

# Слайд-лекция №

## **Основные классы гипотензивных средств**

# Рекомендации экспертов ВОЗ

- В феврале 1999 г. были опубликованы рекомендации экспертов ВОЗ и международного общества гипертонии (ВОЗ-МОАГ) по лечению артериальной гипертензии (АГ). Летом 2000 г. в нашей стране состоялся первый Доклад экспертов научного общества по изучению АГ, Всероссийского научного общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Существенное внимание в этих документах уделено современной стратегии лечения АГ, которое неразрывно связано с такими понятиями, как стратификация риска и прогноз, а также уровнем АД. В связи с этим нам представляется целесообразным коротко остановиться на основных положениях рекомендаций ВОЗ-МОАГ и ДАГ-1.

# Диагностика

---

- Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливается, если повышение артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт. ст. регистрируется по крайней мере при двух повторных визитах к врачу после первоначального обследования.
- АД следует измерять трижды с интервалом в 3-5 мин. в положении пациента сидя, причем за уровень давления принимают среднее значение.

# Классификация по уровню артериального давления.

---

■ Оптимальное	< 120	< 80
■ Нормальное	< 130	< 85
■ Высоко нормальное	130-139	85-89
■ Гипертензия		
■ 1 степень	140-159	90-99
■ 2 степень	160-179	100-109
■ 3 степень	> 180	> 110
■ Изолированная систолическая	> 140	< 90

# Прогноз и стратификация риска

Факторы риска	Поражение органов-мишеней	Ассоциированные клинические состояния
<ul style="list-style-type: none"> <li>* мужчины &gt; 55 лет</li> <li>* женщины &gt; 65 лет</li> <li>* курение</li> <li>* общий холестерин &gt; 6,5 ммоль/л</li> <li>* семейный анамнез ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии (у женщин &lt; 65 лет и мужчин &lt; 55 лет)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* гипертрофия левого желудочка</li> <li>* протеинурия и/или повышение уровня креатинина 1,2-2,0 мг/дл</li> <li>* ультразвуковые или рентгенологические данные о наличии атеросклеротической бляшки (сонные, подвздошные и бедренные артерии, аорта)</li> <li>* генерализованое или общее сужение артерий сетчатки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Головной мозг</li> <li>* ишемический инсульт</li> <li>* геморрагический инсульт</li> <li>* транзиторная ишемическая атака</li> <li>Сердце</li> <li>* инфаркт миокарда</li> <li>* стенокардия</li> <li>* реваскуляризация коронарных сосудов</li> <li>* застойная сердечная недостаточность</li> <li>Почки</li> <li>* диабетическая нефропатия</li> <li>* почечная недостаточность (креатинин &gt; 2,0 мг/дл)</li> <li>Сосуды</li> <li>* расслаивающая аневризма аорты</li> <li>* поражение периферических артерий, сопровождающееся симптомами</li> <li>Гипертоническая ретинопатия</li> <li>* геморрагии или экссудаты</li> <li>* отек соска зрительного нерва</li> <li>Сахарный диабет</li> </ul>

# Цель лечения.

---

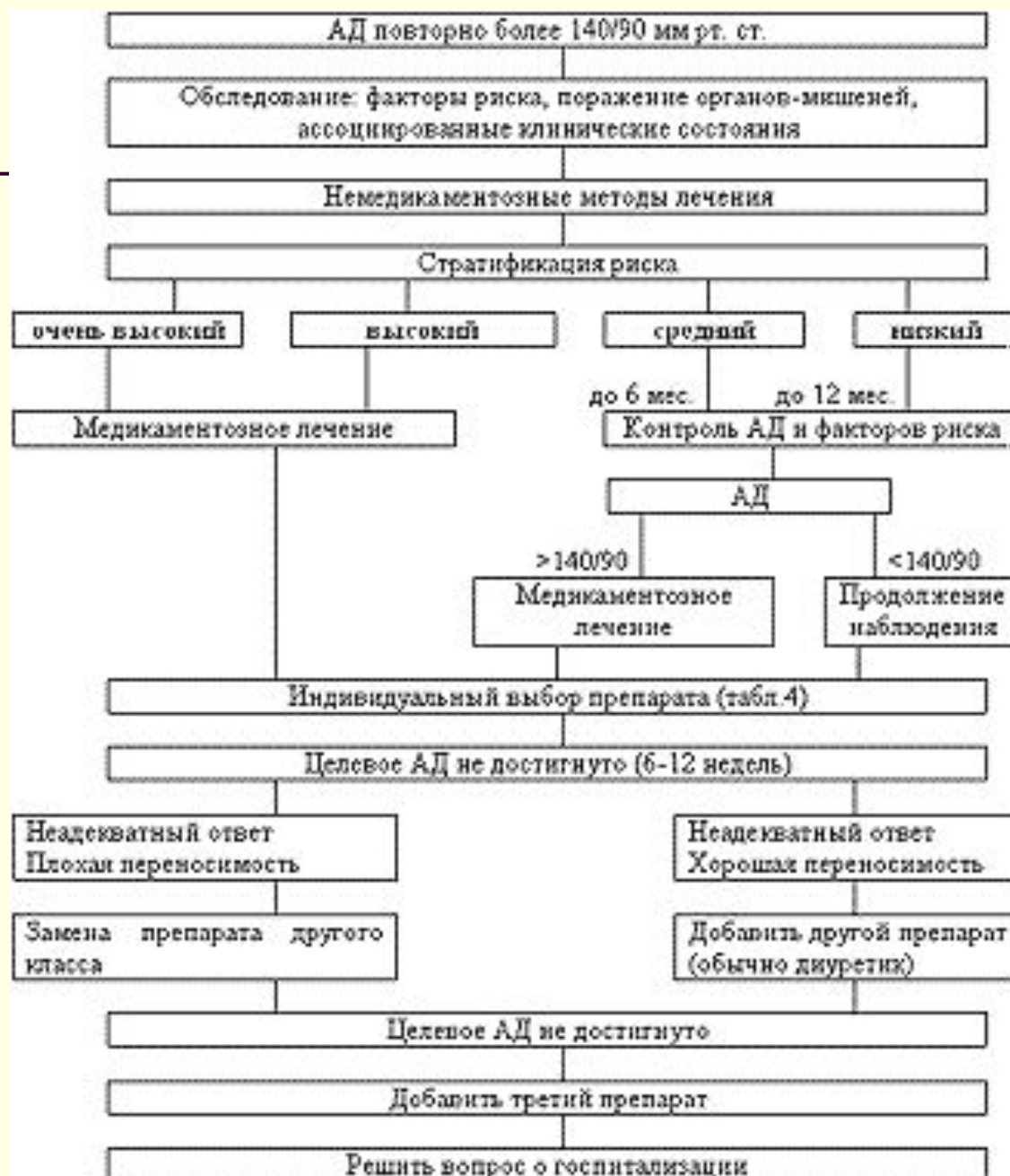
- Максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что предполагает не только коррекцию уровня артериального давления, но устранение обратимых факторов риска, а также уменьшение степени поражения органов-мишеней.

