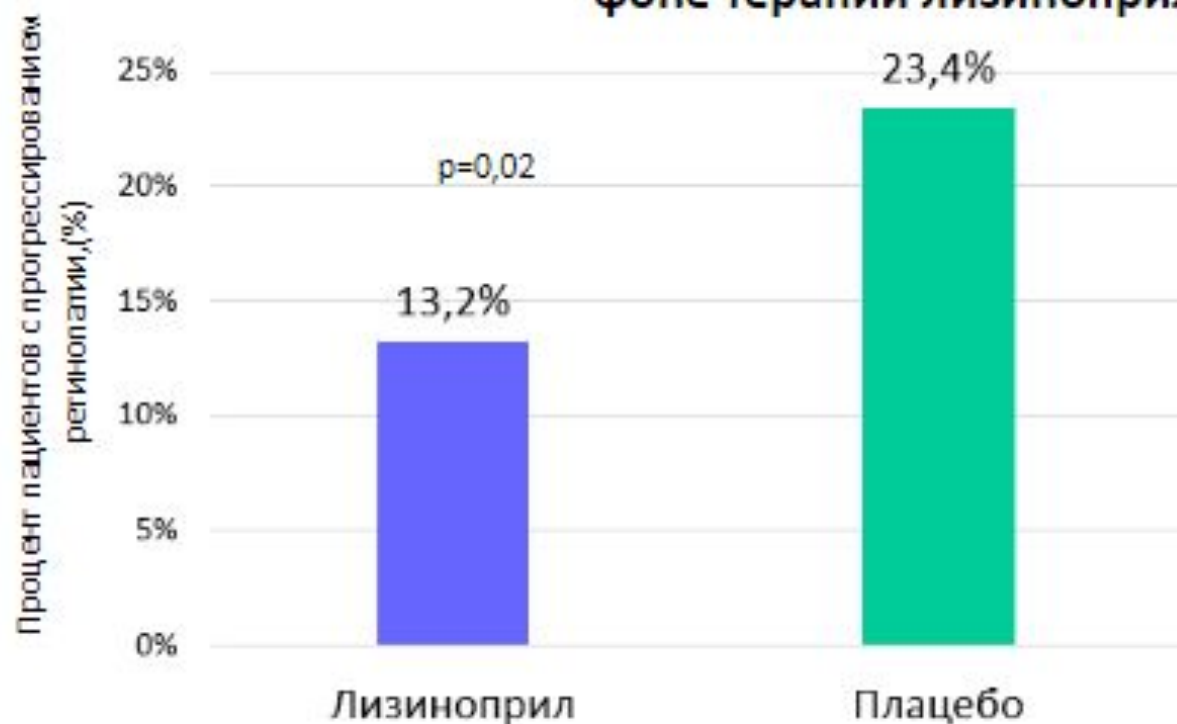


1. Mancia G. et al. SAMPLE study. Circulation 1997;95:1464-70.

2. Rizzoni D et al. J. Hypertension. 1997; 15: 197-204.

Лизиноприл обеспечивает выраженное ангиопротективное действие¹

Динамика прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 1 типа на фоне терапии лизиноприлом



