



Лекарственная терапия АГ



Основные классы антигипертензивных препаратов (АГП)

«Старые»:

1. Диуретики (Д)
2. β -адреноблокаторы (БАБ)

«Новые»

3. Ингибиторы АПФ (ИАПФ)
4. Блокаторы кальциевых каналов (БКК)
5. Блокаторы AT_1 -рецепторов (БАР)
6. α -адреноблокаторы
7. Агонисты I₂-имидазоловых рецепторов

Классификация диуретиков

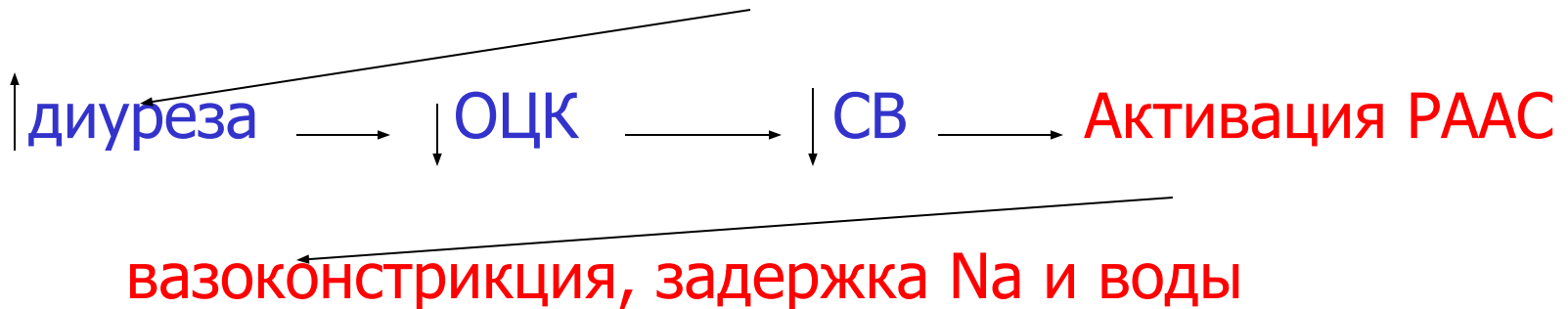
1. Ингибиторы карбоангидразы: *диакарб*
2. Тиазидные* и тиазидоподобные*: *циклотиазид, гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон*
3. Петлевые**: *фуросемид, буметанид*
4. Калий-сберегающие: *спиронолактон, амилорид, триамтерен*

*Диуретики, использующиеся в лечении АГ.

**Используются при ОПН, ХПН, лечении кризов (?).

Механизм действия диуретиков

Увеличение экскреции натрия с мочой



Прошло 6-8 недель от начала приема. Дальнейшее снижение АД прекратилось, но и обратного повышения не происходит. Почему диуретики сохраняют эффект ?

Снижение ОПС за счет ВАЗОДИЛЯЦИИ !

Диуретики

- Результат использования : среднее снижение АД на 10 ммHg, снижении ДАД < 90 ммHg у 50% пцт
- Оптимальная дозировка: *гидрохлортиазид 12,5 мг, индапамид 2,5 мг*
- Длительность действия : 12-18 и 24 часа, соответственно
- При СКФ < 25 мл/мин *тиазиды* не эффективны, требуется назначение петлевых диуретиков
- Побочные эффекты: гипокалиемия, повышение уровня глюкозы, инсулина, холестерина-отсутствуют при назначении рекомендованных доз *тиазидов*, почти не встречаются при использовании *индапамида*



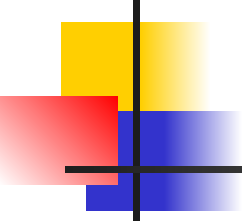
Диуретики и гипокалиемия

- Механизм: увеличение уровня альдостерона
- Последствия: желудочковая экстрасистолия (особенно при сочетании с гликозидами), судороги, мышечная слабость
- Профилактика: соблюдать дозировку, калий-обогащенная диета, сочетать с ИАПФ, БАР, БАБ, K^+ -сберегающими диуретиками