# Целевой уровень АД

---

- Следует стремиться к стабилизации АД в диапазоне оптимальных или нормальных показателей (< 140/90 мм рт. ст.). У пациентов молодого и среднего возраста, а также больных сахарным диабетом уровень АД не должен превышать 130/85 мм рт. ст.

# Тактика ведения больных АГ





# Принципы немедикаментозной терапии

- Немедикаментозные методы лечения следует рекомендовать всем больным АГ, независимо от степени АГ и применения медикаментозных средств.
- **Прекращение курения.** Один из наиболее важных изменений образа жизни с точки зрения профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ИБС.
- **Снижение избыточной массы тела.** Уменьшение массы тела сопровождается снижением АД, а также благоприятно влияет на некоторые факторы риска (сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертрофия миокарда).
- **Уменьшение употребления поваренной соли.** Результаты контролируемых исследований показали, что уменьшение потребления поваренной соли с 10 до 4,5 г/сут приводит к снижению систолического АД на 4-6 мм рт. ст. Наиболее выраженный эффект при этом наблюдается у пациентов с избыточной массой тела и пожилых людей.
- **Уменьшение потребления алкоголя.** Рекомендованная доза алкоголя в пересчете на чистый этанол составляет 20-30 г для мужчин (соответствует 50-60 мл водки, 200-250 мл сухого вина, 500-600 мл пива) и 10-20 г для женщин.
- **Комплексная коррекция диеты.** Следует увеличить количество овощей и фруктов, продуктов, богатых калием, магнием и кальцием, рыбы и морепродуктов, ограничение животных жиров.
- **Увеличение физической активности.** Рекомендуются быстрая ходьба, плавание в течение 30-45 минут 3-4 раза в неделю. Изометрические нагрузки (атлетизм)

# Принципы медикаментозной терапии.

- начало лечение с минимальных доз одного препарата;
- переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте терапии (после увеличения дозы первого препарата) или плохой переносимости. Интервал между ступенями не должен быть менее 4 недель, если только не требуется более быстрое снижение АД;
- использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме;
- использование оптимальных сочетаний препаратов (диуретик + бета-блокатор, диуретик + ингибитор АПФ, антагонист кальция (дигидропиридины) + бета-блокатор, антагонист кальция + ингибитор АПФ, альфа-блокатор + бета-блокатор);
- лечение должно быть постоянным. Курсовой прием препаратов недопустим;
- при эффективном контроле АД минимум в течение 1 года можно постепенно уменьшить дозы и количество препаратов.

# Рекомендации по выбору гипотензивных препаратов

Группа препаратов	Обязательные показания	Возможные показания	Обязательные противопоказания	Возможные противопоказания
Диуретики	Сердечная недостаточность Пожилые люди Систолическая гипертензия	Диабет	Подагра	Дислипидемия Мужчины, ведущие половую жизнь
Бета-блокаторы	Стенокардия Острый инфаркт миокарда Тахикардии	Сердечная недостаточность Беременность Диабет-	Астма и ХОЗЛ А/В-блокада II-III степени Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Дислипидемия Спортсмены и физически активные люди Поражение периферических сосудов
Ингибиторы АПФ	Сердечная недостаточность Диастолическая дисфункция левого желудочка Острый инфаркт миокарда Диабетическая нефропатия		А/В-блокада II-III степени* Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий-	

## Рекомендации по выбору гипотензивных препаратов

Группа препаратов	Обязательные показания	Возможные показания	Обязательные противопоказания	Возможные противопоказания
Антагонисты кальции	Стенокардия Пожилые люди Систолическая гипертония	Поражение периферических сосудов	A/B-блокада II-III степени*	-Застойная сердечная недостаточность*
Антагонисты ангиотензина-II	Кашель при лечении ингибиторами АПФ	Сердечная недостаточность Нарушение толерантности к глюкозе	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-блокаторы	Гипертрофия простаты	Дислипидемия		-Ортостатическая гипотония

# Основные группы гипотензивных препаратов (5)

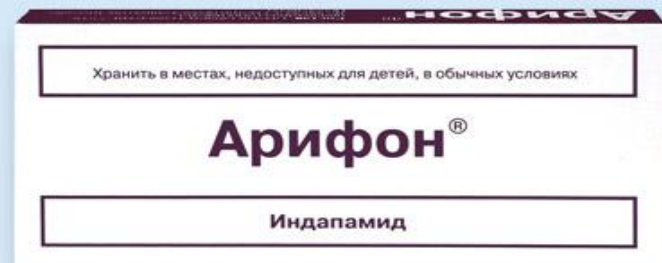
---

- Диуретики
- Бета адреноблокаторы
- Антагонисты кальция
- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы АТ1 рецепторов



