

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Пырочкин В.М.



«Проблема артериальной гипертензии не так проста, как мы думали, но мы не знаем, сколь много мы не знаем»

V. Folkow, 1984

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – это стойкое хроническое повышение систолического > 140 мм рт.ст. и/или диастолического > 90 мм рт.ст. артериального давления, не связанное с какой-либо известной причиной

Повышение АД на 6 мм рт.ст. увеличивает риск возникновения:

-мозгового инсульта - на 60%

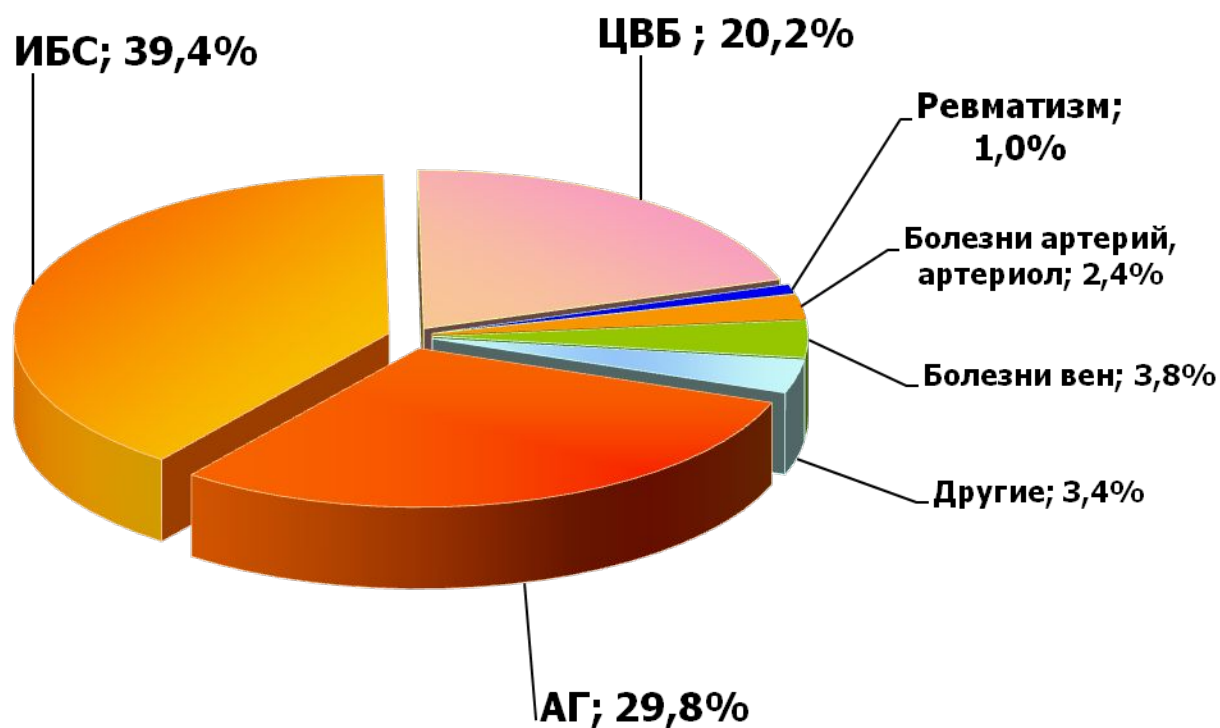
-инфаркта миокарда – на 20%

E.Braunwald, 1996

ПАРАДОКСЫ АГ

- **Легкая для диагностики – часто не выявляется**
- **Простая для лечения – часто не лечится**
- **Много препаратов – АГ не контролируется у 73-96% пациентов**

Структура заболеваемости болезнями системы кровообращения в Республике Беларусь



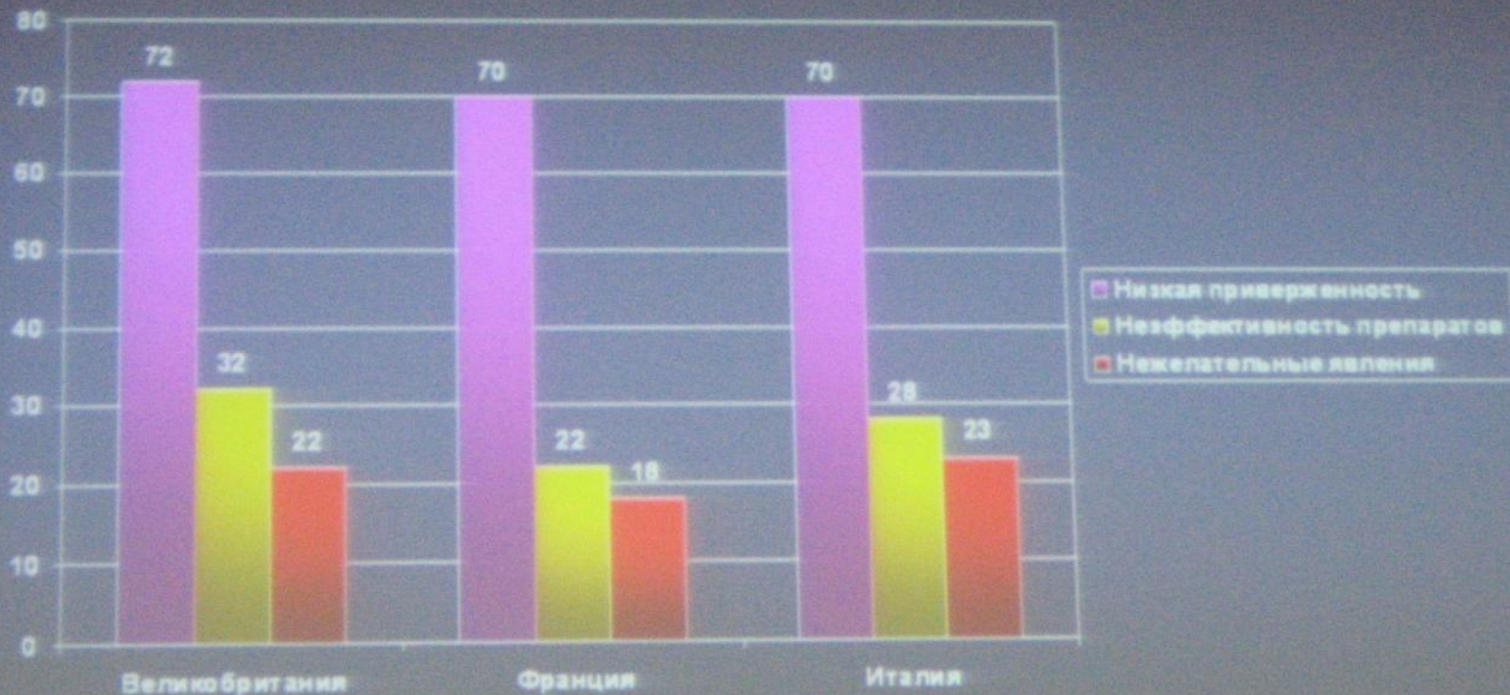
Реальность

↑АД	У 39,2% мужчин У 41,1% женщин
Знают о ↑АД	37,1% мужчин 58% женщин
Лечатся	21,6% мужчин 45,7 % женщин
Эффективно лечатся	5,7% мужчин 17,5% женщин

Осведомленность, лечение и контроль артериальной гипертензии



Причины недостаточной эффективности терапии (по мнению врачей)



Ménard and Chatellier. *J Hum Hypertens* 1995;9:S19-S23;
Andrade et al. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:375-84

Что важно в лечении АГ?

- Только снижение и контроль АД?
- Все ли гипотензивные препараты одинаковы?
- Тканевые эффекты гипотензивных ЛС?
- Снижение АД и органопротекция?
- Взаимодействие ЛС?
- Метаболизм ЛС?

Как выбирать антигипертензивные средства ?

Помимо снижения АД стратегия антигипертензивной терапии должна учитывать также:

- **Субклиническое поражение органов-мишеней**
 - **например, гипертрофию миокарда левого желудочка, микроальбуминурию**
 - **Клинические проявления**
- **например, перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, сердечную недостаточность**
 - **Состояния**
 - **например, метаболический синдром и/или сахарный диабет**

Рекомендации поднимают вопрос о том, что часть полезного эффекта от лечения связана со специфическими эффектами лекарственного средства

В медицинской практике лечение по снижению АД часто откладывается пока не начнется поражение органов, когда полная обратимость уже не достижима. Более широкое использование оценки субклинического поражения органов может помочь принять своевременное решение о начале лечения, способствуя его успеху

Дополнения к рекомендациям ЕОАГ/ЕОК, 2009

**ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ
ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ
ОРГАНОВ И КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Субклиническое поражение органов	
ГЛЖ	ИАПФ, АК, БРА
Асимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА

**ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВ-
НЫХ ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ СУБКЛИНИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И КЛИНИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЙ**

Состояния:

ИСАГ (у пожилых)	Диуретики, АК
МС	ИАПФ, БРА, АК
СД	ИАПФ, БРА
Беременность	АК, ББ, метилдопа
Черная раса	Диуретики, АК

**НАЗНАЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ
СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ
ОРГАНОВ И КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