Другие побочные эффекты диуретиков

- Гипомагниезия → аритмии
- Гиперурикемия → обострение подагры
- Гиперкальциемия → лечение остеопороза
- Снижение СКФ → преренальная азотемия
- Импотенция (*при использовании хлорталидона*)
- Нефрокарцинома (*польза от использования диуретиков превышает по значимости вред от развития данного осложнения*)



Противопоказания к диуретикам

- **Подагра***
- **Гипокалиемиа**
- СД (высокие дозы)
- Гиперлипидемия (высокие дозы)
- **ХПН** (тиазиды при СКФ < 25 мл/мин)

* Абсолютные противопоказания

β-адреноблокаторы



Принципы классификации

1. По селективности
2. По наличию ВСА
3. По липофильности
4. По длительности действия

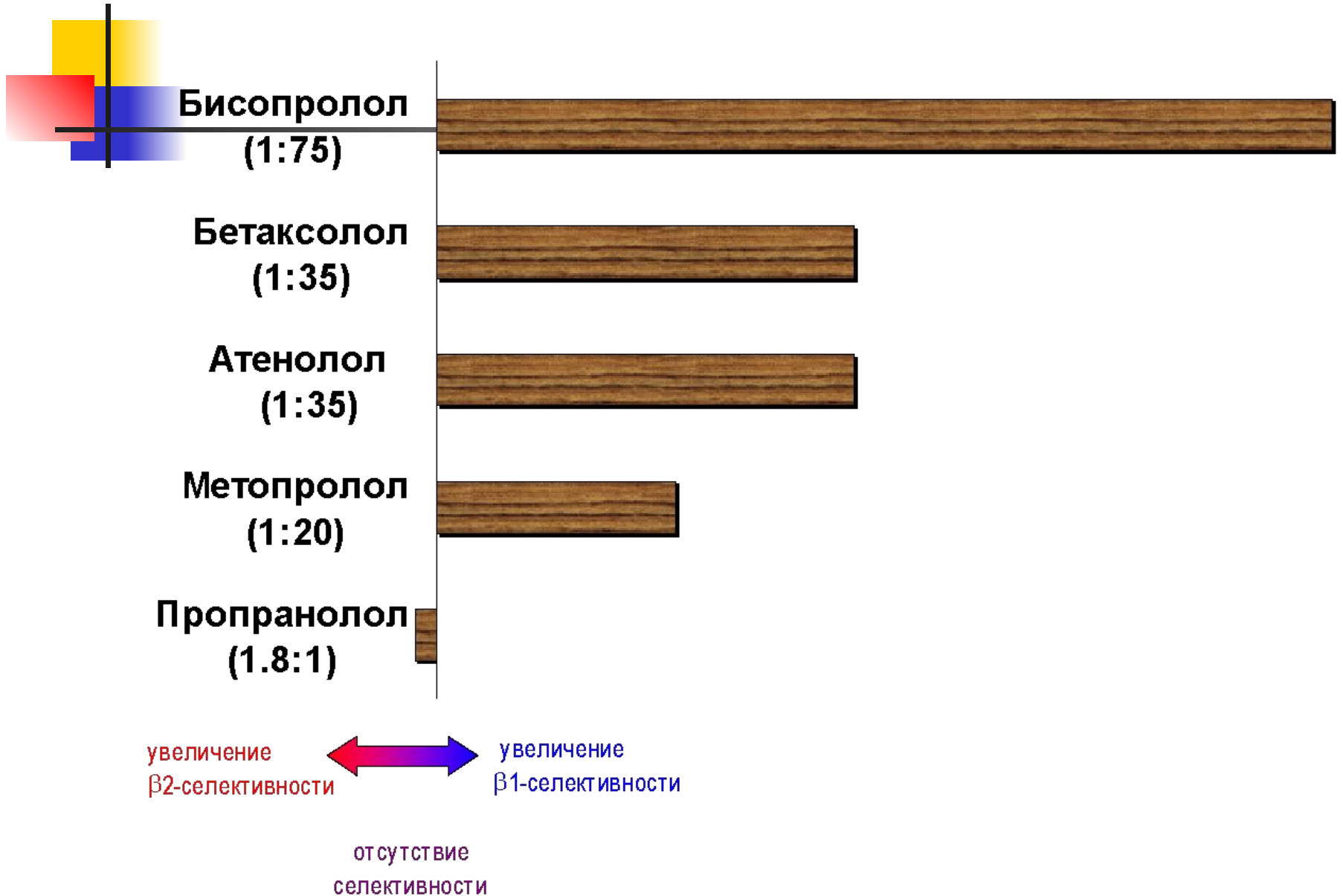


β-адреноблокаторы

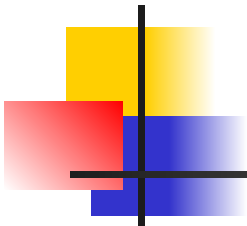
Фармакокинетические и фармакодинамические
требования предъявляемые к современным
β-адреноблокаторам:

1. Высокая селективность в отношении β₁-адренорецепторов
2. Достаточная липофильность
3. Длительное (24 часовое) действие

Селективность β -адреноблокаторов



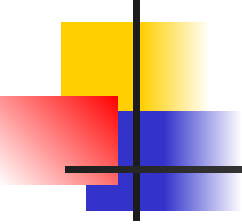
Липофильность β -адреноблокаторов



| | | |
|--------------|--|--|
| Липофильные | Пропранолол Метопролол Бетаксолол Бисопролол* | -быстрое и полное всасывание -способность проникать через барьеры (ГЭБ) и мембраны -выраженное связывание с белками плазмы -интенсивный метаболизм в печени |
| Гидрофильные | Атенолол Соталол Надолол | -сложное и неполное всасывание -низкое связывание с белками плазмы -не метаболизируются в печени -преимущественно ренальное выделение |

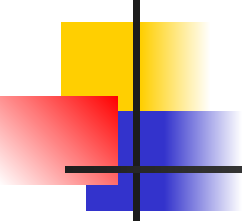