- Диуретики

- гипотиазид,  
индапамид,  
индапамид-ретард,  
ксипамид,  
триамтерен

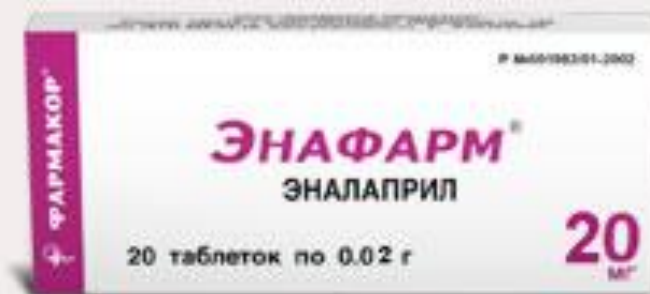




- Бета-адреноблокаторы

- атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, надолол





- Ингибиторы АПФ

- каптоприл,  
эналаприл,  
лизиноприл,  
рамиприл,  
периндоприл,  
трандолаприл,  
фозиноприл

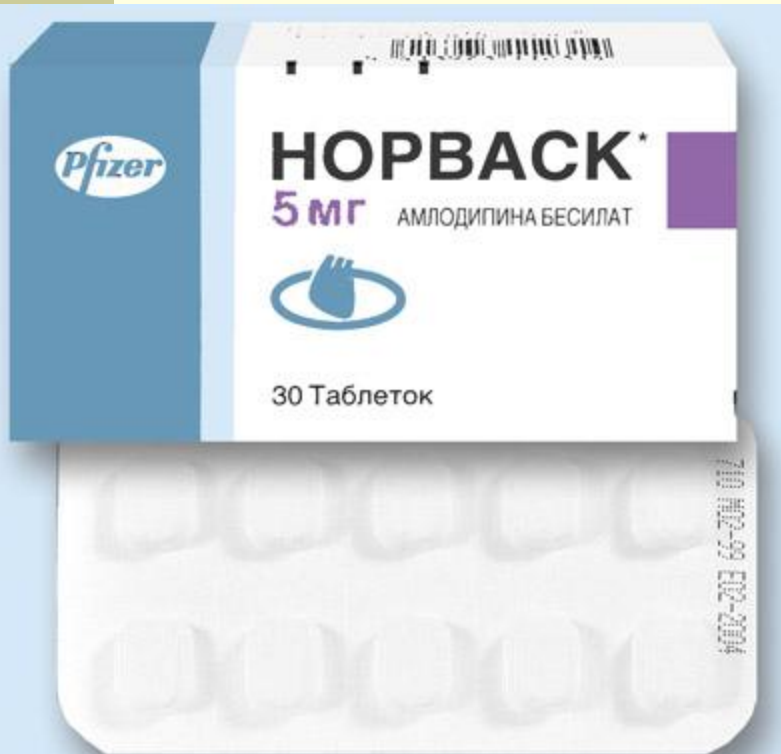






- Антагонисты кальция

- верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, лацидипин



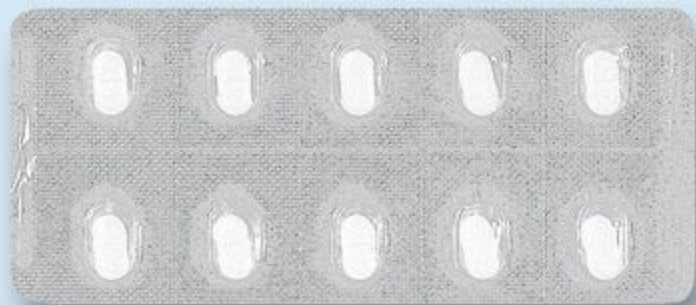
- Антагонисты ангиотензина-II

- лозартан, вальзартан, ирбесартан, кандесартан



- Другие группы препаратов

- Альфа адреноблокаторы
- Центрального действия (клофелин, резерпин и др)



# Диуретики

---

- Тиазидные диуретики используются при лечении артериальной гипертензии значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, - с конца 50-х годов. В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, - хлортиазид. В 1958 г. был создан более мощный тиазидный диуретик – гидрохлортиазид, который быстро вытеснил хлортиазид из клинической практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. – индапамид.

# Основные группы диуретиков

---

- В настоящее время существуют три основные группы мочегонных средств:
- 1) тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- 2) петлевые диуретики
- 3) калийсберегающие диуретики.

# Тиазидные диуретики:

Биодоступность (%) T1/2 (ч) Основной путь элиминации

---

- Гидрохлортиазид 60-80 10-12 (2,5) Почки
- Индапамид 90-100 15-25 Почки + печень (30%)
- Клопамид ? 4-6 Почки
- Ксипамид 70-90 5-7 (14) Почки + печень
- Метолазон 50-60 8-14 Почки + печень
- Хлорталидон 60-65 24-50 Почки + печень
- Хлортиазид 33-65 15-27 (1,5) Почки + печень

# Петлевые диуретики:

Биодоступность (%) T1/2 (ч) Основной путь элиминации

---

- Буметанид 60-90 0,3-1,5 Почки + печень
- Пиретанид 80-90 0,6-1,5 Почки + печень
- Торасемид 80-90 0,8-6,0 Почки + печень
- Фуросемид 10-90 0,3-3,4 Почки + печень (40%)
- Этакриновая кислота 30-35 12 Почки + печень

# Калийсберегающие диуретики:

Биодоступность (%) T1/2 (ч) Основной путь элиминации

---

- Амилорид 50 6-9 (18-22) Почки + печень (50%)
- Спиронолактон 60-90 14 (1,5) Печень + почки (20%)
- Триамтерен 50 3-5 Почки + печень



## Два поколения тиазидных диуретиков

- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики условно можно разделить на два поколения, учитывая особенности их почечных эффектов. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение - производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон).
- Тиазидоподобные диуретики второго поколения отличаются от таковых первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности. Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид, ксипамид и метолазон больше напоминают петлевые, чем типичные тиазидные диуретики.
- Среди тиазидных диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид, который по химической структуре представляет собой производное хлоробензамида, содержащее метилиндолиновую группу.

# Индапамид

■ Индапамид обычно описывается среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, поскольку он вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем в дозах до 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения ГБ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

■ Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что он оказывает минимальное влияние на содержание калия и мочевой кислоты. При лечении индапамидом практически изменяются плазменные концентрации глюкозы и не нарушается чувствительность периферических тканей к действию инсулина; поэтому он является наиболее безопасным диуретиком для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом.