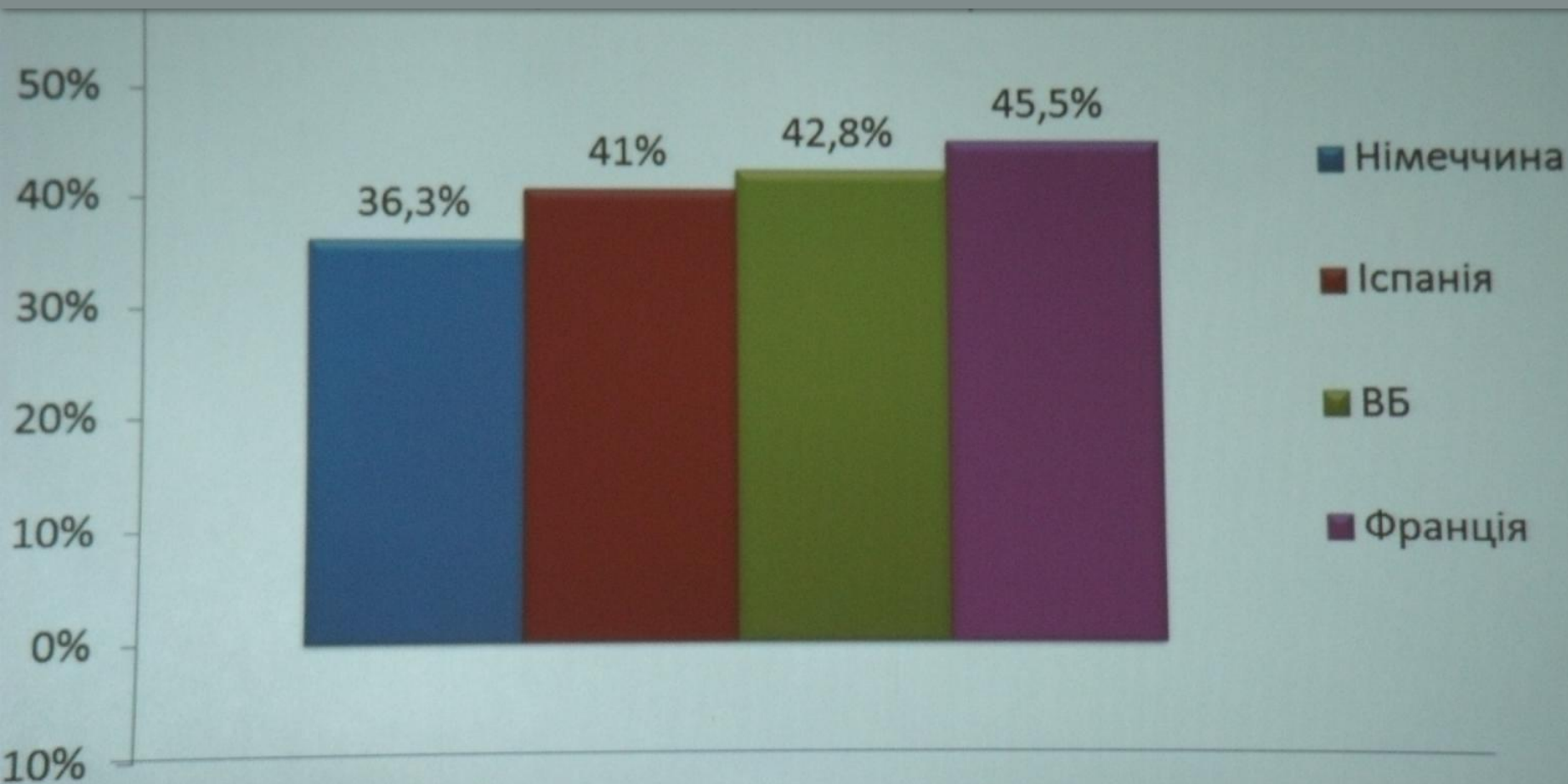
Клинические события

Перенесенный инсульт	Все классы гипотензивных препаратов
Перенесенный ИМ	ББ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	ББ, АК
СН	Диуретики, ББ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Фибрилляция предсердий: пароксизмальная постоянная	БРА, ИАПФ ББ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность /протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических сосудов	АК

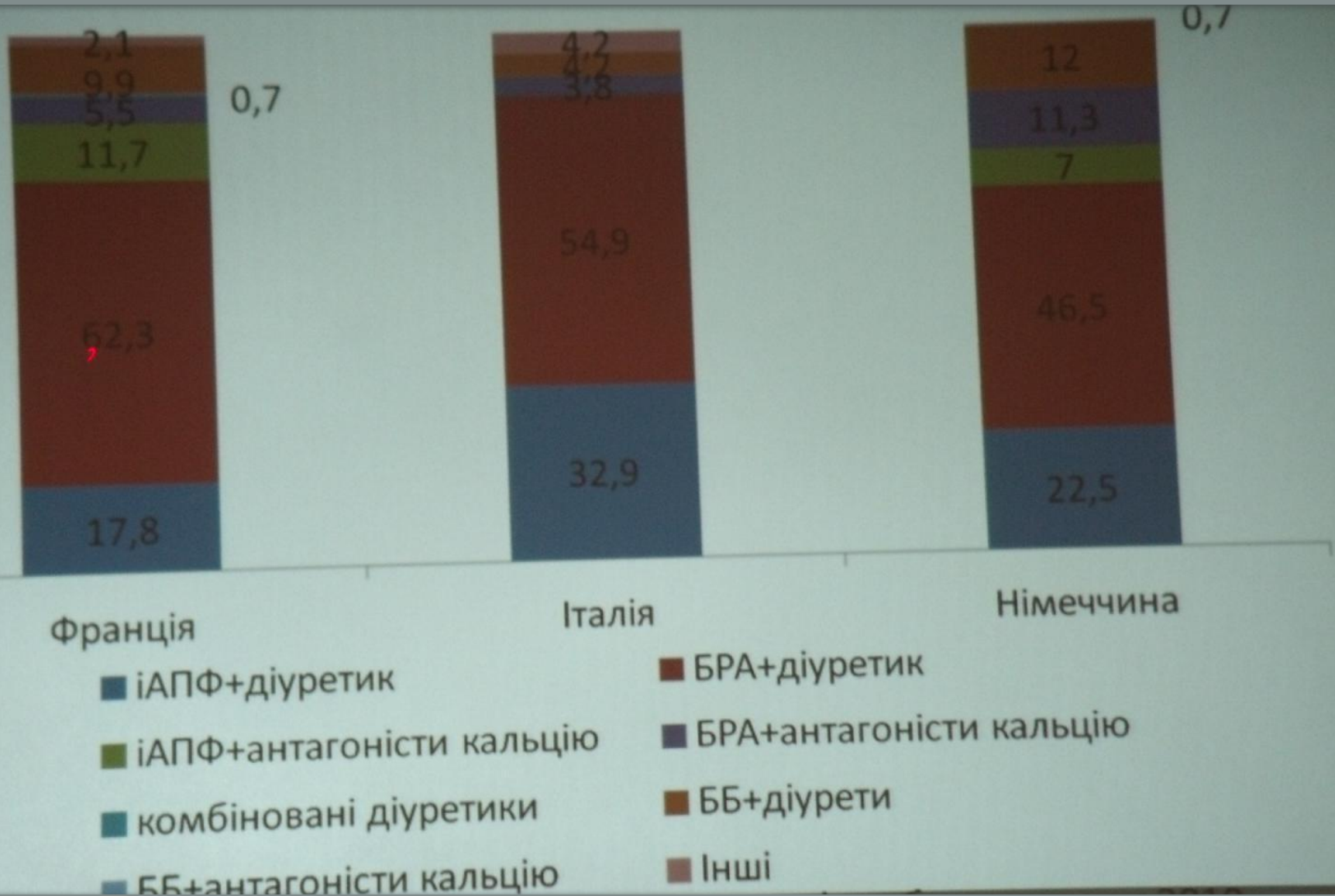
**А ЧТО ПОКАЗЫВАЕТ
РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ПРАКТИКА ?**

Исследование EVRIKA

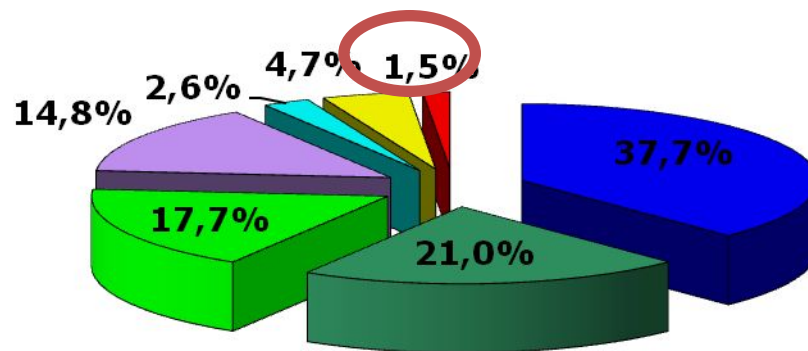
Достижение целевого уровня АД в клинической практике в разных странах Европы



Частота использования фиксированных комбинаций в % в некоторых странах Европы



Структура применения антигипертензивных лекарственных средств (по данным анализа амбулаторных карт пациентов с АГ)