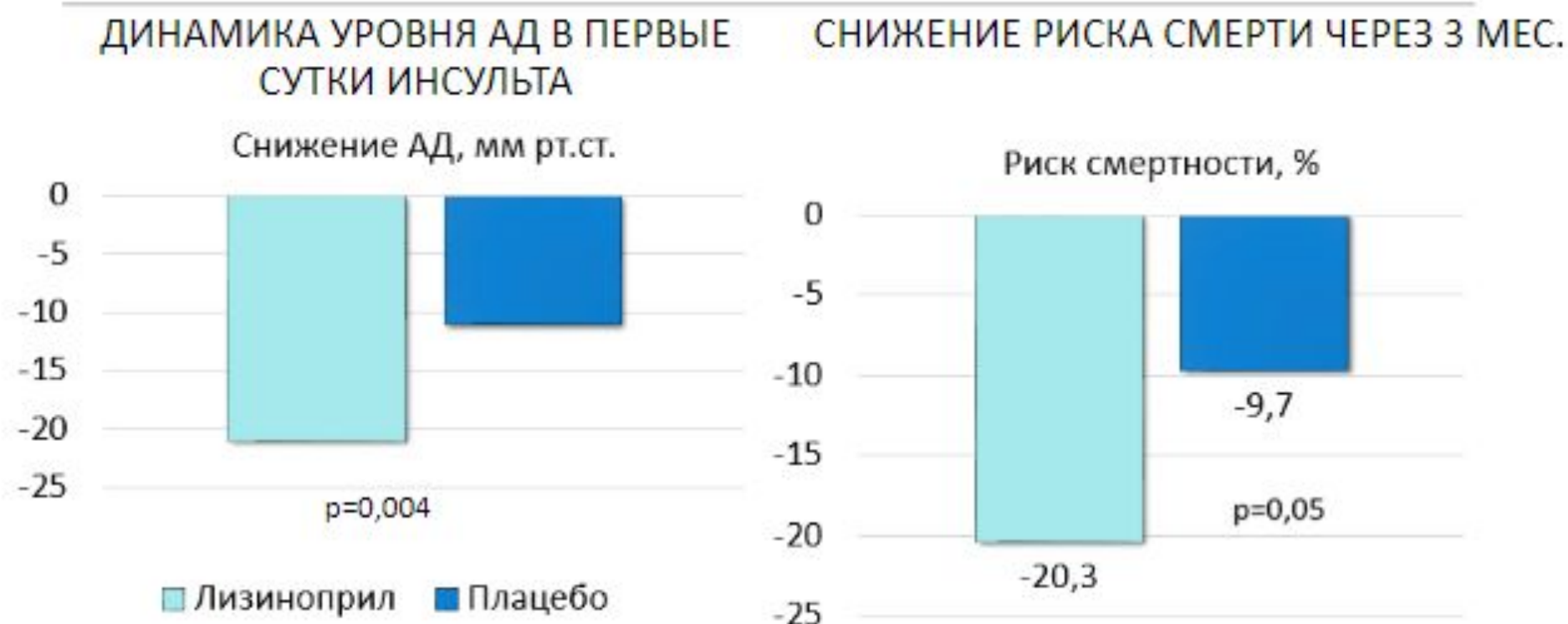
N=530 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ретинопатией.
Продолжительность исследования: 24 месяца.

Лизиноприл обеспечивает выраженное нефропротективное действие¹



Исследование CALM:
99 пациентов 30-75 лет с артериальной гипертензией, микроальбуминурией и сахарным диабетом 2-го типа, терапия: лизиноприл 20 мг/сут, кандесартан 16 мг/сут.