# Индапамид

- В отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов и несколько увеличивает содержание в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (в среднем на 5,5 + 10,9%). Способность индапамида повышать плазменные уровни холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности является уникальной среди всех диуретических препаратов.
- Недавно обнаружено, что индапамид может тормозить развитие атеросклероза у кроликов, получающих корм, богатый холестерином, не оказывая при этом влияния на липидный состав крови. Антиатерогенное действие препарата объясняют его антиоксидантными свойствами и способностью стимулировать синтез простаглицина, который оказывает вазодилатирующее действие и тормозит агрегацию тромбоцитов.
- Все эти эффекты выгодно отличают индапамид от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков и дают основание считать его первым представителем третьего поколения этого подкласса диуретиков.

# Клинические эффекты тиазидных диуретиков

- В первые 4-6 нед терапии диуретиками АД снижается преимущественно за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости (на 10-15%). Сердечный выброс в это время уменьшается, так как гиповолемия ведет к уменьшению венозного возврата к сердцу. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) не изменяется или несколько повышается. Масса тела уменьшается в начале терапии диуретиками примерно на 1-1,5 кг. Плазменная активность ренина возрастает.
- При более длительной терапии АД остается пониженным, но объем внеклеточной жидкости и сердечный выброс постепенно нормализуются. ОПСС снижается до уровня ниже исходного. Масса тела приближается к исходной. Плазменная активность ренина остается повышенной в течение всего времени назначения диуретиков (С. Tarazi, 1973; М. Epstein, 1994).
- Механизмы антигипертензивного действия тиазидных диуретиков до конца не выяснены. Предполагается существование двух различных антигипертензивного механизмов действия:

## Механизмы гипотензивного действия

- 1) антигипертензивное действие, прямо или косвенно связанное с истощением запасов натрия (хлорида);
- 2) антигипертензивное действие, связанное с прямыми или косвенными сосудистыми эффектами диуретиков, независимыми от натрийуреза.
- Индапамид в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, несомненно, обладает прямым сосудорасширяющим действием. При назначении препарата в субдиуретических дозах ОПСС снижается на 10-18%. Предполагают следующие механизмы вазодилатирующего действия индапамида: 1) блокада кальциевых каналов; 2) стимуляция синтеза простагландина I<sub>2</sub> (простациклина), простагландина E<sub>2</sub>, обладающих вазодилатирующими свойствами и 3) агонизм в отношении калиевых каналов.

# Побочные эффекты

---

- Наиболее частые побочные эффекты тиазидных диуретиков метаболические (биохимические):
  - гипокалиемия,
  - Гипомагниемия
  - гиперурикемия.
- Чрезмерной потерей ионов калия и магния при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков объясняются их другие известные побочные эффекты – возникновение желудочковых аритмий и нарушение углеводного обмена

# β-адреноблокаторы

- Наряду с тиазидными диуретиками β-адреноблокаторы считаются препаратами первого ряда для длительной терапии ГБ. β-адреноблокаторы создавались как антиангинальные препараты, однако уже в начале 60-х годов стало очевидным, что они эффективны при лечении не только стенокардии напряжения, но и артериальной гипертензии. В 1964 г. опубликовано первое сообщение о применении пропранолола у больных ГБ (B.Prichard, P.Gillam, 1964). В последующие годы были созданы несколько десятков лекарственных препаратов со свойствами β-адреноблокаторов, которые отличаются от пропранолола рядом фармакодинамических и фармакокинетических особенностей.

# Классификация

---

- 1.  $\beta$ -адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:
  - а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.);
  - б)  $\beta_1$ -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).
- 2.  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:
  - а) неселективные (буциндолол, пиндолол, лабетолол и др.);
  - б)  $\beta_1$ -селективные (карведилол, небиволол, целипролол и др.).



# Механизмы вазодилатации

- Вазодилатация может быть обусловлена четырьмя основными механизмами (по отдельности и в комбинации друг с другом): 1) выраженной ВСА в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов (как, например, у пиндолола и целипролола);
- 2)  $\alpha_1$ - и (или)  $\alpha_2$ -адренорецепторов (как у карведилола и лабетолола);
- 3) высвобождением из эндотелиальных клеток оксида азота, обладающего вазодилатирующими свойствами (как у небиволола)
- 4) прямым сосудорасширяющим действием.

## Механизмы антигипертензивного действия $\beta$ -адреноблокаторов

- 1) уменьшение сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ритма сокращений сердца;
- 2) торможение секреции ренина;
- 3) перестройку барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса;
- 4) уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов;
- 5) увеличение высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.);
- 6) уменьшение ОПСС
- 7) влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга.

## Основные побочные эффекты, связанные с применением $\beta$ -адреноблокаторов

- ~~1. Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1 мин)~~
- 2. Синдром слабости синусового узла
- 3. Атриовентрикулярная блокада II-III степени
- 4. Застойная сердечная недостаточность
- 5. Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.)
- 6. Обострение бронхиальной астмы или другого обструктивного заболевания легких
- 7. Развитие гипогликемии, особенно у больных сахарным диабетом лабильного течения, при одновременном назначении  $\beta$ -адреноблокатора и инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов
- 8. Нарушение половой функции у мужчин (частота от 11 до 28% при длительном применении неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола в зависимости от дозы; реже при использовании  $\beta_1$ -селективных препаратов в среднетерапевтических дозах)
- 9. Синдром отмены (рикошетная гипертензия, обострение ИБС и т.д.)
- 10. Усиление гипертензивной реакции на отмену клонидина и других агонистов центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов, а также при феохромоцитоме
- 11. Обострение тяжелой перемежающейся хромоты (наличие болей в покое), синдрома Рейно и в единичных случаях – спонтанной (вазоспастической) стенокардии

## Обобщая результаты контролируемых исследований, можно сделать следующие выводы:

---

- 1. В настоящее время нет доказательств благоприятного влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на течение и исходы ГБ у женщин и пожилых мужчин.
- 2. У мужчин, страдающих ГБ,  $\beta_1$ -селективные блокаторы более эффективно предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы.
- 3. Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы без ВСА, по-видимому, обладают более выраженным кардиопротективным действием, чем гидрофильные препараты.