■ ИАПФ

■ БАБ

■ Диуретики

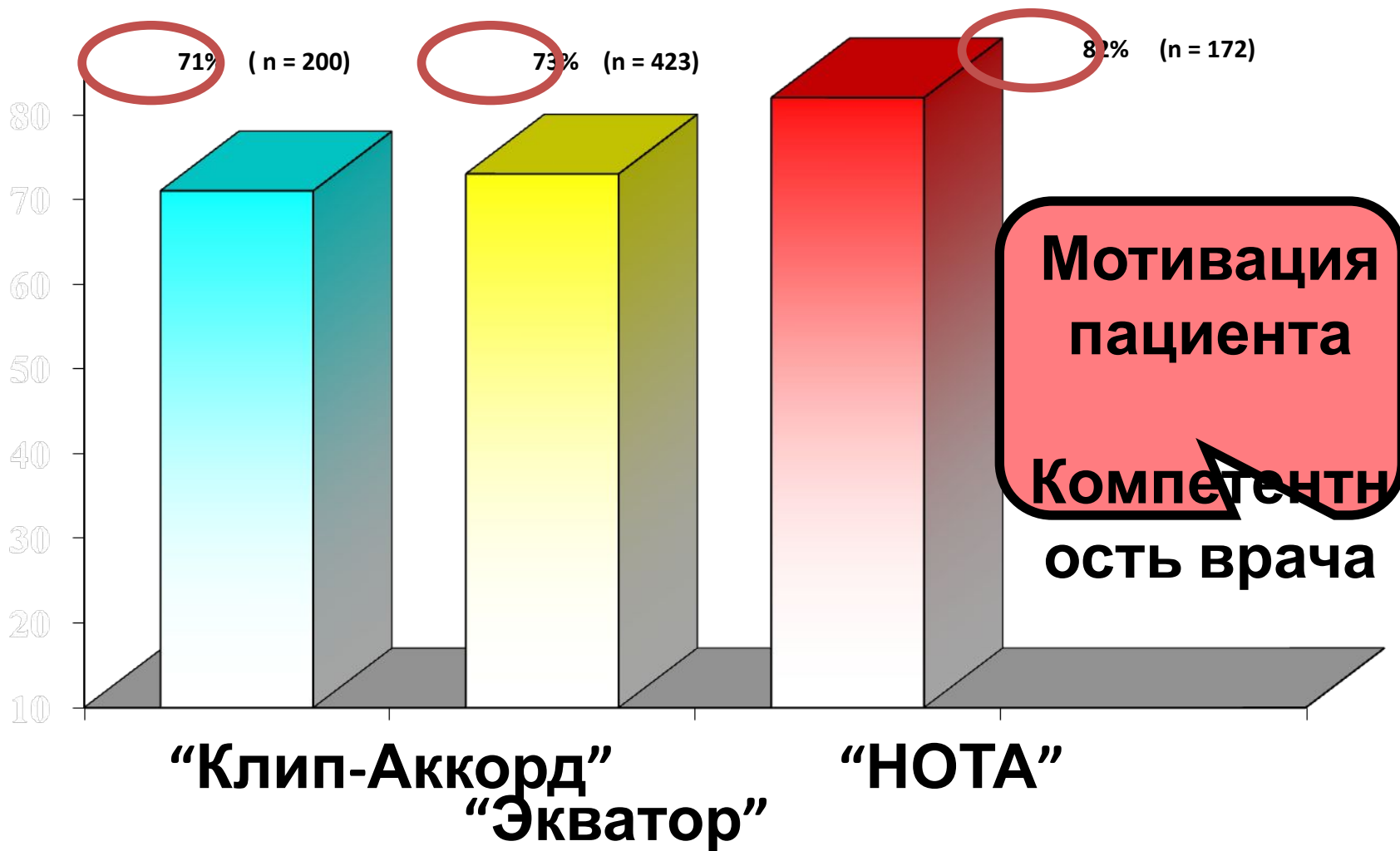
■ АК

■ Ср.центр.действия

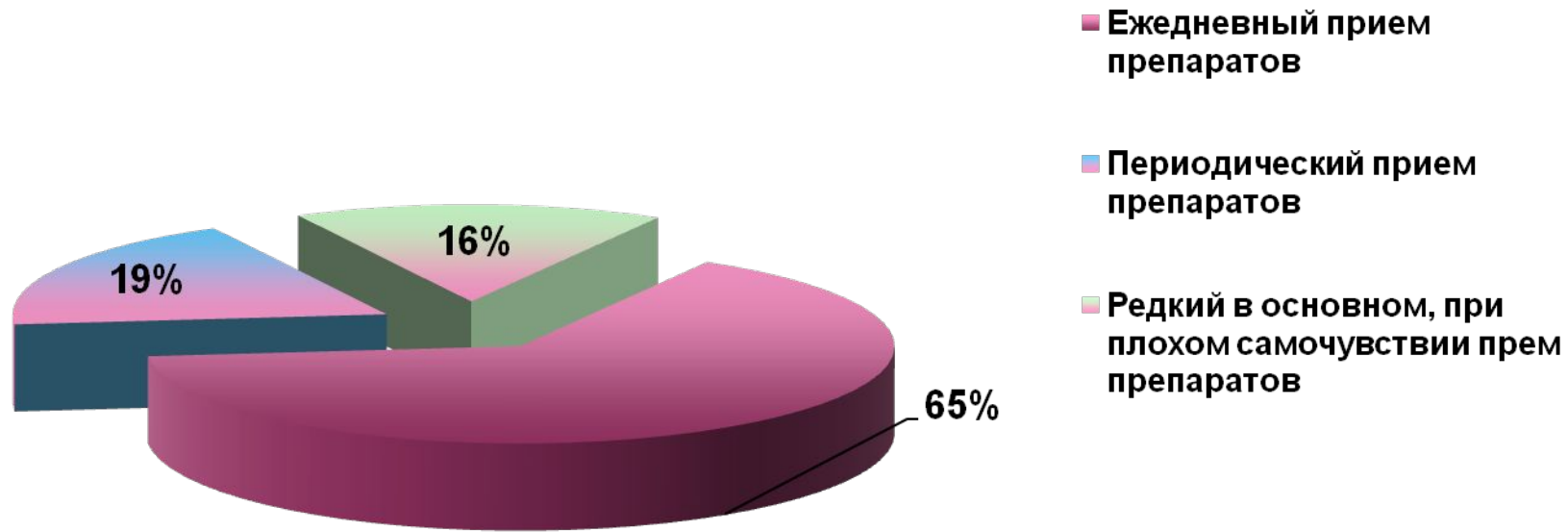
■ Комб.пр-ты

■ АРА

**Достижение целевого уровня АД в
многоцентровых исследованиях, проведенных в
Республике Беларусь**

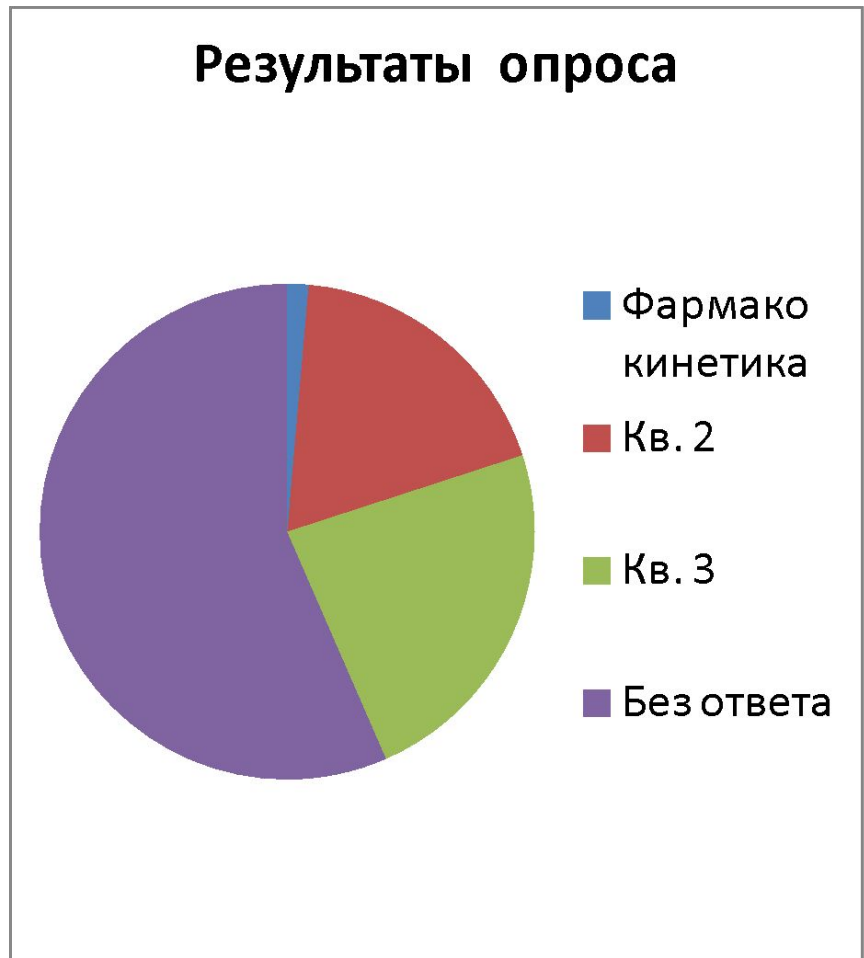


Антигипертензивное лечение по данным проведенного анкетирования больных (n = 1035)

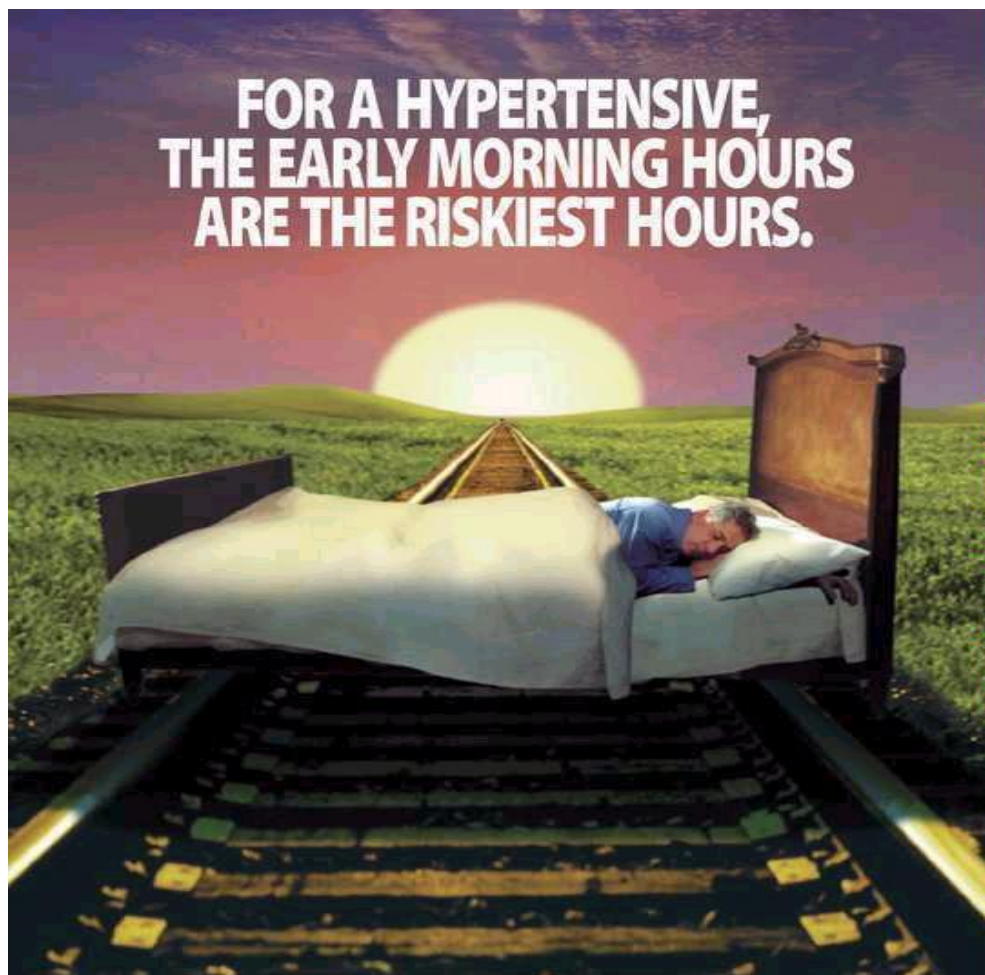


Опрос: по каким параметрам выбирается конкретный ИАПФ?

- Опрос терапевтов – всего 146
- 2 – фармакокинетика
- 27 – возраст пациента
- 34 – сопутствующие заболевания (патология почек)
- 82 – без ответа



Критические утренние часы



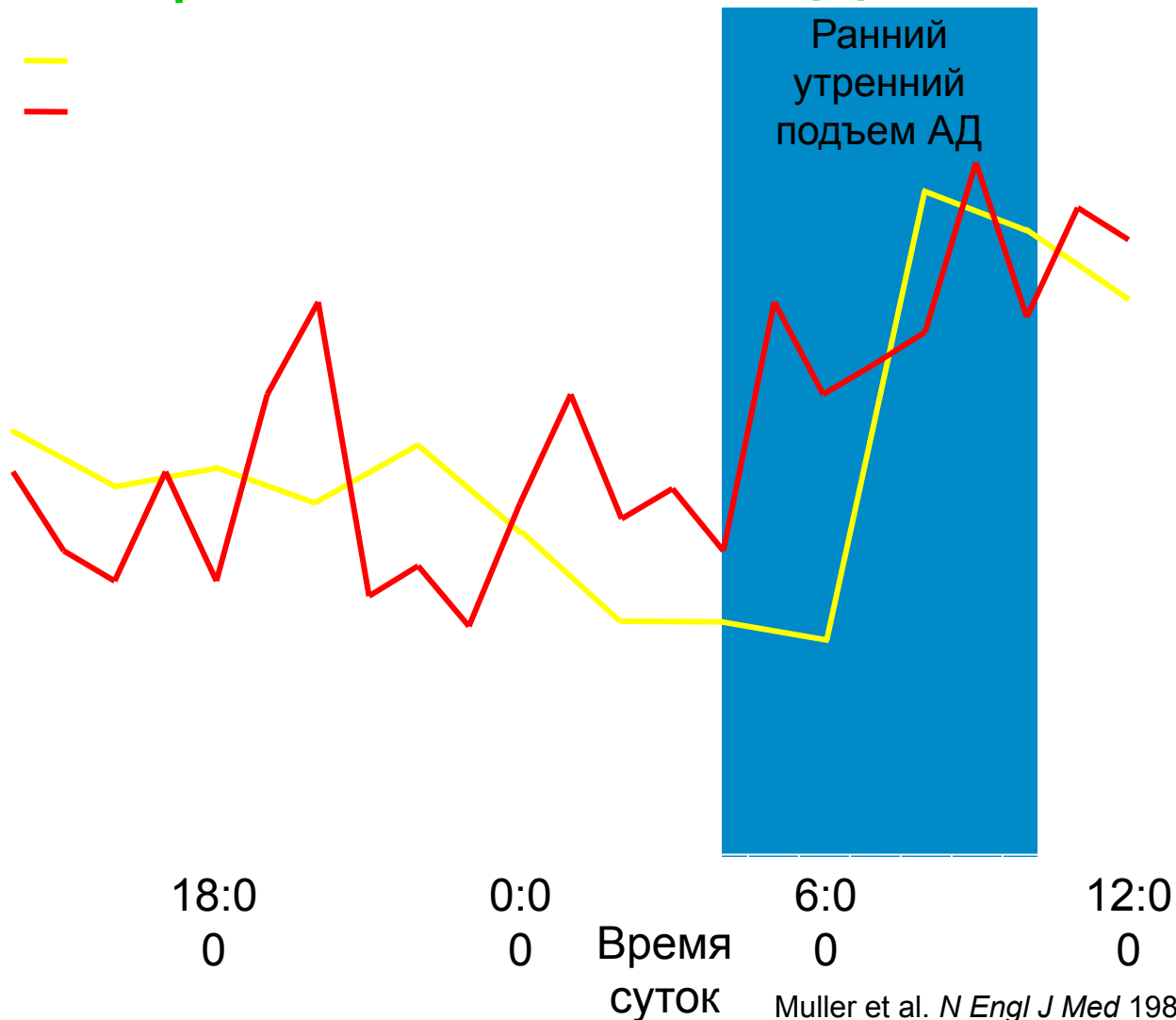
У больных АГ пик сердечно-сосудистых осложнений совпадает по времени с циркадным «всплеском» АД в ранние утренние часы