* Бисопролол - обладает и липо- и гидрофильными свойствами, поэтому имеет двойной путь элиминации (50% метаболизируется в печени, 50% в неизменном виде выделяется почками)

Длительность действия и кратность приема β -адреноблокаторов



| Препарат (сут. дозы) | Длительность действия | Кратность |
|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Пропранолол (30-120 мг) | 4-7 часов | 3-4 раза\сутки |
| Атенолол (25-100) | 10-12 часов | 2 раза |
| Метопролол (25-150 мг) | 8 часов | 2-3 раза |
| Бисопролол (2,5-10 мг) | 24 часа | 1 раз |
| Небиволол (5-10мг) | 24 часа | 1 раз |

Механизм действия β -адреноблокаторов

- 
-
- Снижение СВ на 15-20%
 - Уменьшение высвобождения ренина на 60%
 - Снижение активности центральных симпатических структур (для липофильных БАБ)



Побочные эффекты БАБ

- Усугубление бронхиальной обструкции
- Усугубление ХАН
- Синусовая брадикардия
- СА и АВ блокады сердца
- Снижение сердечного выброса !?
- Маскировка симптомов гипогликемии
- Бессоница, кошмарные сны, галлюцинации
- Импотенция
- Ограничение физической активности (спорт, тяжелый физический труд)



Противопоказания к БАБ

- **БА***, ХОБЛ (тяжелая, среднетяжелая)
- ХАН
- Синусовая брадикардия (ЧСС < 55 в 1')
- **СА и АВ II блокада**
- **Отек легких, кардиогенный шок, ХСН с отёками (IIБ-III)**
- Лица с высоким уровнем физической активности



ИАПФ: история вопроса

История: **1898 г.** шведский физиолог R. Tigerstedt впервые опубликовал статью о ренине.

1939-40гг.- открытие ангиотензина II.

E.Braun-Menendez (Аргент.)-гипертензин, I. Page (США) –ангиотонин.

1971 г. - выделены первые ИАПФ из яда бразильской змеи, синтезирован саралазин-первый ИАПФ

1975 г.- синтезирован каптоприл.