# Суточные дозы и кратность приема $\beta$ -адреноблокаторов

Международное название Средние дозы (мг/сут) Кратность приема

■ Атенолол	25-100	1-2
■ Ацебутолол	200-800	1-2
■ Бетаксолол	10-20	1
■ Бисопролол	2,5-10	1
■ Карведилол	25-75	2
■ Лабетолол	200-800	2-3
■ Метопролол*	50-200	2-3
■ Надолол	40-160	1
■ Небиволол	2,5-5	1
■ Окспренолол	60-200	2-3
■ Пиндолол	10-40	2-3
■ Пропранолол*	60-160	2-3
■ Соталол	80-160	1-2
■ Целипролол	200-500	1-2

# Антагонисты кальция

---

- Разделяют на три основные группы в зависимости от химической структуры: 1) производные фенилалкиламина (верапамил, галлопамил и др.);
- 2) производные бензотиазепина (дилтиазем, клентиазем и др.)
- 3) производные дигидропиридина (нифедифин, амлодипин, нисолдипин, нитрендипин, фелодипин и др.).

# Фармакокинетика

---

- Общим свойством антагонистов кальция является липофильность, которой объясняется их хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (90-100%) и единственный путь элиминации из организма – метаболизм в печени. В то же время антагонисты кальция значительно различаются друг от друга такими важными фармакокинетическими параметрами, как биодоступность и период полужизни в плазме

# Средние дозы и кратность приема антагонистов кальция при лечении ГБ

Препарат Средние дозы (мг/сут) Кратность приема

■ Амлодипин	5-10	1
■ Верапамил-ретард	240-480	1-2
■ Дилтиазем-ретард	180-360	2
■ Исрадипин	5-10	1
■ Исрадипин-ретард	5-10	1
■ Лацидипин	2-6	2
■ Никардипин-ретард	60-120	2
■ Нисолдипин-ретард	20-40	1-2
■ Нитрендипин	10-40	1
■ Нифедипин-ретард	30-60	1
■ Фелодипин-ретард	5-10	1



# Механизмы антигипертензивного действия антагонистов кальция

В основе антигипертензивного действия всех антагонистов кальция лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать ОПСС. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и наименее выражено у кардиоселективных антагонистов кальция. Среди дигидропиридиновых антагонистов кальция высокой вазоселективностью выделяются амлодипин, исрадипин, нитрендипин и особенно нисолдипин и фелодипин. Определенную роль в антигипертензивном действии верапамила и дилтиазема играет уменьшение сердечного выброса, обусловленное отрицательными ино- и хронотропными эффектами этих кардиоселективных антагонистов кальция.

# Побочные эффекты и противопоказания к назначению антагонистов кальция

- 1) эффекты, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, переходящая гипотония) и более характерные для короткодействующих производных дигидропиридина;
- 2) отрицательные ино-, хроно- и дромотропные эффекты, присущие верапамилу и в меньшей степени дилтиазему, из-за которых применение антагонистов кальция противопоказано при выраженной систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 30%), синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде II-III ст.;
- 3) желудочно-кишечные расстройства (запор, диарея, тошнота, рвота и др.), чаще всего встречающиеся у пожилых больных при лечении верапамилом;
- 4) метаболические эффекты (например, ухудшение углеводного обмена при лечении нифедипином)
- 5) эффекты, связанные с фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием антагонистов кальция с другими лекарственными препаратами (например, дигоксином, циметидином, теофиллином, рифампицином,  $\beta$ -адреноблокаторами, вазодилататорами и др.).

# Лацидипин

■ Лацидипин (лаципил) является производным дигидропиридина, которое отличается особыми физико-химическими свойствами и в частности очень высокой липофильностью. Лацидипин особенным образом взаимодействует с дигидропиридиновыми рецепторами, которые связаны с медленными кальциевыми каналами в мембране гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Благодаря своей высокой липофильности лацидипин в значительных количествах накапливается в глубоких богатых липидами слоях клеточной мембраны и, медленно высвобождаясь из внутримембранных депо, на протяжении длительного времени взаимодействует с дигидропиридиновыми рецепторами. Поэтому лацидипин тормозит функцию медленных кальциевых каналов в течение более 24 ч, несмотря на то, что период его полужизни в плазме крови составляет всего около 8 ч.

■ Лацидипин отличается высокой вазоселективностью. Он в 70-80 раз более избирателен в отношении гладкой мускулатуры артерий, чем гладкой мускулатуры толстой кишки и мочевого пузыря. Кардиодепрессивное действие лацидипина менее выражено, чем у амлодипина, верапамила, дилтиазема и нитрендипина.

■ Лацидипин обладает выраженным и длительным антигипертензивным действием. В дозе 26 мг/сут лацидипин при однократном приеме вызывает снижение АД в среднем на 17-21/12-14 мм рт. ст. При монотерапии хороший клинический эффект наблюдается у 59-85% больных с мягкой и умеренной формами ГБ независимо от их возраста, пола или расы.

■ Антигипертензивный эффект лацидипина проявляется после нескольких дней терапии и постепенно нарастает. Для полного проявления антигипертензивного действия препарата требуется не менее 3-4 недель.

Считается, что антагонисты кальция длительного действия

особенно показаны в следующих ситуациях:

- 1. При изолированной систолической гипертензии у пожилых больных – в тех случаях, когда тиазидные и тиазидоподобные диуретики противопоказаны, неэффективны или вызывают серьезные побочные эффекты; рекомендуется в первую очередь использовать дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия.
- 2. После перенесенного инфаркта миокарда – в тех случаях, когда б-адреноблокаторы противопоказаны, неэффективны (как антигипертензивные препараты) или вызывают побочные эффекты; рекомендуется использовать верапамил или дилтиазем.
- 3. У больных с сопутствующей стенокардией – в тех случаях, когда б-адреноблокаторы противопоказаны или неэффективны, можно использовать любые антагонисты кальция.
- 4. У больных с диабетической нефропатией – в тех случаях, когда ингибиторы АПФ противопоказаны или неэффективны (как антигипертензивные препараты), следует использовать верапамил или дилтиазем.