Программа

PROTECTION

Утренний подъем АД

Цереброваскулярные осложнения (в 2 ч)



Инфаркт миокарда (в ч)

Muller et al. *N Engl J Med* 1985;313:1315–1322

Marler et al. *Stroke* 1989;20:473–476

Диагностика АГ

- 1. Определение уровня АД;**
- 2. Выявление причин вторичного повышения АД;**
- 3. Оценка состояния органов-«мишеней»;**
- 4. Выявление суммарного риска и других факторов риска, а также сопутствующих заболеваний и/или ассоциированных клинических состояний.**

Стратификация риска для оценки прогноза артериальной гипертензии

Другие факторы риска и анамнез	Артериальное давление, мм рт. ст.		
	Степень 1 (мягкая гипертензия) 140-159/90-99	Степень 2 (умеренная гипертензия) 160-179/100-109	Степень 3 (тяжелая гипертензия) >180/110
I. Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
II. 1-2 фактора риска	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
III. 3 фактора риска и более или поражение органов-мишеней	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
IV Сопутствующие заболевания, включающие сердечно-сосудистые и почечные	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

РЕКОМЕНДАЦИИ РМОАГ и ВНОК (2008)

Пациенты с высоким и очень высоким риском

- САД ≥ 180 мм рт.ст и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.
- САД > 160 мм рт.ст. при низком ДАД < 80 мм рт.ст.
- Сахарный диабет
- Метаболический синдром
- ≥ 3 факторов риска
- **Поражение органов мишеней**
- ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ
- Утолщение стенки ОСА (КИМ $> 0,9$ мм или атеросклеротическая бляшка)
- Увеличение артериальной жесткости
- Умеренное повышение сывороточного креатинина
- Уменьшение СКФ или клиренса креатинина
- Микроальбуминурия или протеинурия
- Сопутствующие сердечно-сосудистые и почечные заболевания
- АКС

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ЦЕЛИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ:

- 1. Снижение заболеваемости и смертности, связанных с повышением АД (инсульт, инфаркт, сердечная и почечная недостаточность).**
- 2. Предупреждение прогрессирования болезни (устранение – замедление ремоделирования сердца, сосудов и нефропротекторные эффекты).**
- 3. Поддержание АД на оптимальном для больного уровне.**
- 4. Улучшение качества жизни.**

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

- 1. Лечить постоянно**
- 2. Корегировать не только уровень АД, но и другие факторы риска**
- 3. Достижение оптимальных или нормальных показателей АД**

Европейские рекомендации по артериальной гипертензии

Цели терапии

«Первичной целью лечения больного артериальной гипертензией является достижение максимального снижения долговременного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности»

Лекарственная терапия гипертензии

«Антигипертензивная терапия приводит к достоверному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в то время как ее эффект на общую смертность менее значим»

«Существует консенсус, что крупномасштабные рандомизированные исследования, оценивающие фатальные и нефатальные исходы, представляют собой наиболее мощную доказательную базу»

Выбор антигипертензивного препарата

- Главная польза антигипертензивной терапии – снижение АД
- Доказано, что отдельные классы препаратов могут различаться в плане эффекта или у определенных категорий больных
- Препараты не являются равноценными в плане побочных эффектов, особенно в каждом конкретном случае
- Основные классы антигипертензивных препаратов – диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ, антагонисты АТ II – подходят для начальной и длительной терапии

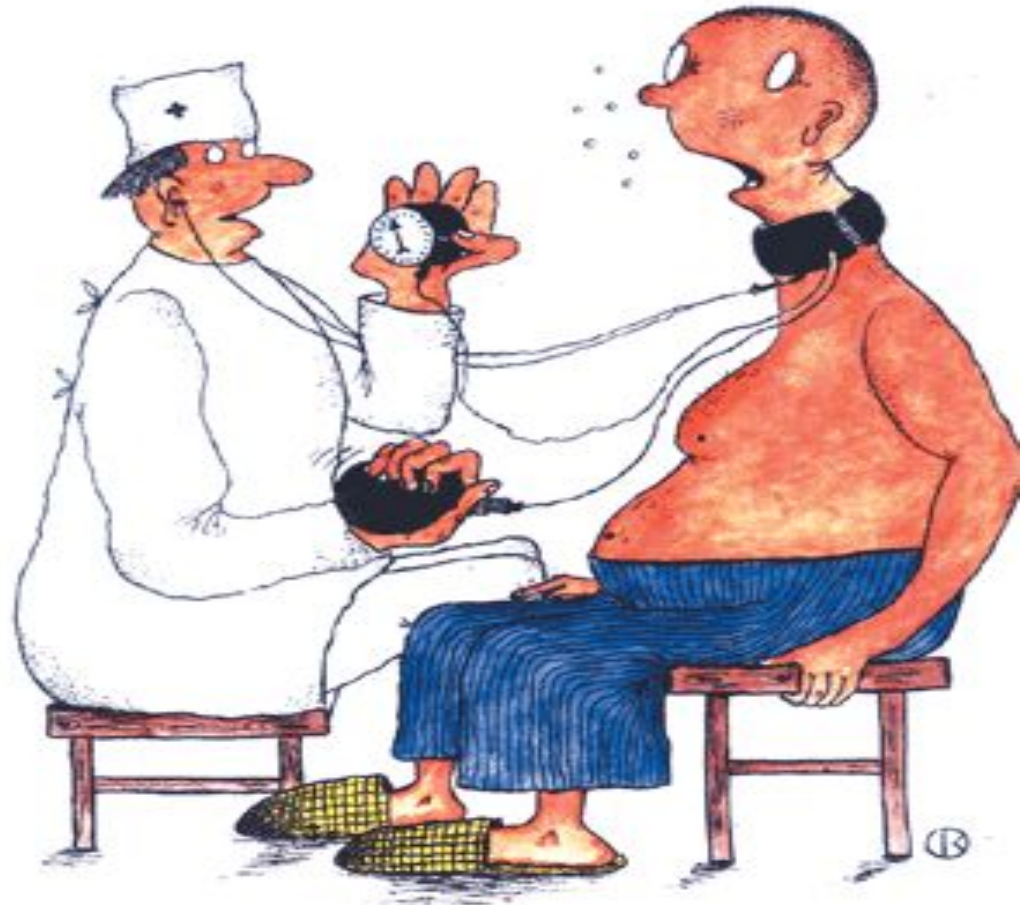
Идеальный антигипертензивный агент

- Эффективно снижает АД
- Обеспечивает 24-часовой контроль АД
при 1-кратном приеме
- Эффективен у всех пациентов с гипертензией
- Не имеет побочных эффектов
- Не вызывает нежелательных метаболических реакций
- Доступен

Высокая приверженность к лечению возможна, если лекарство:



- ✓ хорошо переносится и отсутствуют побочные эффекты
- ✓ устраняет симптомы заболевания и улучшает качество жизни
- ✓ удобно в применении (1 раз в сутки)



Стратегия лечения АГ

В клинических исследованиях показано

- **Проведение антигипертензивной терапии ассоциируется со снижением на:**
 - **35-45% частоты инсульта**
 - **20-25% инфаркта миокарда**
 - **Более 50% сердечной недостаточности**

Целевые уровни АД

- **<140/90 мм рт. ст. – для всех категорий больных**

Формула эффективного контроля артериальной гипертензии

Адекватный контроль АД
(целевые уровни)

Коррекция ФР

Органопротекция

Приверженность пациента к лечению

Снижение риска ССО и смерти

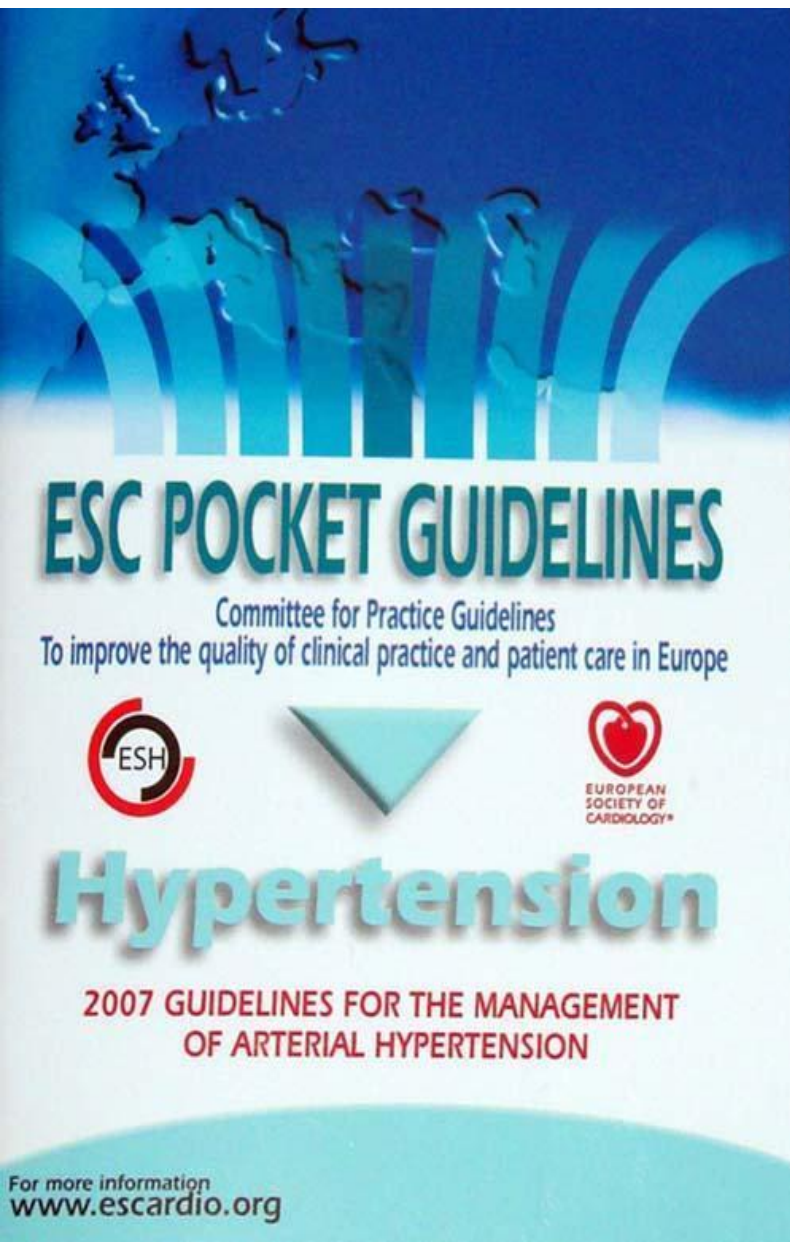


Влияние изменения стиля жизни на уровень АД

Параметр	Снижение АД
Снижение веса (на 1 кг снижения)	0,5-1 мм рт. ст.
Диета с пониженным содержанием НЖК	8-14 мм рт. ст.
↓ NaCl > 2 г	2-8 мм рт. ст.
Физическая активность	4-9 мм рт. ст.
↓ потребления алкоголя < 20 мл/сут	2-4 мм рт. ст.