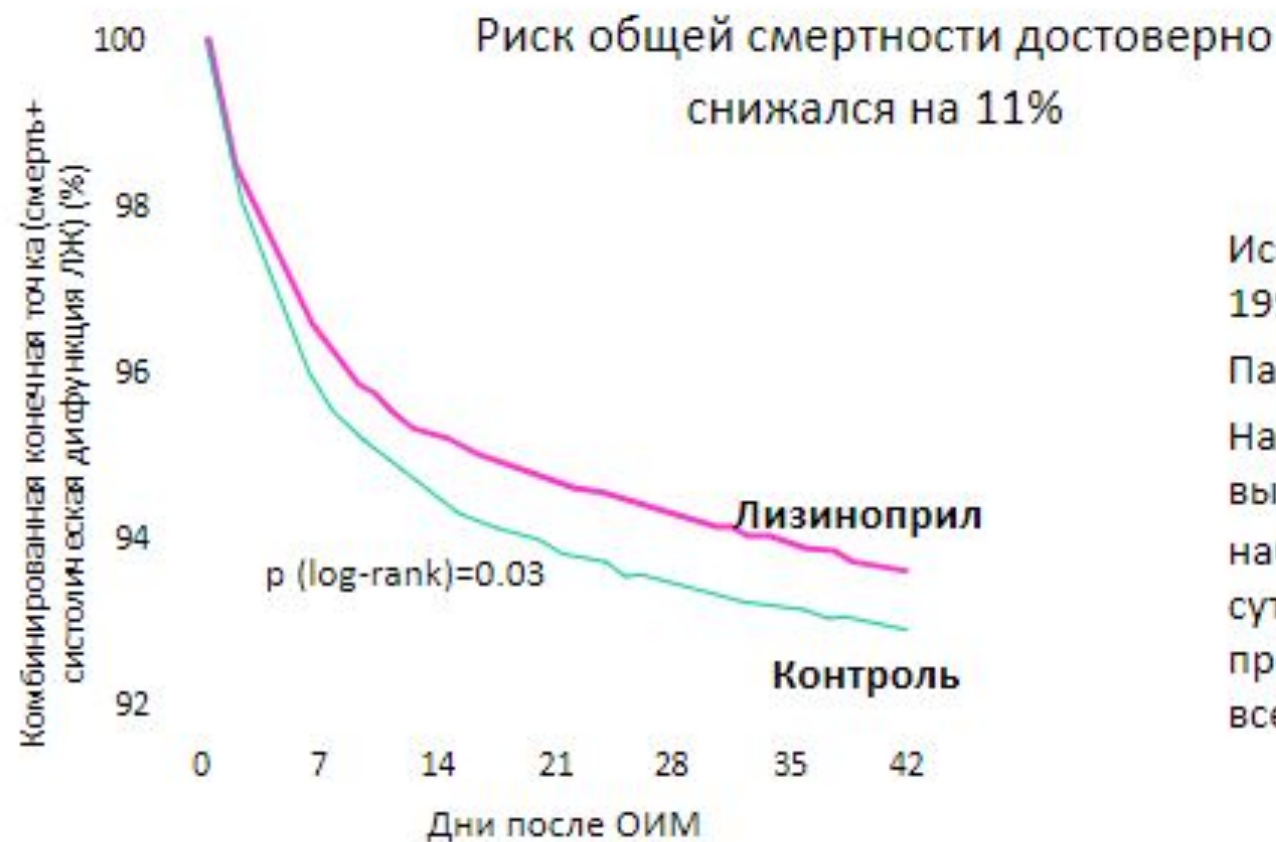
Лизиноприл улучшает прогноз пациентов с АГ с первых часов развития ОНМК¹



Исследование CHNIPS, 2008 г., двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 179 чел. с АГ в анамнезе, средний возраст 64 года, в течение первых 36ч от начала инсульта, сравнение двух стратегий лечения: с активным снижением АД и без влияния на АД.

1. Potter J.F. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHNIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurol. 2009; 8(1): 48-56.

Лизиноприл улучшает прогноз пациентов с первых часов развития ОИМ



Исследование GISSI-3 (1991-1993 гг.)¹

Пациенты: 19 394 чел.

Начало расхождения кривых выживаемости пациентов наблюдалось уже с первых суток терапии и продолжалось в течение всех 6 недель наблюдения.

¹ GISSI-3 Study Group. Lancet 1994; 343: 1115-1122

Наиболее частые побочные эффекты иАПФ

- Сухой кашель – 5-30%
- Гиперкалиемия
- Повышение уровня креатинина
(у больных с почечной недостаточностью или двусторонним стенозом почечных артерий)
- Ангионевротический отек – очень редко

Основные противопоказания:

Беременность
Двусторонний стеноз почечных артерий

Лизиноприл положительно влияет на показатели углеводного обмена¹⁻³ (1)



1. Falkner B., Canessa M., Anzalone D. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8 (5 Pt. 1): 454–460.

2. Zehetgruber M., Beckmann R., Gabriel H. et al. The ACE-inhibitor lisinopril affects plasma insulin levels but not fibrinolytic parameters. *Thromb. Res.* 1996; 83 (2): 143–152.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс рег. номер: ЛП-004534 от 13.11.2017