ИАПФ: механизм действия

I. Связывание иона цинка в активном центре АПФ

↓
Блокирование образования АТ II и последствий его действия на АТ1 и АТ2 рецепторы (преимущественно АТ1):

1. Вазодилатация
2. Дилатация эфферентной артериолы клубочка
3. Уменьшение выработки альдостерона и кортизола
4. Уменьшение реабсорбции Na в проксимальных канальцах и кишечнике
5. Уменьшение высвобождения АДГ
6. Торможение гипертрофии и фиброза миокарда
7. Торможение пролиферации эндотелия и ГМК сосудов и мезангия
8. Торможение апоптоза (АТ2-рецепторы)



ИАПФ: механизм действия

- II. Потенцирование активности калликреин-кининовой системы, стимулирующей высвобождение ПГЕ₂, I₂, NO, ТАП



Вазодилатация, натрийурез, усиление фибринолитической активности крови, стимуляция развития капиллярной сети, цитопротекция

- III. Повышение уровня АТІ, способствует его превращению в АТ-(1-7), который обладает вазодилатирующим и натрийуретическим действием.



Классификация ИАПФ

- *Химическая*: препараты содержащие сульфгидрильную (*каптоприл*), карбоксиалкильную (*эналаприл*), фосфинильную (*фозиноприл*) или гидроксамовую (*идраприл*) группу
- Фармакокинетическая:
 - I. Класс- липофильные, типа *каптоприла* (лекарства с активными метаболитами)
 - II. Класс- липофильные (пролекарства)
 - A. С почечным путем элиминации (*эналаприл, периндоприл*)
 - B. С двумя путями элиминации (*фозиноприл*)
 - III. Гидрофильные - активные лекарства без биотрансформации, с почечным путем элиминации – *лизиноприл*
- По длительности действия

Фармакокинетика ИАПФ

| Препарат | T 1/2, ч | Кратность приема | Суточные дозы |
|-------------|----------|------------------|---------------|
| Каптоприл | 2-6 | 3-4 р/сут | 18,75-150 мг |
| Эналаприл | 2-11 | 2 р/сут | 5-20 мг |
| Фозиноприл | 12-15 | 1-2 р/сут | 10-40 мг |
| Лизиноприл | 5-10 | 1 –2 р/сут | 2,5-20 мг |
| Периндоприл | 27-33 | 1 р/сут | 2-4 мг |
| | | | |



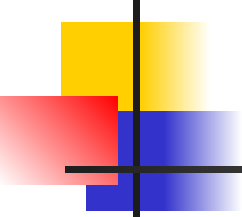
ИАПФ при АГ

- Не уступают по гипотензивному эффекту Д и БАБ (за исключением африканской популяции)
- Не повышают уровень липидов, глюкозы, мочевой кислоты
- Не вызывают гипокалиемию



Побочные эффекты ИАПФ

- Гипотония первой дозы (чаще у пожилых, лиц со стенозом почечной артерии, ХПН)
- Нарушение функции почек. Допустимый подъем креатинина не более, чем на 30 мкмоль/л или 10-20% от исходного.
- Гиперкалиемия (1,2% в общей группе с АГ)
- Сухой (брадикининовый) кашель 1-48%. Чаще у женщин (7:3), негров, китайцев, некурящих
- Отек Квинке (0,1-0,5%). Чаще у мужчин (2:1), негров.
- Повреждающее действие на развитие плода
- Гепатит



Абсолютные противопоказания к ИАПФ

1. Беременность (II,III тр.), кормление грудью
2. Детский возраст
3. Двухсторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки
4. ХПН (креатинин >300 мкмоль/л, калий $> 5,5$ ммоль/л)
5. Обструкция выходного тракта ЛЖ (стеноз аорт. клапана, ГКМП)
6. Констриктивный перикардит
7. Лейкопения <1 тыс., анемия < 70 г/л



Антагонисты кальция (БКК L-типа)

1. **Дигидропиридиновые** (артерии > сердце)
 - Короткого действия (*нифедипин¹*)
 - Пролонгированные (*нифедипин SR, нимодипин², амлодипин³, лацидипин³*)
2. **Бензотиазепиновые** (артерии = сердце)
дилтиазем, дилтиазем SR
3. **Производные фенилалкиламина**
(артерии < сердце)
верапамил (изоптин), изоптин SR



Антагонисты кальция

Механизм действия :

1. Вазодилатация
2. Уменьшение СВ

Гипотензивный эффект: достаточный во всех возрастных и этнических группах, в т.ч. при изолированной САГ и диабете (метаболическая нейтральность !).