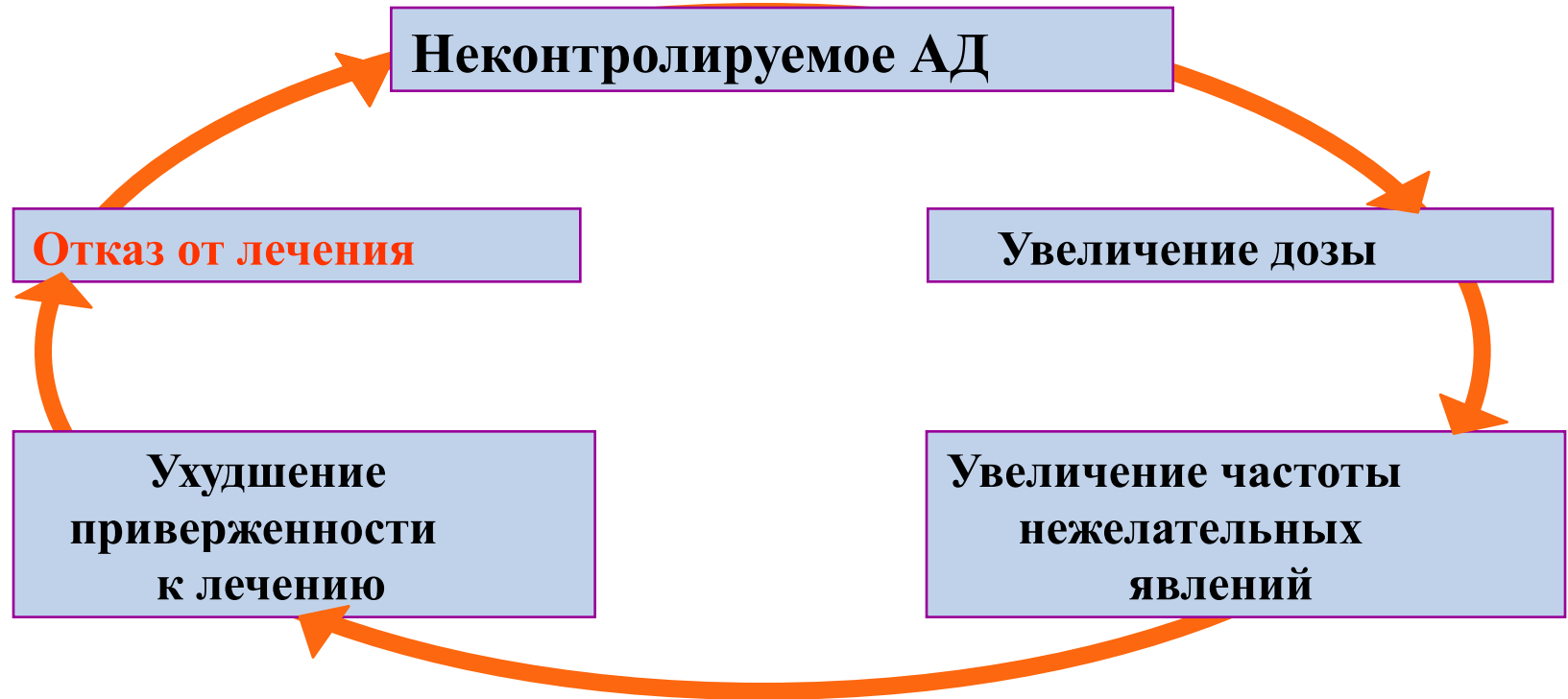
Монотерапия

**Достижение целевого АД
возможно примерно
у 50% больных
с АГ 1 степени
без сердечно-сосудистых
осложнений**



Стратегия
монотерапии требует от
врача кропотливого поиска
оптимального для
больного
антигипертензивного
препарата. Это лишает
уверенности как врача так
и больного и в конечном
итоге ведет к низкой
приверженности к
лечению

“Порочный круг” возможных последствий монотерапии



“Порочный круг” возможных последствий монотерапии

- **Антагонисты кальция** – активация симпато-адреналовой системы и задержка жидкости в организме
- **Диуретики** – истощение запасов натрия стимулирует ренин-ангиотензиновую и активирует симпато-адреналовую системы
- **Бета-адреноблокаторы** – усиление симпатического тонуса периферических сосудов (вазоконстрикция)
- **Ингибитора АПФ** – усиление секреции ренина (механизм обратной связи)

"Правило 20/10"

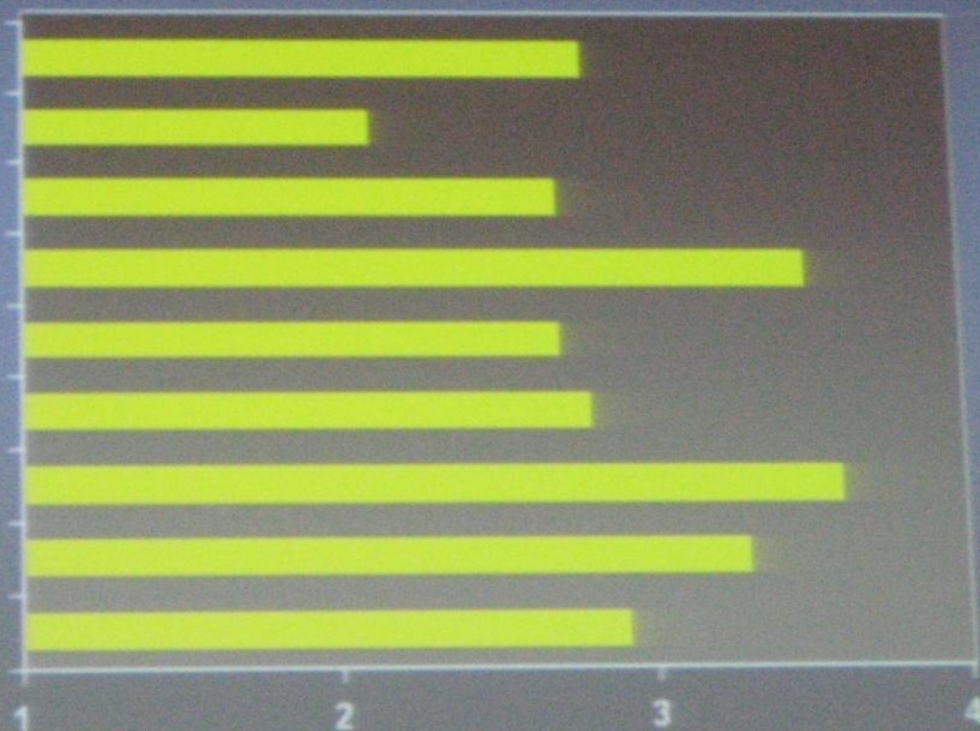
**«Если АД на 20/10 мм рт.ст. выше
целевого, терапию необходимо
начинать с 2-х препаратов, одним из
которых должен быть тиазидовый
диуретик»^{1,2}**

Количество антигипертензивных препаратов, потребовавшихся для достижения целевого уровня АД

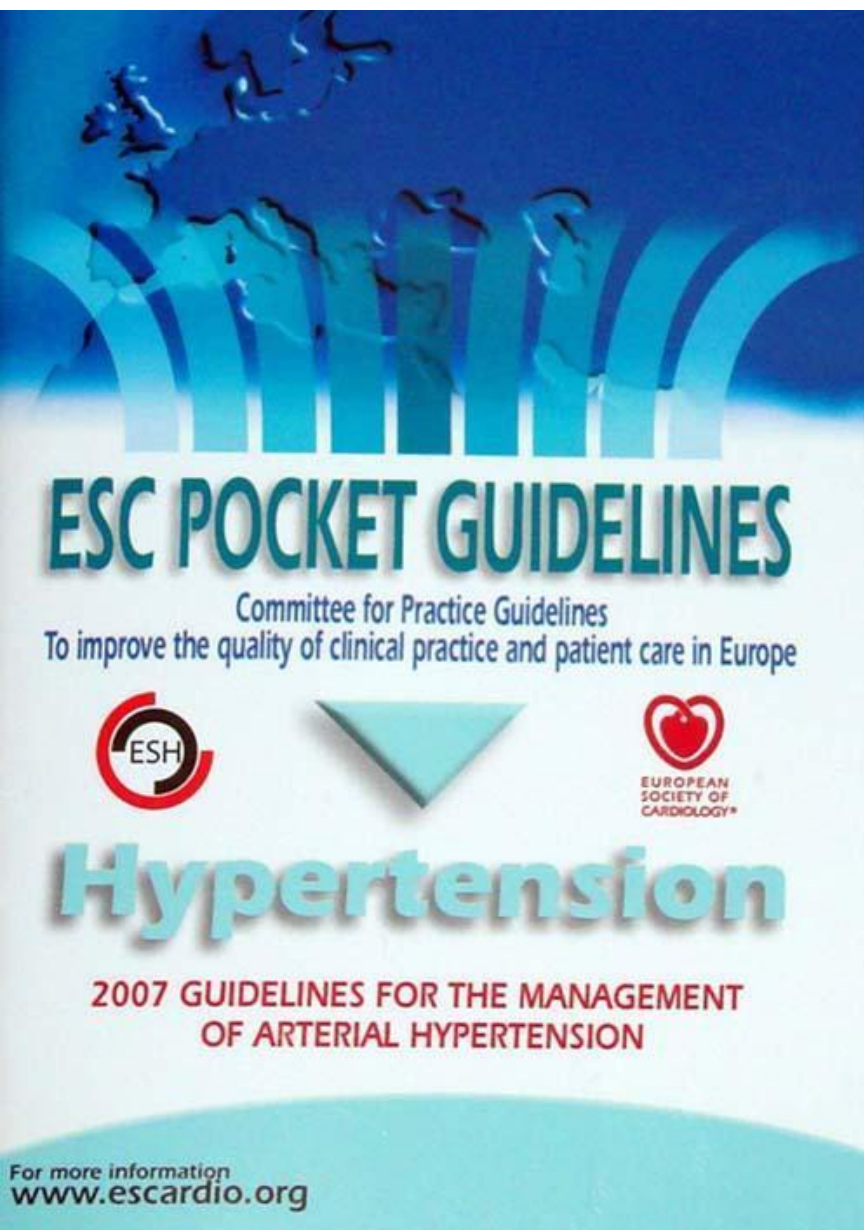
Trial/SBP achieved

INVEST (136 mmHg)
ALLHAT (138 mmHg)
IDNT (138 mmHg)
RENAAL (141 mmHg)
UKPDS (144 mmHg)
ABCD (132 mmHg)
MDRD (132 mmHg)
HOT (138 mmHg)
AASK (128 mmHg)