Лизиноприл положительно влияет на показатели углеводного обмена¹⁻³ (2)



1. Bonora E. et al. Effect of Chronic Treatment with Lacidipine or Lisinopril on Intracellular Partitioning of Glucose Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 1999, Vol. 84 (5): 1544–1550, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5700>

Преимущества молекулы лизиноприла¹



Принимается 1 раз в день и поддерживает целевое давление в течение суток



Не метаболизируется в печени, выводится почками, можно пациентам с нарушением функции печени, можно удалить при гемодиализе



Единственный гидрофильный ИАПФ, не являющийся пролекарством, поступает в организм в активной форме, имеет дозозависимый эффект



Не влияет на фармакокинетику других лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), редкие НЯ



Обладает кардио, нефро, ангиопротективным действием



Улучшает прогноз пациентов с различными ССЗ

Показания к применению препарата Диротон®

- эссенциальная и реноваскулярная артериальная гипертензия
(в виде монотерапии, в виде комбинации с другими средствами)
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)
- диабетическая нефропатия (у пациентов с сахарным диабетом I типа с нормальным АД и II типа с артериальной гипертензией)
- профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда со стабильными показателями гемодинамики, начиная лечение в первые 24 ч в составе комбинированной терапии

Фармакологические свойства ИАПФ¹

Свойство	Лизиноприл	Эналаприл	Периндоприл	Рамиприл
Активное вещество	Активное вещество (не пролекарство)	Эналаприлата (40% от принятой дозы)	Периндоприлат 17-20% от принятой дозы (остальное в 5 неактивных метаболитов)	Рамиприлат (в 6 раз активнее рамиприла)
T _{1/2} / C _{max}	12,6 ч / 6 ч	11 ч / 4 ч	1,5 – 3 ч / 1 ч («эфф-й» T _{1/2} 25–30 ч / 3-4 ч)	13-17ч / 2-4 ч
Влияние приема пищи	прием пищи не оказывает влияние на абсорбцию	одновременный прием пищи не оказывает влияние на всасывание эналаприла	всасываемость уменьшается на 35% при приеме пищи	прием пищи не влияет на степень всасывания, но уменьшает его скорость
Выведение из организма	почки 100%	почки – 90% печень – 10%	почки – 70% Печень – 30%	почки – 60%, печень – 40%
Кратность приема	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	1 раз в сутки
Побочные действия	часто — выраженное снижение АД часто — парестезия	очень часто — головокружение; часто — головная боль, депрессия часто — выраженное снижение АД, обморок, боль в груди, нарушение ритма сердца, стенокардия, тахикардия очень часто — кашель; часто — одышка	артериальная гипотензия слабость сухость во рту сухой кашель	гипотензия (10,7%) непродуктивный кашель (7,6%) головокружение (4,1%)