Антагонисты кальция

| Препарат (доза выпуска) | T _{1/2} / кратность приема | Суточные дозы |
|----------------------------|--|---------------|
| Нифедипин (10мг) | 5-10ч./3 р/сут | 30-60 мг |
| Амлодипин (5 мг) | 35-45ч./1 р/сут | 5-10 мг |
| Лацидипин (4 мг) | 15ч./1 р/сут | 2-6 мг |
| Дилтиазем (60 мг) | 7ч./2-3 р/сут | 180-320 мг |
| Верапамил (40 мг) | 3-7ч./3 р/сут | 120 -240 мг |
| Изоптин-ретард (240 мг) | 1р/сут | 240-360 мг |



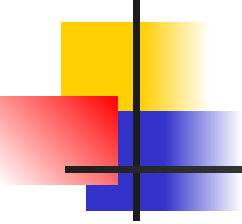
Побочные эффекты

1. Усугубление сердечной недостаточности
2. Отеки голеней
3. Запор
4. Покраснение кожных покровов
5. Головокружение (гипотония, синусовая брадикардия)
6. Блокады сердца



Противопоказания:

1. Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (дилтиазем и верапамил)
2. Острая сердечная недостаточность
3. Низкая фракция выброса ЛЖ (<40%)
4. Синусовая брадикардия, СА и АВ блокады.



Блокаторы АТ-1 рецепторов к ангиотензину II

Классификация:

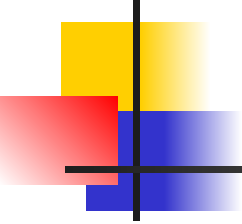
- Пролекарства: *лозартан, кандесартан, тазосартан*
- Активные лекарства: *валсартан, ирбесартан, эпросартан*

Механизм действия:

- Устранение эффектов АТII, опосредуемых через АТ рецепторы 1 типа
- Усиление эффектов АТII, опосредуемых через АТ рецепторы 2 типа (блокада апоптоза, вазодилатация)

Блокаторы АТ-₁ рецепторов к ангиотензину II

| Препарат (доза выпуска) | T _{1/2} / кратность приема | Суточные дозы |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Лозартан(козаар), 50мг | 6-9ч./1 р/сут | 50-150 мг |
| Валсартан(диофан), 80мг | 7-9ч./2 р/сут | 80-320 мг |
| Эпросартан(тевентен), 600мг | 5-9ч./1 р/сут | 600 мг |



Блокаторы АТ-₁ рецепторов к ангиотензину II

Преимущества (перед ИАПФ):

- Не вызывают брадикининовый кашель
- Гипотензивный эффект не зависит от активности АПФ-независимого пути образования АТ II (сразу из ангиотензиногена под воздействием эластазы)

Недостатки: высокая стоимость !

Спектр побочных эффектов

противопоказания сходны с ИАПФ



Альфа-адреноблокаторы

Классификация:

- Неселективные: *тропафен, фентоламин*
- **Селективные альфа₁-адреноблокаторы:**
празозин, доксазозин

Механизм действия: блокада действия норадреналина на рецепторы артериол

- Мощные антигипертензивные средства !
- Имеют благоприятные метаболические эффекты в отношении углеводного и липидного обмена
- Уменьшают степень доброкачественной гипертрофии предстательной железы



Альфа-адреноблокаторы

- Побочные эффекты : ортостатическая гипотония, гипотония первой дозы

| Препарат (доза выпуска) | Длительность действия / кратность приема | Суточные дозы |
|--------------------------------------|---|---------------|
| Празозин(пратсиол), 0,5 и 1 мг | 4-6ч./2-3 р/сут | 1-20 мг |
| Доксазозин(кардура), 1мг,2мг и4мг | 18-36ч./1 р/сут | 1-20 мг |



Препараты центрального действия

- Первое поколение: агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (*метилдопа, клонидин*)
- Второе поколение: агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (*моксонидин, рилменидин*)

Механизм действия:

- Уменьшение секреции КА надпочечниками
- Снижение активности СНС
- Повышение тонуса n.vagus

В результате **снижается ОПС, ЧСС, СВ и АД**



Препараты центрального действия

Побочные эффекты (для 1-го поколения):
сухость во рту, сонливость, задержка жидкости

Положительные эффекты препаратов 2-го поколения:

- Уменьшение реабсорбции натрия и воды
- Увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, повышение чувствительности к инсулину
- Усиление липолиза
- Длительное действие



Какой препарат выбрать ?