Number of agents

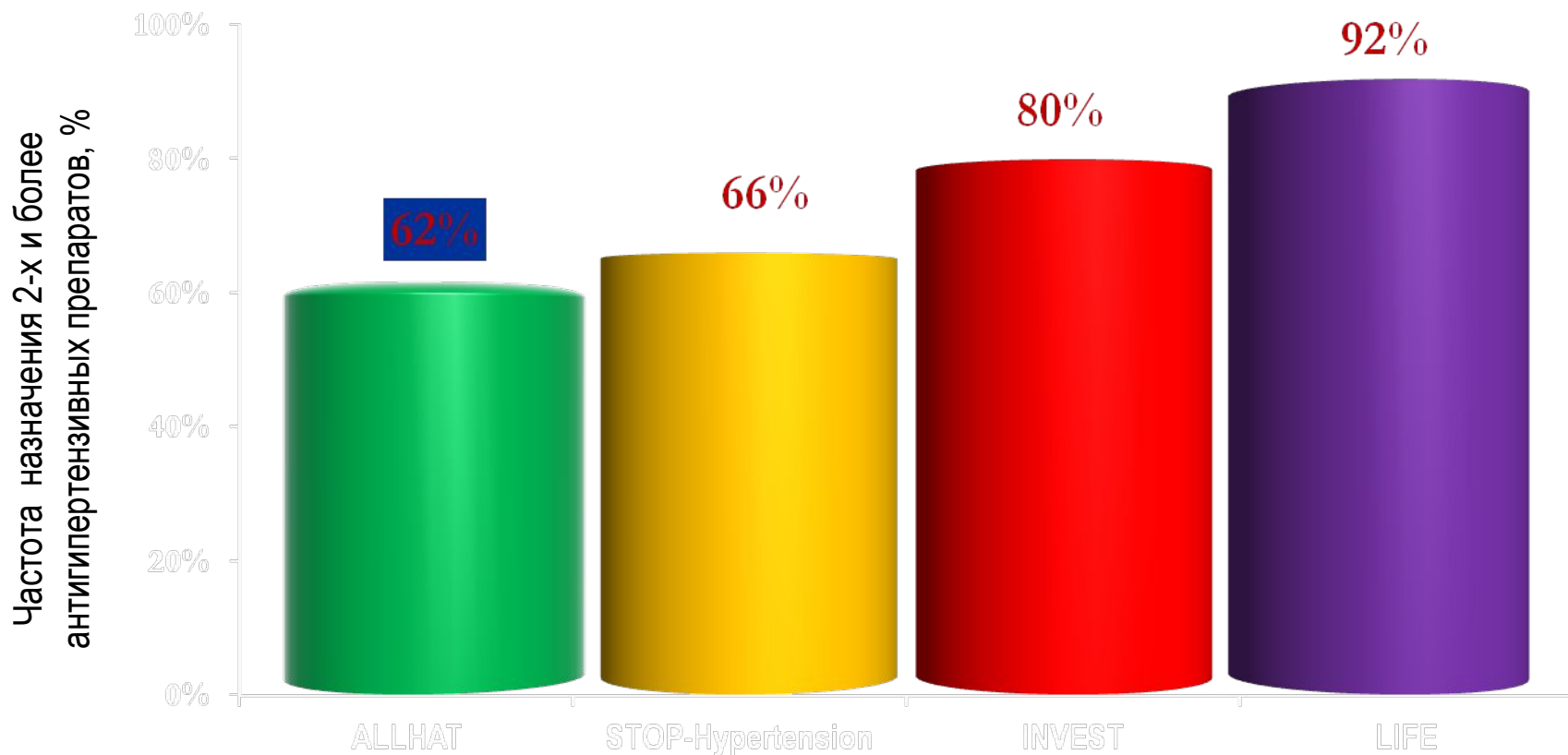


Modified from Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-661

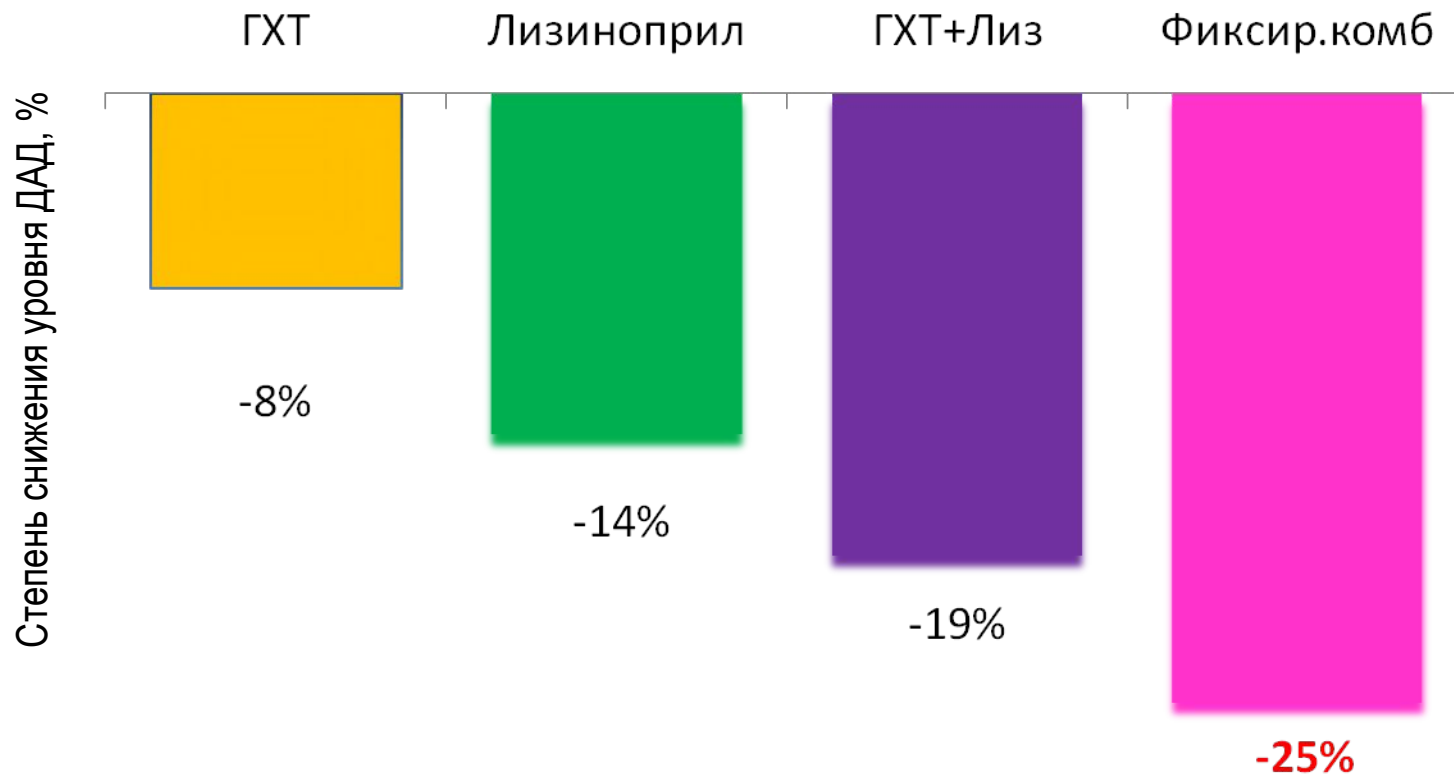


*Стартовая
комбинированная
терапия* является
залогом быстрого
достижения целевого
АД у большинства
больных и значительно
улучшает
приверженность к
терапии

Необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД



Степень снижения ДАД у пациентов с АГ I-II ст. при различных режимах назначения антигипертензивной терапии

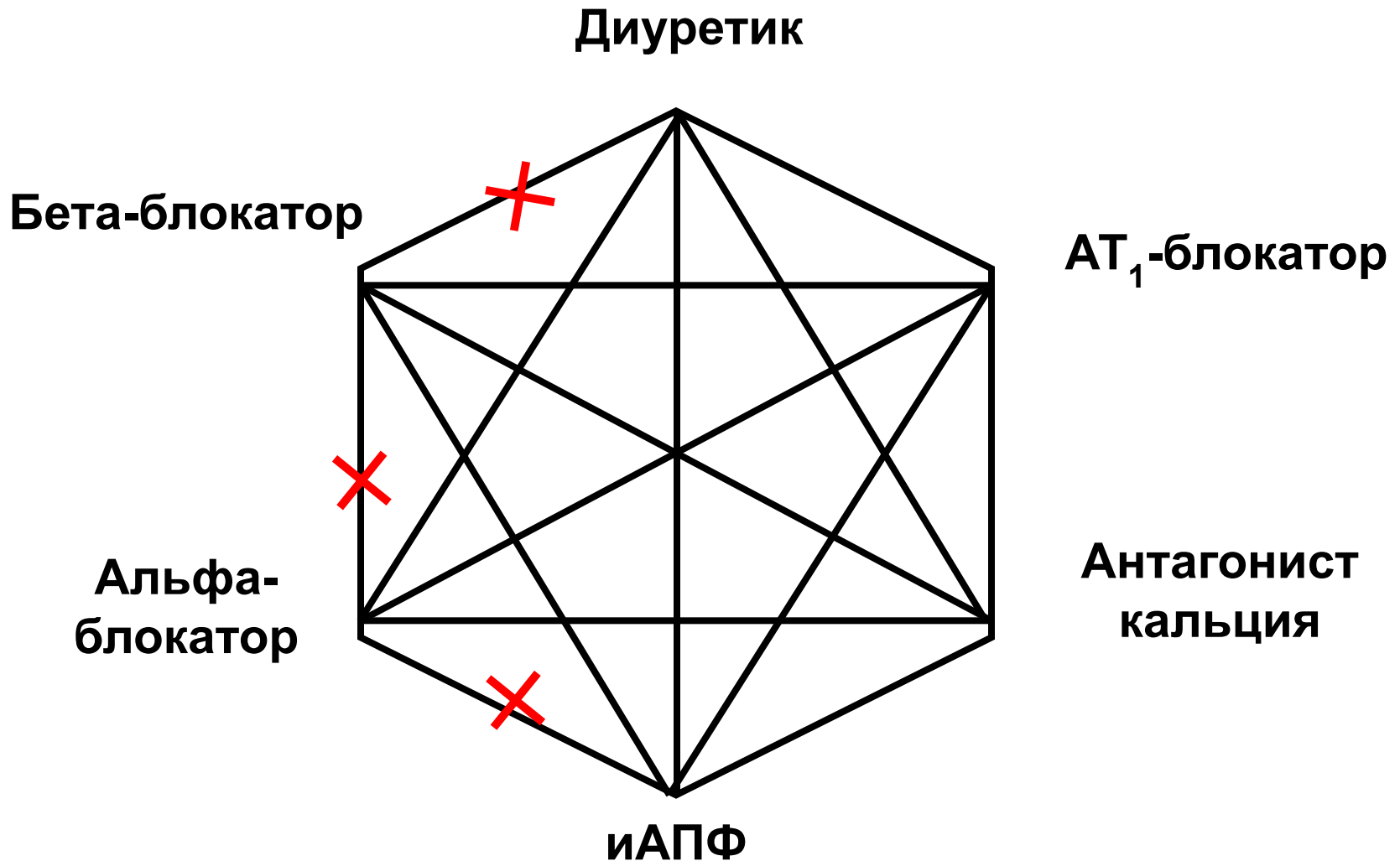




Пациентам с АД

$\geq 160/100$ мм рт.ст., имеющим
высокий и очень высокий риск ССО,
полнодозовая комбинированная
терапия может быть назначена
на старте лечения.