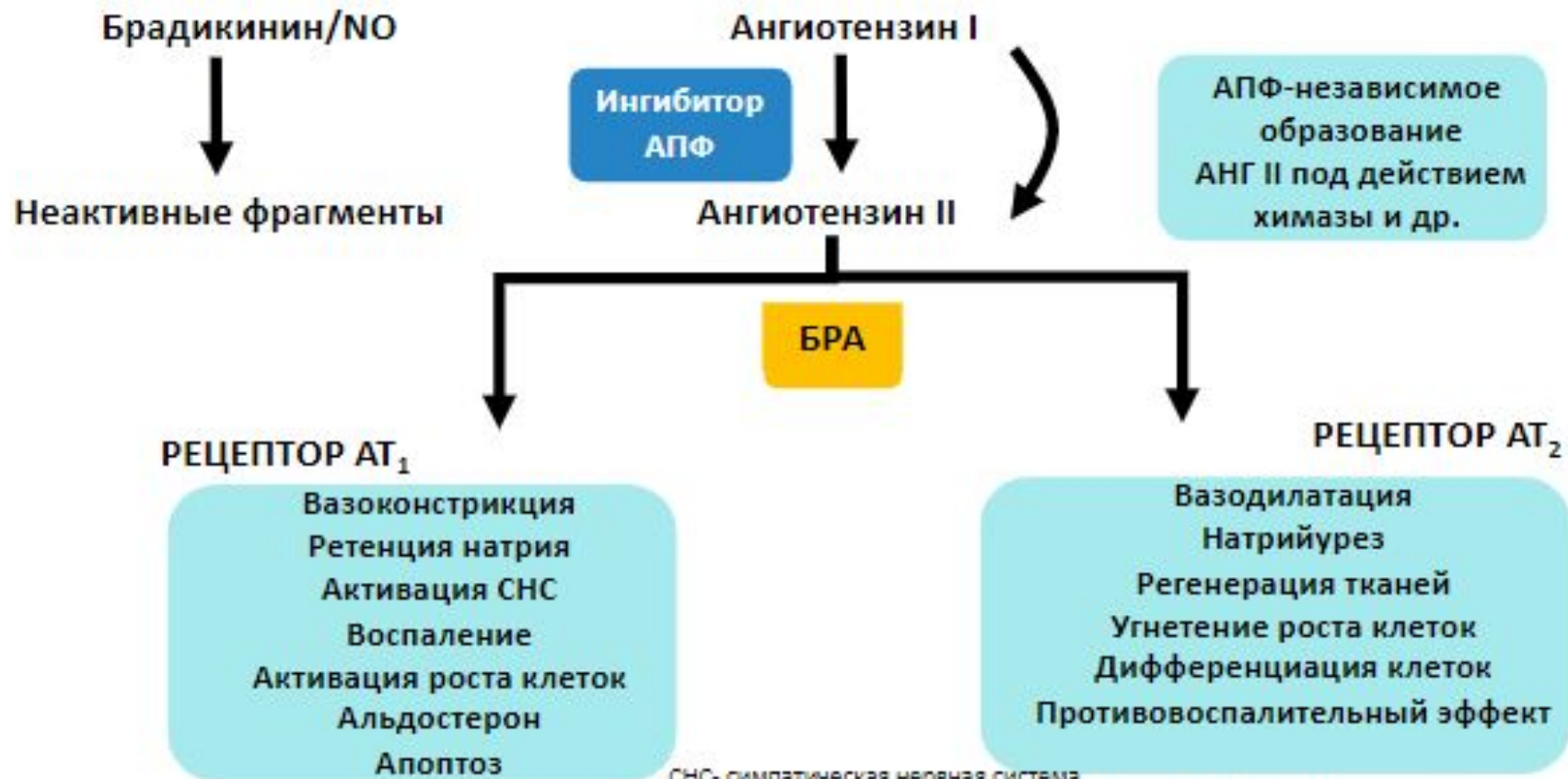
очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000)

Блокаторы АТ1-рецепторов (БРА, сартаны)¹

- По спектру показаний похожи на иАПФ
- Традиционно назначались как препараты резерва при непереносимости иАПФ
- Не вызывают сухой кашель, обладают лучшей среди АГП переносимостью (частота отмены – не более 1-2%)
- Имеют собственную большую доказательную базу



БРА действуют на ренин-ангиотензиновую систему на уровне рецепторов AT₁-3



СНС- симпатическая нервная система

1. Hanon S, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1:147-150;
2. Chen R, et al. Hypertension 2003;42:542-547;
3. Hurairah H, et al. Int J Clin Pract 2004;58:173-183;
4. Steckelings UM, et al. Peptides 2005;26:1401-1409.