# Классификация ингибиторов АПФ

---

- 1) препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл, метиоприл и др.);
- 2) препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл; периндоприл, рамиприлрил и др.);
- 3) препараты, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл и церонаприл)
- 4) препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

По продолжительности антигипертензивного эффекта ингибиторы АПФ можно разделить на три группы:

---

- 1. Препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2 или 3 раза в сутки (например, каптоприл и метиоприл).
- 2. Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (зофеноприл и эналаприл).
- 3. Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль за уровнем АД при приеме 1 раз в сутки (квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл и др.).

# Механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ

- Механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ
- В основе антигипертензивного действия ингибиторов АПФ лежит их способность подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и таким образом одновременно влиять на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и в конечном счете ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины сами по себе или через высвобождение простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub> оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие.

# Продолжение

- Кроме того, ингибиторы АПФ, уменьшая превращение ангиотензина I в ангиотензин II, приводят к повышению содержания ангиотензина I в крови и тканях. Накопление же ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин-(1-7), обладающий вазодилатирующим и натрийуретическим действием.
- При лечении ингибиторами АПФ также уменьшается образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких, как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. С другой стороны, при терапии ингибиторами АПФ восстанавливается нарушенная функция эндотелия, т. е. его способность высвобождать оксид азота (эндотелиальный фактор расслабления).
- Таким образом, антигипертензивное действие ингибиторов АПФ связано как с уменьшением образования вазоконстрикторных веществ (ангиотензина II, а также норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1), так и с увеличением образования или уменьшением распада вазодилатирующих веществ (брадикинина, ангиотензина-(1-7), оксид азота, простагландины E2 и I2).



---

Побочные эффекты, связанные с применением ингибиторов АПФ, условно можно разделить на специфические и неспецифические

# Специфические побочные эффекты

- Риск развития тяжелой гипотонии после приема первой дозы ингибитора АПФ повышен также у больных с тяжелой или осложненной артериальной гипертензией, например, при злокачественной и реноваскулярной гипертензии.
- У больных с неосложненной ГБ, которые не получают диуретиков и других антигипертензивных препаратов, гипотония после приема первой дозы ингибитора АПФ развивается редко, а если развивается, то бывает невыраженной и бессимптомной.
- Нарушение функции почек при лечении ингибиторами АПФ чаще встречается у больных с явной или скрытой патологией почек, включая двусторонние поражения почечных артерий. Значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть первым проявлением почечной патологии у больных ГБ. Риск развития дисфункции почек повышен также у больных с гиповолемией и гипонатриемией (например, после длительной терапии диуретиками), а также у тех, кто получает диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин в первую очередь).
- Значительная гиперкалиемия ( $> 5,5$  мэкв/л) нечасто встречается при лечении ингибиторами АПФ у больных с нормальной функцией почек (0%-6%). Но у больных с почечной недостаточностью частота гиперкалиемии, по данным литературы, колеблется от 5 до 50%.

## Специфические побочные эффекты (продолжение)

Наряду с почечной недостаточностью факторами риска развития гиперкалиемии у больных, получающих ингибиторы АПФ, считаются одновременное применение солей калия, калийсберегающих диуретиков (амилорида, спиронолактона, триамтерена) и нестероидных противовоспалительных средств (индометацина, диклофенака, сулиндака). Гипоренинемический альдостеронизм, который встречается у больных сахарным диабетом и интерстициальным нефритом, также предрасполагает к развитию гиперкалиемии при лечении ингибиторами АПФ.

С другой стороны, совместное применение петлевых и тиазидных диуретиков значительно снижает риск развития гиперкалиемии во время лечения ингибиторами АПФ.

Сухой кашель, по данным литературы, встречается при лечении ингибиторами АПФ с частотой от 1 до 48%. Частота кашля при лечении ингибиторами АПФ в значительной мере зависит от пола и расы больных. Например, у женщин кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, наблюдается значительно чаще, чем у мужчин (соотношение примерно 7:3). У некурящих частота кашля примерно вдвое выше, чем у курильщиков. По некоторым наблюдениям, периндоприл и фозиноприл реже вызывают развитие сухого кашля, чем каптоприл, лизиноприл и эналаприл.

Ангioneвротический отек (отек Квинке) также является характерным побочным эффектом ингибиторов АПФ. Встречается он гораздо реже, чем сухой кашель, - в 0,1-0,5% случаев, однако ангионевротический отек в отличие от кашля может представлять непосредственную угрозу жизни больных.

## Неспецифические побочные эффекты

---

- К неспецифическим побочным эффектам ингибиторов АПФ относят нарушения вкусовых ощущений, лейкопению (нейропению), кожные высыпания, диспептические расстройства, а также единичные случаи повреждения почек и печени и развития анемии.

# Противопоказания

---

- Список противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ непрерывно уточняется и пополняется по мере накопления опыта. Не рекомендуется использовать ингибиторы АПФ в качестве антигипертензивных препаратов при двусторонних стенозах почечных артерий, стенозе артерии единственной функционирующей почки, тяжелой почечной недостаточности (уровень сывороточного креатинина выше 300 мкмоль/л или 3,5 мг/дл), выраженной гиперкалиемии (выше 5,5 ммоль/л), во время беременности и в детском возрасте, а также при индивидуальной гиперчувствительности к этой группе лекарственных препаратов (сухой кашель или ангионевротический отек в анамнезе).

# Предупреждения

---

- С большой осторожностью ингибиторы АПФ следует применять у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (из-за частого сочетания атеросклеротических поражений периферических и почечных артерий), распространенным атеросклерозом с поражением коронарных и сонных артерий, умеренной почечной недостаточностью, умеренной гиперкалиемией (от 5 до 5,5 мэкв/л), хроническим активным гепатитом или циррозом печени, а также у женщин детородного возраста (учитывая возможное неблагоприятное влияние препаратов на внутриутробное развитие плода).