Рациональные комбинации



ДИУРЕТИКИ

Группы	Средняя доза мг	Частота приема в сутки
<u>Тиазидные</u>		
Гидрохлортиазид	12,5-25	1
Хлортиазид	125-500	1
Бендрофлуметазид	2,5-5	1
<u>Тиазидоподобные</u>		
Индапамид (Арифон)	2,5-5	1
Индапамид-ретард	1,5	1
Клопамид	10-60	1
Хлорталидон	12,5-50	1
<u>Калийсберегающие</u>		
Амилорид	5-10	1-2
Триамтерен	50-150	1-2
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		

Механизм гипотензивного действия диуретиков:

- **Снижение ОЦК**
- **Снижение внеклеточной жидкости**
- **Снижение АД**

- **Уменьшение содержания натрия в сосудистом русле и воды**
 - **Не назначают при подагре!**

Механизм гипотензивного действия диуретиков:

- Удаляют NA из сосудистой стенки, снижают ее регидность, отечность, чувствительность к сосудосуживающему действию катехоламинов, ангиотензина II, уменьшают сосудистый тонус
- Уменьшают содержания кальция в гладкомышечных клетках артериол
- Увеличивают синтез простагландинов в почках, повышают активность каллакреин-кининовой системы (повышают активность депрессорных систем)

Диуретики и СД

- В исследовании LIVE доказана эффективность тиазидоподобного препарата – **индапамида – ретард в дозе 1,5 мг 1 раз в день**
- Препарат метаболически нейтральный
- Не влияет на углеводный и липидный обмен
- Не ухудшает почечный кровоток
- Практически полное отсутствие побочных эффектов

Проблемы гипотензивной терапии диуретиками:

- **Гипокалиемия и гипомагниемия увеличивают риск развития аритмий**
- **Увеличение свертывания крови**
- **Нарушение толерантности к углеводам**
- **Атерогенное действие диуретиков**
- **Снижение сексуальной активности у мужчин**

Комбинации диуретиков

- **Триампур композитум** (триамтерен - 25 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг),
- **Спиронолактон 50 плюс** (спиронолактон – 50 мг и фуросемид – 20 мг),
- **Амилорид композитум, Модуретик** (амилоридгидрохлорид – 5 мг и гидрохлортиазид – 50 мг).

Двойной механизм действия гидрохлортиазида: быстрый и отсроченный

быстрый



ПОЧКИ

Повышает выделение
 Na^+ , Cl^- и объем
выделяемой мочи

Механизм
действия

отсроченный



СОСУДЫ

Снижает сократимость
артериальной стенки и
периферическое сосудистое
сопротивление

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Кардиоселективные без ВСА

Небилет (стимуляция
NO)

5

1

Бисопролол

5-10

1

Бетаксолол

20

1

Метапролол

50-200

1

Атенолол

50-100

1

Кардиоселективные с ВСА

Ацебутолол

200-1200

1-2

Талинолол

150-600

3

Целипролол

200-400

1

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Со свойствами α -блокаторов

Карведилол

25-100

1

Лабетолол

200-1200

2

Свойства в-блокаторов

- **Липофильные** (бетаксолол, карывеდიол, метопролол, пропранолол) – быстро всасываются в ЖКТ, метаболизируются в печени
- **Гидрофильные** (атенолол, надолол, соталол)- не полностью всасываются в ЖКТ, незначительно метаболизируются в печени, выводятся почками
- **Липогидрофильные** (бисопролол, целипролол, ацебутолол, пиндолол)- половина метаболизируется в печени, половина выводится почками)

Фармакокинетика БАБ

Препарат	Биодоступность, %	Период полужизни, ч
Ацебутолол	40-60	7-13
Атенолол	45-50	6-9
Бетаксолол	80-90	16-22
Бисопролол	90	10-12
Метопролол	50	3-4
Пропранолол	30	3-4
Сотолол	75-90	15
Пиндолол	90	3-4
Небиволол	98	24

Гипотензивный эффект адrenoблокаторов достигается за счет:

- **Снижения сердечного выброса**
- **Урежения ЧСС**
- **Уменьшения МО**
- **Блокирования высвобождения ренина**
- **Уменьшения секреции альдостерона ,
ангиотензина и норадреналина**
- **Снижения активности
сосудодвигательного центра у
липофильных препаратов**

Нежелательные эффекты:

- Увеличивают АВ проводимость
- Уменьшают силу сердечных сокращений
- Увеличивают тонус гладкой мускулатуры бронхов
- «Синдром отмены»
- Проатерогенное влияние неселективных препаратов
- Снижение сексуальной активности у мужчин, кроме **бисопролола, небивалола**
- Уменьшают почечный кровоток
- Увеличивают ОПСС и ухудшают периферическое кровообращение

В – адреноблокаторы и СД

- Сформировалось мнение, что в-адреноблокаторы, особенно неселективные не показаны больным с ИНСД и АГ, так как повышают ТИР, гликемию, ухудшают показатели липидного обмена
- Доказано, что в-адреноблокаторы улучшают прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Созданы в-адреноблокаторы с высокой селективностью и нейтральным действием на углеводный и липидный обмен (небиволол, бисопролол, метопролол)

Комбинации БАБ

- диуретик + β -адреноблокатор – **Тенорик** (атенолол - 50/100 мг и хлоталидон – 25 мг),
- β -адреноблокатор + АК дигидропиридинового ряда – **Логимакс** (метопролола сукцинат 50 мг и фелодипин – 5 мг),
- **Лодоз** (бисопролол - 2,5 / 5 / 10 мг и гидрохлотиазид – 6,25 мг)
- **Конкор плюс** (бисопролол – 5 / 10 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг).

Комбинации β -блокатора и Диуретика

- Вискальдикс** - Пиндолол 10 мг + Клопамид 5 мг
- Тенорик** - Атенолол 100 /50 мг + Хлорталидон 25мг
- Тенорет** - Атенолол 100/50/25 мг +
Хлорталидон 50 мг/12,5мг
- Атенол-Н** - Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг
- Лопрессор** - Метапролол 50/100 мг +ГХТЗ 25/50мг
- Индерит** - Пропранолол 40/80 мг + ГХТЗ 25 мг
- Лодоз** - Бисопролол - 2,5 / 5 / 10 мг и ГХТЗ – 6,25 мг
- Конкор плюс** - Бисопролол – 5 / 10 мг и ГХТЗ – 12,5 мг

Не рекомендованы для лечения АГ!

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

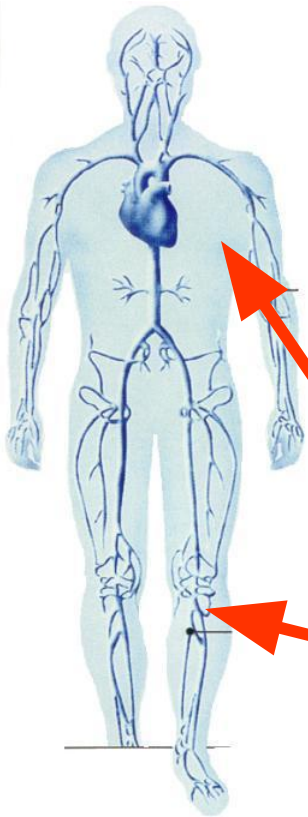
Группы	Средняя доза в мг	Частота приема сут.
<u>Дигидроперидоны</u>		
Амлодипин	5-10	1
Фелодипин	5-10	1
Исрадипин	2,5-10	1-2
Нитрендипин	20	1-2
Нифедипин ретард	20-40	1-2
<u>Фенилалкинамины</u>		
Верапамил	240	1

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

<u>Бензотиазепины</u>		
Алтиазем	120-360	1-2
Дилтиазем	120-360	1-2
пролангирован- ный		

- Не влияют на тканевую инсулинорезистентность
- Не ухудшают показатели углеводного метаболизма
- Не изменяют липидный профиль плазмы
- Обладают антиатеросклеротическим эффектом

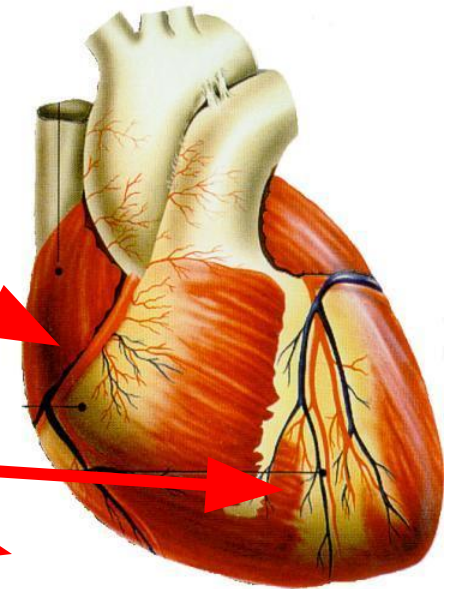
Препарат выбора при СД и АГ – АК



1. Влияние на синусовый узел.

2. Воздействие на коронарные артерии.

3. Воздействие на периферическое кровообращение.



Высокая эффективность при АГ и СД

Метаболически нейтральный (сахарный диабет, дислипидемия).

Механизмы антигипертензивного действия АК

- **Сосудорасширяющее действие наибольшее у АК дигидроперидинового ряда и наименьшее – у кардиоселективных АК.**
- **Антигипертензивное действие верапамила и дилтиазема может быть обусловлено уменьшением сердечного выброса в связи с отрицательным ино-и хронотропным эффектами кардиоселективных АК.**
- **Уменьшают ОПСС за счет инактивации потенциалзависимых Ca^{2+} каналов в гладкой мускулатуре артерий и артериол.**
- **Увеличение почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации**

АК

- Метаболизируются в печени
- Биодоступность верапамила - 10-25%, T_{1/2} 7 ч.
- Биодоступность нифедипина – 45%, T_{1/2} 2-4 ч.
- Биодоступность дилтиазема – 38%, T_{1/2} 3-4,5 ч.
- Биодоступность амлодипина 52-88%, T_{1/2} 35-50 ч.
- Биодоступность фелодипина 20% T_{1/2} 11-16 ч.

<i>МЕЖДУНАРОДНОЕ НАЗВАНИЕ</i>	<i>ВАЗОСЕЛЕКТИВНОСТЬ (СОСУДЫ/МИОКАРД)</i>
<i>ВЕРАПАМИЛ</i>	<i>0,92</i>
<i>ДИЛТИАЗЕМЛ</i>	<i>8,9</i>
<i>НИФЕДИПИН</i>	<i>20</i>
<i>АМЛОДИПИН</i>	<i>80</i>
<i>НИТРЕНДИПИН</i>	<i>80</i>
<i>ФЕЛОДИПИН</i>	<i>103</i>

Побочные эффекты АК

Связанные с вазодилатацией:

- **Головная боль**
- **Головокружение**
- **Прилив крови к лицу**
- **Сердцебиение**

Желудочно-кишечные расстройства (у пожилых):

- **Запор**
- **Понос**
- **Тошнота**

Противопоказаны при:

- 1. Выраженной систолической дисфункции левого желудочка**
- 2. Синдроме слабости синусового узла**
- 3. АВ – блокаде II-III степени**
- 4. Дигидроперидины первого поколения не рекомендуется назначать больным с прогрессирующей стенокардией, инфарктом миокарда, ИМ а анамнезе**

Комбинации АК

- **Тарка** (верапамил SR -180/240 и трандолаприл – 1/2/4 мг),
- **Лотрель** (амлодипин – 2,5/5 мг и беназеприл – 10/20 мг),
- **Лексель** (фелодипин – 5 мг и эналаприл – 5 мг)
- **Эксфорж** (амлодипин 5,10 мг и валзартан- 80,160 мг)
- **Престанс** (амлодипин 5мг + периндоприл 10мг)
- Наиболее рациональная фиксированная комбинация – **Экватор** (амлодипин – 5 мг и лизиноприл – 10 мг), выпускаемый фармацевтической компанией Гедеон Рихтер