Блокаторы АТ₁-рецепторов, зарегистрированные в России¹

	МНН	Торговые названия
1	Лозартан	Козаар, Лозап, Лориста
2	Валсартан	Диован , Вальсакор
3	Ирбесартан	Апровель
4	Эпросартан	Теветен
5	Кандесартан	Атаканд
6	Олмесартан	Кардосал
7	Азилсартан	Эдарби
8	Телмисартан	Микардис, Танидол

1. Официальный сайт справочника лекарственных средств VIDAL <http://www.vidal.ru> дата доступа 11.01.19

Типы сартанов в зависимости от активности действующего вещества



1. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. J Hum Hypertens. 2000;14 Suppl 1: S73–86.

Фармакокинетические характеристики БРА¹⁻³

	Биодоступность	Объём распределения	Период полувыведения, часы	Выведение печень/почки
Азилсартана медоксомил	60%	16 л	11	55/42
Кандесартана цилекситил	42%	0.13 л/кг	9–13	67/33
Эпросартан	13%	308 л	5–7	90/10
Ирбесартан	60%–80%	53–93 л	12–20	80/20
Лозартан	33%	12 л	4–6	60/35
Олмесартана медоксомил	26%	15–20 л	12–15	35%–49% почечный
Телмисартан	43%	500 л	24	>98% печёночный
Валсартан	23%	17 л	7	83/13

1. Farsang C. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:605-622.
2. Van Liefde I, et al. Mol Cell Endocrinol. 2009;302:237-243.
3. Kurtz TW, et al. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:133-143.

Самые частые нежелательные явления при приеме БРА

Ангионевротический отек

Гиперкалиемия менее 1,5%

Сухой кашель 0,5-0,8%

Противопоказаниями к применению БРА:

Беременность

индивидуальная непереносимость

тяжелые поражения печени и желчевыводящих путей,

гиперкалиемия.

Препараты следует с осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности, патологии желчевыводящих путей (в связи с тем, что БРА в основном выводятся из организма с желчью), при значительной дегидратации.

Антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов)



➤ Условно делят на две группы:

- **дигидропиридиновые** - нифедипин, никардипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин
 - **недигидропиридиновые** (пульсурежающие) – верапамил, дилтиазем
- При лечении АГ предпочтительно назначение в комбинациях
- Не оказывают влияния на липидный и углеводный обмен (метаболически нейтральные препараты)

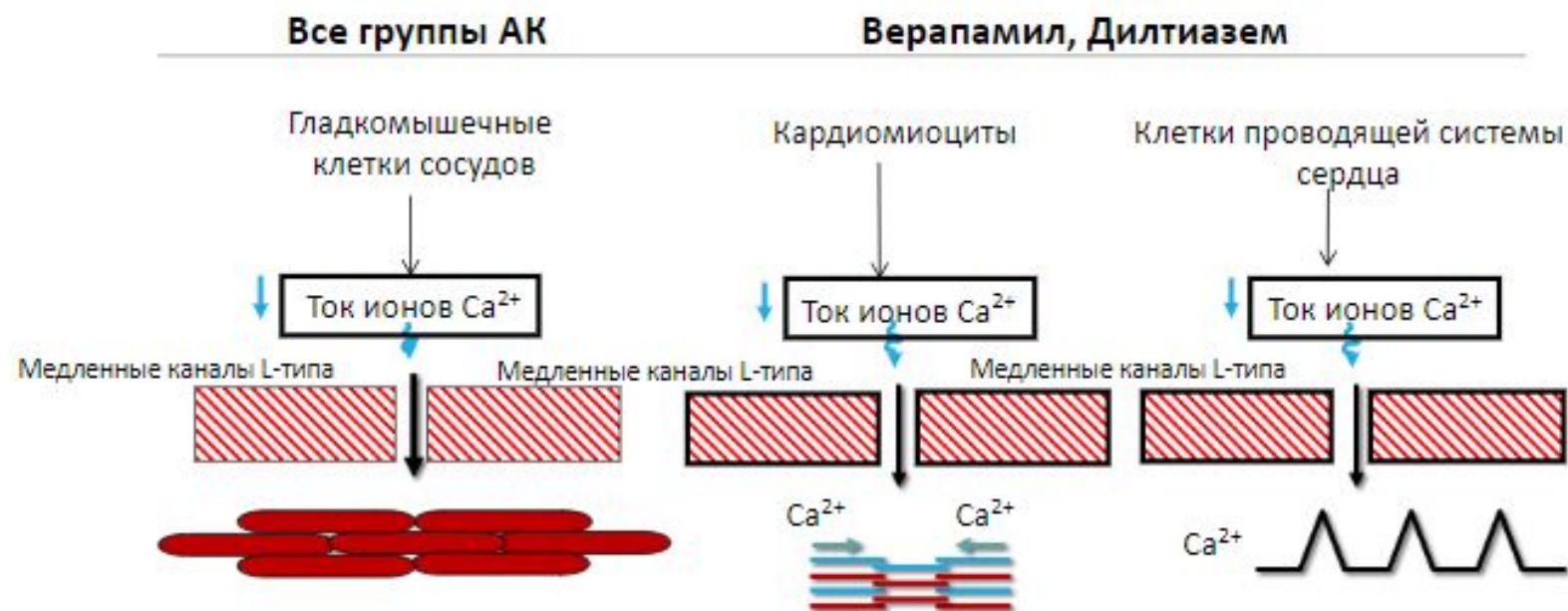
Антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов)