# Эналаприл

- Среди ингибиторов АПФ длительного действия у больных с артериальной гипертензией наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность эналаприла. Эналаприл относится к ингибиторам АПФ второго поколения, поскольку он обладает более выраженным и продолжительным антигипертензивным действием, чем ингибитор АПФ первого поколения каптоприл. Антигипертензивное действие эналаприла примерно в пять раз сильнее, чем действие каптоприла, что позволяет использовать при лечении гораздо меньшие дозы препарата, - обычно 10-20 мг/сут. Длительность антигипертензивного эффекта эналаприла колеблется от 12 до 24 ч. Поэтому в зависимости от реакции АД препарат назначают 1 или 2 раза в день. По наблюдениям Р. Meredith и соавт. (1990), эналаприл в дозе 10 мг 2 раза в день лучше контролирует АД в течение суток, чем в дозе 20 мг 1 раз в день.
- По данным многочисленных исследований, эналаприл снижает систолическое и диастолическое АД на 15-25% или в среднем на 10-20/5-15 мм рт.ст. в зависимости от дозы препарата и активности ренина плазмы крови. При монотерапии эналаприл обеспечивает хороший антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст.) у 50-75% больных с артериальной гипертензией в зависимости от ее тяжести. Добавление тиазидного диуретика значительно усиливает антигипертензивный эффект эналаприла, как, впрочем, и других ингибиторов АПФ.

# Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов обладают рядом важных преимуществ перед ингибиторами АПФ, которые делают перспективным их применение при лечении ГБ.

Во-первых, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов более эффективно, чем ингибиторы АПФ, подавляют сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы. Ведь в то время как ингибиторы АПФ воздействуют лишь на один из путей образования основного эффекторного пептида ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензина II, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов действуют как антагонисты ангиотензина II вне зависимости от того, каким образом ангиотензин II образовался. Следовательно, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов обеспечивают более полную и более селективную блокаду ренин-ангиотензиновой системы.

Во-вторых, действие блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов более специфично, чем действие ингибиторов АПФ. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ингибиторов АПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. Большой селективностью и специфичностью блокады ренин-ангиотензиновой системы объясняют лучшую переносимость блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов по сравнению с ингибиторами АПФ.



# Механизмы антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

- В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов лежат несколько механизмов – один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных).
- Прямой механизм антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связан с ослаблением эффектов ангиотензина II (и ангиотензина III), которые опосредуются АТ1-ангиотензиновыми рецепторами. Блокируя АТ1-рецепторы, АТ1-ангиотензиновые блокаторы уменьшают вызываемую ангиотензином II (и ангиотензином III) артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина. При длительном применении блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также мезангиальных клеток и фибробластов.

## Косвенные механизмы антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

Косвенные механизмы антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связаны с реактивной гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы в условиях блокады АТ1-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензина-(1-7), а также ангиотензина III и ангиотензина IV. Все эти эффекторные пептиды ренин-ангиотензиновой системы в условиях блокады АТ1-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ2-, АТ3-, АТ4- и АТх-рецепторов. При ГБ полезны по меньшей мере такие эффекты ангиотензина II, ангиотензина III и ангиотензина-(1-7), как артериальная вазодилатация и натрийуретическое действие, которые опосредуются АТ2- и АТх-ангиотензиновыми рецепторами.

Клиническое значение дополнительной стимуляции АТ3- и АТ4-рецепторов в условиях блокады АТ1-ангиотензиновых рецепторов у больных ГБ остается неясным.

Таким образом, прямой механизм антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связан с блокадой АТ1-рецепторов, а косвенные механизмы – со стимуляцией АТ2-рецепторов и АТх-рецепторов.

# Побочные эффекты и противопоказания к назначению блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов выделяются среди современных антигипертензивных препаратов превосходной переносимостью. Опыт применения лозартана, валзартана, ирбезартана и кандезартана у десятков тысяч больных ГБ свидетельствует, что частота побочных эффектов при лечении блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов такая же, как при использовании плацебо. Головная боль, головокружение и слабость – самые частые побочные явления у больных, получающих АТ1-ангиотензиновые блокаторы (частота более 1%).

В отличие от ингибиторов АПФ АТ1-ангиотензиновые блокаторы не вызывают развития ангионевротического отека. Частота сухого кашля при лечении блокаторами АТ1-ангиотензиновыми рецепторами значительно ниже, чем при лечении ингибиторами АПФ, и примерно такая же, как при использовании плацебо. В одном плацебо-контролируемом исследовании у 88 больных с сухим кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, в анамнезе частота рецидива кашля составила 60% при возобновлении приема ингибитора АПФ, 16% при назначении тельмизартана и 10% при приеме плацебо. Различия в частоте кашля между ингибитором АПФ и тельмизартаном были статистически достоверными ( $p=0,0001$ ), тогда как различия между тельмизартаном и плацебо были несущественными. Сходные результаты были получены при сравнении эпрозартана, эналаприла и плацебо у больных с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ в анамнезе. Частота кашля составляла 2,2% среди леченных эпрозартаном, 20,5% среди леченных эналаприлом и 4,4% среди получавших плацебо. Это указывает на то, что у больных с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, эпрозартан снижает его риск на 88% по сравнению с эналаприлом ( $p=0,008$ ).

# Противопоказания

---

- Противопоказаний к назначению блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов всего три – индивидуальная гиперчувствительность к препарату, II и III триместры беременности, а также грудное вскармливание.