Что мы должны учесть, выбирая препарат:

1. Эффективность в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений !
2. Соответствие «профилю» АГ
3. Сопутствующие заболевания
4. Приверженность пациента лечению (цена препарата, кратность приема)

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений !

(данные клинических испытаний и мета-анализов)

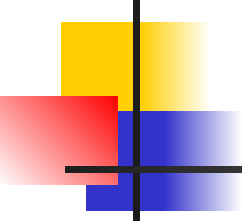
| Препарат/ исходы | Д | ББ | ДиББ мета- анализ | ИАПФ | БКК* | БАР (LIFE) | ААБ |
|--|------|------|-------------------------|------|------|---------------|---------------|
| Инсульт | -34% | -29% | -38% | -32% | -38% | -25% | |
| ИБС(ОИМ) | -28% | нз | -16% | -22% | нз | нз | |
| ЗСН | -42% | -42% | | - | | | + в 2 раза |
| Общая смертность | -10% | нз | -13% | | нз | нз | |
| СС смертность | -24% | нз | -21% | -37% | | нз | |
| Комбинирован- ный показатель (И+И+С) | | | | -25% | | -13% | +25% |



АГ-выбор препарата

Вывод: учитывая данные клинических
испытаний о влиянии
антигипертензивных средств на
конечные точки (исходы),
мы должны отдать предпочтение
Д, БАБ, ИАПФ, БКК, БАР

«Профиль» АГ

- 
-
- АГ выброса
 - На-объемзависимая АГ
 - АГ сопротивления...

Выбор гипотензивного препарата (JNC 7)

| Сопутств. состояние и препарат | Д | ББ | ИАПФ | БАР | БКК | Базисные исследования |
|--------------------------------|---|----|------|-----|-----|------------------------|
| ХСН | + | + | + | + | | SOLVD, MERIT-HF, TRACE |
| ПИКС | | + | + | | | SAVE, BHAT |
| Высокий риск ИБС | + | + | + | | + | ALLHAT, HOPE |
| Сахарный диабет | + | + | + | + | + | UKPDS, ALLHAT |
| ХПН | | | + | + | | RENAAL, AASK |
| Инсульт в анамнезе | + | | + | | | PROGRESS |

Общая тактика антигипертензивной терапии

Высоконормальное АД



Немедикаментозная коррекция АД и оценка риска

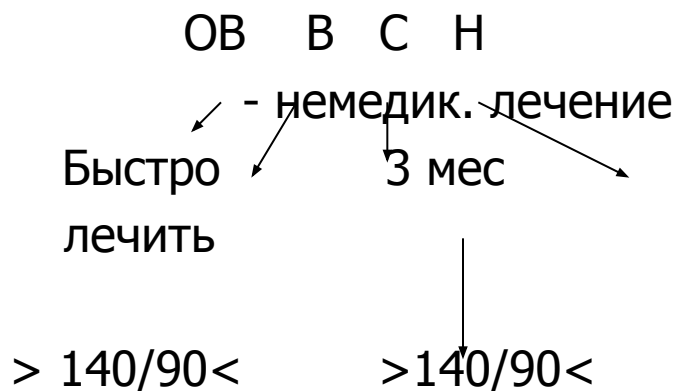


АГ 1-й и 2-й степени



-Немедленное

лечение ↓



АГ 3-й степени



медикаментозное

-Оценка риска

3-12 мес



Что ещё нужно знать об артериальной гипертензии?

- Взаимодействие антигипертензивных препаратов между собой и с другими веществами
- Рациональные и нерациональные комбинации антигипертензивных препаратов
- Особенности клиники и лечения АГ в отдельных группах (пожилые, беременные, подростки, больные с ХПН...)
- Классификация, клиника и лечения гипертонических кризов.....