Классификация по химической структуре¹:

Группа	1 поколение	2 поколение	3 поколение
Фенилалкиламины Артерии < сердце	Верапамил	Верапамил SR	
Бензотиазепины Артерии = сердце	Дилтиазем	Дилтиазем SR	
Дигидропиридины Артерии > сердце	Нифедипин, никардипин	Фелодипин Исрадипин Нитрендипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин

1. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. Blood Press., 1996, 5(4):206-8

Механизм действия антагонистов кальция¹⁻³



1. СИДОРЕНКО В.А., ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ Д.В. АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ. М : АОЗТ "ИНФОРМАТИК", 1997. - 176 с.
2. КУКЕС В.Г., ОСТРОУМОВА О.Д., СТАРОДУБЦЕВ А.К. CONSILIUM MEDICUM. - 2006. - №11.- С.113-117.
3. CAMM A. J. ET AL. THE ESC TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE. SECOND EDITION, 2009. 1424.

ЗАМЕТКИ

Все БМКК блокируют ток ионов кальция через специальные каналы в клеточной мембране.

Дигидропиридиновые - в гладкомышечных клетках сосудов, недигидропиридиновые также в клетках кардиомиоцитов и клетках проводящей системы сердца.

Основной механизм действия антагонистов кальция заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из межклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа.

Снижая концентрацию ионов Ca²⁺ в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии и периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие.

Эффекты влияния блокаторов кальциевых каналов на сердце и сосуды¹



СЕРДЦЕ

- Урежение ЧСС
- Замедление проведения по СА и АВ узлам
- Снижение сократимости миокарда
- Снижение потребности в кислороде

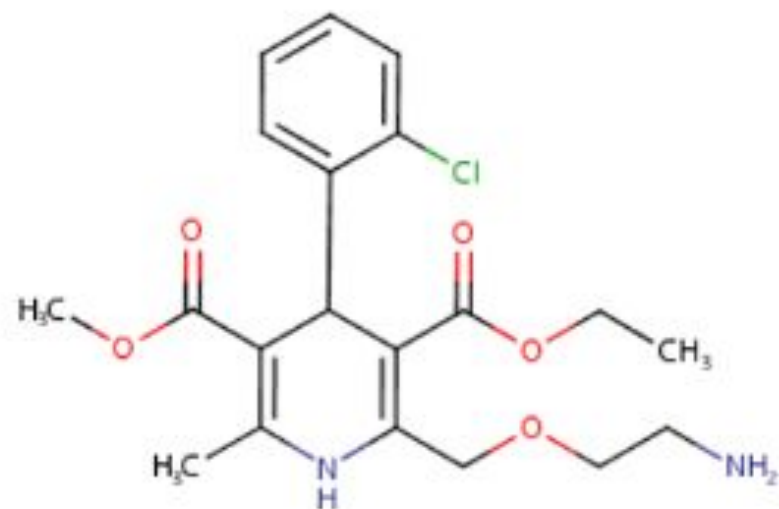
СОСУДЫ



- Расширение периферических артерий и артериол (коронарных, почечных и др.)
- Снижение ОПСС
- Увеличение натрийуреза и диуреза
- Снижение АД