# Блокаторы $\alpha_1$ -адренергических рецепторов

Блокаторы  $\alpha$ -адренергических рецепторов представляют собой довольно большую и неоднородную группу лекарственных препаратов, которые с начала 60-х годов используются для лечения различных форм артериальной гипертензии. Интерес к  $\alpha$ -адреноблокаторам заметно ослабел в 70-е годы, когда для лечения ГБ стали широко использоваться тиазидные диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. В начале 90-х годов интерес к  $\alpha$ -адреноблокаторам вновь повысился, поскольку было показано, что селективные блокаторы  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов длительного действия (в первую очередь доксазозин) вполне сравнимы по антигипертензивной эффективности, переносимости и безопасности с другими антигипертензивными препаратами. Более того, оказалось, что  $\alpha_1$ -адреноблокаторы обладают рядом ценных дополнительных свойств, благодаря которым они могут быть особенно полезными при лечении артериальной гипертензии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, атерогенной дислипидемией, сахарным диабетом и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

# Классификация блокаторов $\alpha$ -адренорецепторов

---

- Блокаторы  $\alpha$ -адренергических рецепторов разделяют на две основные группы:
- 1) неселективные (фентоламин, феноксифензамин) ослабляют эффекты катехоламинов как на  $\alpha_1$ -, так и на  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы
- 2)  $\alpha_1$ -селективные. (празозин, доксазозин и др.) избирательно тормозят эффекты катехоламинов на  $\alpha_1$ -адренорецепторы сосудов и других органов и тканей

## Другие группы с альфа блокаторными свойствами

Кроме того, а-адреноблокирующими свойствами обладают некоторые антигипертензивные препараты, которые формально не относятся к группе а-адреноблокаторов. Так, а1-адреноблокирующее действие обнаружено у двух б-адреноблокаторов (карведилола и лабетолола), селективного блокатора S2-серотониновых рецепторов кетансерина и агониста центральных S1A-серотониновых рецепторов урапидила.

Как известно, по локализации а-адренергические рецепторы разделяются на постсинаптические (а1 и а2), пресинаптические (а2), а также экстрасинаптические (а2). При лечении ГБ клиническое значение имеет блокада постсинаптических а1-адренорецепторов, которые опосредуют вазоконстрикторное действие норадреналина (норэпинефрина), высвобождаемого из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон. Пресинаптические а2-адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому при блокаде а2-адренергических рецепторов увеличивается высвобождение норадреналина, что нежелательно при ГБ. Ведь в условиях а2-адреноблокады высвобождаемый норадреналин может стимулировать б-адренергические рецепторы сердца, которые опосредуют положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов.

## Фармакологические эффекты $\alpha_1$ -адреноблокаторов

В основе антигипертензивного действия селективных блокаторов  $\alpha_1$ -адренорецепторов лежит их способность тормозить стимулирующие эффекты норадреналина, высвобождающегося из окончаний симпатических нервов, на артерии и вены.  $\alpha_1$ -адреноблокаторы снижают АД, ослабляя артериальную и венозную вазоконстрикцию, характерную для больных ГБ.

Важное клиническое значение имеют внесосудистые эффекты  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. Установлено, например, что селективные блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов могут улучшать липидный состав крови. В частности, они значительно снижают содержание в крови общего холестерина за счет его атерогенной фракции – холестерина липопротеидов низкой плотности и одновременно повышают уровни антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Содержание триглицеридов также снижается при лечении  $\alpha_1$ -адреноблокаторами. Влияние празозина и других  $\alpha_1$ -адреноблокаторов на липидный состав крови особенно выражено у больных с атерогенными дислипидемиями (B. Nash, 1990; J. Reid, 1993).

$\alpha_1$ -адреноблокаторы значительно повышают чувствительность тканей к действию инсулина. Доксазозин, например, вызывает небольшое, но статистически достоверное снижение базальных уровней глюкозы (в среднем на 7 мг/дл, или 5%) и инсулина (на 14 ммоль/л, или 17%) у больных ГБ.



## Доброкачественная гиперплазия простаты

- Преобладание  $\alpha_1$ -адренорецепторов в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря послужили основанием для использования празозина, а затем и других  $\alpha_1$ -адреноблокаторов у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В ряде исследований показано, что  $\alpha_1$ -адреноблокаторы значительно улучшают клинические симптомы и признаки у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В частности, они увеличивают максимальную и среднюю скорость мочеиспускания.
- Учитывая эти полезные фармакологические свойства  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, в настоящее время они считаются наиболее показанными для лечения артериальной гипертензии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, атерогенными дислипидемиями, сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у злостных курильщиков.
- Другое показание к назначению  $\alpha_1$ -адреноблокаторов – лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы вне зависимости от уровня системного АД. Наблюдения показывают, что у больных с исходно нормальным АД  $\alpha_1$ -адреноблокаторы улучшают мочеиспускание, не оказывая при этом существенного гипотензивного действия (снижение АД в среднем всего на 6/4 мм рт. ст. По этой причине  $\alpha_1$ -адреноблокаторы могут использоваться для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных как с повышенным, так и с нормальным АД.

# Препараты центрального действия

---

- антигипертензивные препараты центрального действия можно разделить на две основные группы: 1) агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -метилдопа, клонидин, гуанабенз, гуанфацин и др.) и 2) агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин и др.).

# Место среди гипотензивных

---

- Учитывая высокую антигипертензивную эффективность моксонидина и рилменидина, их хорошую переносимость и благоприятное влияние на метаболизм глюкозы, агонисты I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов можно считать препаратами первого ряда для длительного лечения ГБ у больных ожирением и сахарным диабетом II типа.

# Индекс лекарственных препаратов

---

- Антагонисты кальция
- Лацидипин: ЛАЦИПИЛ(Глаксо Вэллком)
- Бета-блокаторы
- Бисопролол: КОНКОР(Мерк КГаА)
- Ингибиторы АПФ
- Периндоприл: ПРЕСТАРИУМ(Сервье)
- Фозиноприл: МОНОПРИЛ (Бристол-Майерс Сквибб)
- Цилазаприл: ПРИЛАЗИД (АйСиЭн)
- Эналаприл: РЕНИТЕК (Мерк Шарп и Доум Идеа), ЭДНИТ (Гедеон Рихтер), ЭНАП (КРКА), ЭНАЛАПРИЛ-АКРИ(Акрихин)
- Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов
- Лозартан: КОЗААР (Мерк Шарп и Доум Идеа)