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Группы	Средняя доза в мг	Частота приема сут.
ЭНАЛАПРИЛЫ Ренитек Берлиприл Энап плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг	10-20 10-20 10-20	1-2 1-2 1-2

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Лизиноприл	10-40	1
Фозиноприл	10-20	1
Квинаприл	10-40	1-2
Рамиприл	5-10	1-2
Престариум	2-4-8	1
Квадроприл	6-12	1
Каптоприл	50-100	2-3
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Активные лекарства: **Пролекарства:**

- Каптоприл
- Либензаприл
- Лизиноприл
- Ценонаприл

Эналаприл
Периндоприл
Фозиноприл

Ингибиторы АПФ с тканевыми эффектами

Рамиприл

Квинаприл

Периндоприл

Замедление прогрессирования атеросклероза

**У периндоприла наиболее выражена аффинность к
сосудистой стенке**

Первая фиксированная комбинация сверхнизких доз

НОЛИПРЕЛ

Периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг

ИНГИБИТОРЫ АПФ

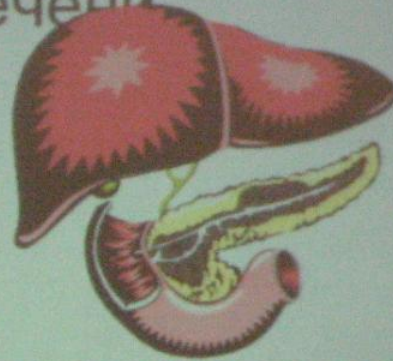
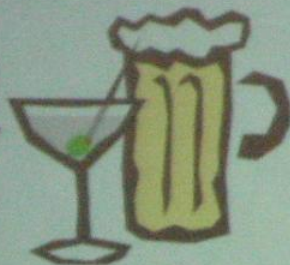
- **Класс I - липофильные – каптоприл**
- **Класс II**
- **Подкласс IIA - липофильные пролекарства с преимущественно почечной элиминацией – эналаприл, квинаприл, периндоприл, цилазоприл**
- **Подкласс IIB – препараты с двумя путями элиминации - рамиприл, моноприл**
- **Подкласс IIC с преимущественно печеночной элиминацией – трандолаприл, спираприл**

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- **Класс III – гидрофильные препараты – лизиноприл, либензаприл, церонаприл**
- **Класс IV – двойные ингибиторы металлопротеаз – алатриаприл, миксаеприл, оматрил : инактивация предсердного и других натрийуретических пептидов, брадикинина и нейрокинина А, более выгодны при АГ с низкой активностью ренина в плазме крови**

ДИРОТОН (лизиноприл)

Единственный ингибитор АПФ
длительного действия, не
метаболизирующийся в печени



Препарат первой линии для лечения
гипертонии у пациентов с
заболеваниями печени, в том числе
алкогольного генеза

ДИРОТОН (лизиноприл)



Единственный ингибитор АПФ
без «утечки» в жировую ткань

Препарат выбора для лечения
тучных пациентов

Фармакокинетика ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность, %	Период полужизни, ч
Бензеприл	17-28	21-22
Каптоприл	75-90	2-6
Квинаприл	30-50	7-13
Лизиноприл	6-60	7-13
Периндоприл	65-95	27-33
Рамиприл	55-65	23- 48
Трандолаприл	40-60	16-24
Фозиноприл	32	12-15
Эналаприл	40	2-11

Комбинированные иАПФ

- **Ко-Ренитек** (эналаприл – 10 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг),
- **Энап Н / Энап НЛ** (эналаприл – 10 мг и гидрохлортиазид – 25 / 12,5 мг),
- **Энам Н** (эналаприл -10 мг и гидрахлортиазид – 12,5 мг),
- **Нолипрел / Нолипрел форте** (периндоприл - 2 / 4 мг и индапамид – 0,625 / 1,25 мг),
- **Капозид** (каптоприл – 50 мг и гидрохлортиазид – 25 мг),
- **Презид** (лизиноприл – 10 мг и гипотиазид – 12,5 мг),
- **Деликс 5 плюс** (рамиприл – 5 мг и гидрохлортиазид – 25 мг),
- **Аккузид** (квинаприл – 10 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг),
- **Фозид 20** (фозиноприл – 20 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг).
- **КО-Диротон** (Лизиноприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг N10 и 30 и Лизиноприл 20 мг + ГХТ 12,5 мг N10 и 30)

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ К АТ I

Препараты	Средняя доза	Част. приема
Лозартан	50-100	1-2
Валсартан	80-160	1
Ирберсартан	75-150	1
плюс их сочетания с гипотиазидом 12,5 мг		
Эпросортан	600	1
Тельмисартан	80	1
Кандесартан	8	1

Комбинации блокаторов АТ1 рецепторов

- Лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Гизаар**)
- Ирберсартан 150/300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Ко-Апровель**)
- Эпросартан 600 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Теветен плюс**)
- Телмисартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Микардис плюс**)
- Кандесартан 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Атаканд плюс**)
- Кандесартан 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Блопресс**)
- Валсартан 80 мг + Гидрохлортиазид 12,5 мг (**Ко-Диован**)

Комбинации блокаторов АТ1 рецепторов

- Лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Гизаар**)
- Ирберсартан 150/300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Ко-Апровель**)
- Эпросартан 600 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Теветен плюс**)
- Телмисартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Микардис плюс**)
- Кандесартан 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Атаканд плюс**)
- Кандесартан 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Блопресс**)
- Валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Ко-Диован**)
- Лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (**Ко-Сентер**)

МЕХАНИЗМЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ

- 1. Уменьшение общего периферического сопротивления сосудов.**
- 2. Снижение давления наполнения левого желудочка.**
- 3. Минутный объем кровообращения существенно не меняется.**
- 4. Примечание: при исходно низком МОК – он повышается.**
- 5. Частота сердечных сокращение существенно не изменяется**
- 6. Усиление почечного и коронарного кровотока.**
- 7. Церебральный кровоток не изменяется.**
- 8. Нормализация диастолического наполнения левого желудочка на фоне регрессии гипертрофии.**

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

1. **Липидный профиль крови существенно не изменяется.**
2. **Снижается уровень мочевой кислоты в плазме крови при исходной гиперурикемии.**
3. **Улучшается метаболизм глюкозы (повышается чувствительность периферических тканей к действию инсулина).**
4. **При нормальной функции почек концентрация K^+ в плазме крови не изменяет**
5. **Снижается активность перекисного окисления липидов (антиоксидантное действие).**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

СУХОЙ КАШЕЛЬ
ГИПОТЕНЗИЯ ОТ ПЕРВОЙ ДОЗЫ
АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

1. **Высыпания на коже.**
2. **«Синдром обожженного языка» (жжение языка, губ, горла, носа).**
3. **Афтозный стоматит и язвы языка.**
4. **Дизгезия (потеря вкуса, металлический или сладковатый привкус)**
5. **Гематологические нарушения (нейтропения, агранулоцитоз, снижение гемоглобина и гематокрита).**
6. **Гепатотоксичность (холестаза, желтуха, увеличение трансаминаз и щелочной фосфатазы).**

Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ

- **Двусторонний стеноз почечных артерий**
- **Стеноз артерии единственной почки**
- **Индивидуальная гиперчувствительность**
- **Беременность, лактация**
- **Выраженный аортальный стеноз**

Ингибиторы АПФ и БАР в лечении СД

- Препаратами первого выбора для лечения пациентов с диабетической нефропатией являются:
 1. Ингибиторы АПФ
 2. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II
- Предупреждают прогрессирование нефропатии и уменьшают альбуминурию – замедляют развитие ХПН

Ингибиторы АПФ и БАР в лечении СД

- В исследовании LIFE доказано преимущество лосартана над ателололом
- Ирберсартана над амлодипином
- Комбинация ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов открывает новые перспективы нефропротекции у больных АГ и СД
- Ингибиторы АПФ и БАГ:
 1. Не влияют на тканевую инсулинорезистентность
 2. Не ухудшают показатели углеводного метаболизма

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА) для лечения АГ предпочтительны при:

- **Сахарном диабете**
Диабетической протеинурии / микроальбуминурии
- **Нарушении функции почек**
- **Гипертрофии левого желудочка**
- **Кашле на фоне приема ингибиторов АПФ**
- **Перенесенном ИМ**
- **Сердечной недостаточности**
- **Мерцательной аритмии**
- **Метаболическом синдроме**

Карпов Ю. А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2007:

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов усиливают позиции //

Русский медицинский журнал. 2007; т.15 №20: 1434

Антагонисты рецепторов А II (АРА)

- В патогенетической цепи действуют «ниже» ингибиторов АПФ
- Длительный эффект
- Однократный ежедневный прием
- Нет привыкания и непереносимости
- Эффективность не уступает другим классам антигипертензивных средств
- Высокая безопасность
- Удобство применения

Центрального действия

- **Моксонидин** – агонист имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга.
- Подавление симпатической активности
- СИ и ЧСС не изменяются
- Угнетают РААС
- Не задерживают жидкость в организме
- Уменьшают гипергликемию и инсулинорезистентность
- Усиливают липолиз
- Всасываемость -90%, макс. в плазме через 1 час., период полувыведения 2-3 часа, продолжительность действия – до 24 часов
- Противопоказания: сссу, а-в блокада 2-3 ст., брадикардия, тяжелые нарушения ритма сердца, ХСН 4 ФК, нестабильная стенокардия, глаукома, беременность, депрессии, болезнь паркинсона

Побочные эффекты

- Агонисты имидазолиновых рецепторов не дают побочных эффектов, характерных для агонистов λ_2 -адренорецепторов, таких как седативное действие, депрессия, сухость во рту. Иногда может быть головокружение, нарушение сна, слабость. При длительном приеме эти эффекты проходят.

ПРЯМОЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА - АЛИСКРИЕН

- При приеме внутрь алисикрена биодоступность препарата составляет 2,6%, связь с белками – 47-51%, а в неизменном продолжительность периода полувыведения препарата в плазме крови – 40 часов, позволяющая рассчитывать то, что длительность его антигипертензивного действия может превышать 24 часа. При этом не происходит кумуляции препарата в организме и равновесия концентрация алискирена в плазме крови достигается между 5 и 7 днем при приеме 1 раз в сутки. Выводится кишечником (91%) в неизменном виде. Применяется в дозе 150 мг/сут., при необходимости увеличение дозы через 2 недели до 300 мг 1 раз/сут.
- **Противопоказания:**
 - гиперчувствительность;
 - тяжелая ХПН;
 - нефротический синдром;
 - реноваскулярная гипертензия;
 - программный гемодиализ;
 - тяжелая печеночная недостаточность;
 - возраст до 18 лет;
 - беременные.

АЛИСКРИЕН

Предостережения:

- двусторонний стеноз почечных артерий;
- стеноз артерии единственной почки;
- трансплантация почки;
- сахарный диабет;
- снижение ОЦК;
- гипонатриемия;
- гиперкалиемия.

- Алискирен хорошо комбинируется с антигипертензивными препаратами других классов – БРА, иАПФ, АК, β -АБ, диуретики, причем эффекты препаратов взаимно усиливаются. У пациентов сахарным диабетом при приеме алискирена в комбинации с иАПФ повышается частота развития гиперкалиемии (5,5%).

Новые антигипертензивные препараты, проходящие испытания

- **Доноры оксида азота**
- **Антагонисты вазопрессина**
- **Ингибиторы нейтральной эндопепсидазы**
- **Антагонисты эндотелиновых рецепторов (дарусентан-селективно блокирует рецепторы ET_A)**