СА – СИНОАТРИАЛЬНЫЙ УЗЕЛ, АВ – АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЙ УЗЕЛ, ОПСС – ОБЩЕЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Амлодипин – самый назначаемый антагонист кальция



- Дигидропиридиновый АК третьего поколения
- Синтезирован в 90-е гг. 20 века
- Имеет самый длительный период полувыведения (50 ч)
- Показан для лечения АГ, ИБС
- Имеет огромную доказательную базу
- Является «золотым стандартом» среди АК

Фармакокинетика амлодипина

Характеристика	Значение
Период полувыведения 35-45 ч	Длительное гипотензивное действие
Начало гипотензивного действия через 2-4 ч	Быстрое начало гипотензивного действия
Максимальная концентрация в крови через 6-9 ч	Клинический гипотензивный эффект наступает уже в течение первых двух суток
Выведение 60% через почки	Не требуется коррекции при ХПН и печеночной недостаточности
Метаболизм медленный, в печени, без образования активных метаболитов, пища не влияет на скорость метаболизма	Прогнозируемый эффект, минимальные лекарственные взаимодействия

Амлодипин имеет самую обширную доказательную базу среди АК

Исследование	Пациенты	Препарат сравнения	Основной результат
CAPE	315 чел. ИБС	плацебо	антиишемический, снижение частоты приступов стенокардии
TOMHS	902 чел. мягкая АГ	хлорталидон, ацебуталол, эналаприл, доксазозин	уменьшение ГЛЖ
PREVENT	825 чел. ИБС	плацебо	ангиопротетивный, снижение реваскуляризации, ТИМ
ALLHAT	42000 чел. АГ с ф-рами риска ИБС	хлорталидон, лизиноприл, доксазозин	снижение частоты инсультов, инфарктов, общей смертности
VALUE	15245 чел., АГ с повышенным риском ССО	валсартан	снижение риска инсультов
ASCOT	19257 чел. АГ	амлодипин+ периндоприл, атенолол + тиазид	снижение частоты инсультов, инфарктов, общей смертности, частоты нового СД и ХПН
PRAISE	1153 чел. ХСН с ФВ менее 30%	плацебо	снижение ССО и внезапной смерти

ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка, ТИМ – толщина интима-медиа, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность

Антагонисты кальция (дигидропиридиновые)¹

Предпочтительные показания:

- Изолированная систолическая АГ (пожилых)
- Стенокардия (особенно вазоспастическая)
- Атеросклероз сонных/коронарных артерий
- Гипертрофия левого желудочка
- Беременность
- АГ у чернокожих

Относительные противопоказания:

- Тахикардии
- Хроническая сердечная недостаточность

Побочные эффекты антагонистов кальция

- Периферические отеки, резистентные к диуретикам (дигидропиридиновые)
- Покраснение лица (чаще - дигидропиридиновые)
- Рефлекторная тахикардия (дигидропиридиновые)
- Брадикардия, нарушения проводимости (недигидропиридиновые)
- Запоры (чаще – верапамил)

Преимущества АК по сравнению с другими АГП

- метаболически нейтральны (отсутствует неблагоприятное влияние на обмен липидов, углеводов)
- не повышают тонус бронхов (как бета-адреноблокаторы)
- не снижают физическую и умственную активность
- не снижают потенцию (как бета-адреноблокаторы и диуретики)
- не вызывают депрессию (как, н-р, препараты резерпина, клонидин)
- не влияют на электролитный баланс, в т.ч. на уровень калия в крови (как диуретики и блокаторы РААС)

