

Патогенетическая фармакотерапия артериальных гипертоний

Кабалык М.А.

Владивосток - 2011

- **Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них.**
- При лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт.ст., что является ее целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений.
- **При плохой переносимости снижения АД, рекомендуется его снижение в несколько этапов.**
- На каждой ступени АД снижается на 10-15% от исходного уровня за 2-4 недели с последующим перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД.

Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска

ССО

АД (мм рт. ст.)

ФР, ПОМ и СЗ	Высокое нормальное 130 - 139/85 - 89	АГ 1 степени 140 - 159/90 - 99	АГ 2 степени 160 - 179/100 - 109	АГ 3 степени > 180/110
Нет ФР	снижения АД не требуется	изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1-2 ФР	изменение ОЖ	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
≥ 3 ФР, ПОМ, МСилиСД	изменение ОЖ + рассмотреть необходимость лекарственной терапии	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
АКС	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

- У лиц с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском независимо от уровня АД терапия назначается немедленно.
- Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с небольшим повышением АД и низким или средним риском.
- Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть предпочтительна у больных с АГ 2-3 степени с высоким или очень высоким риском ССО.

Определить степень сердечно-сосудистого риска

Высокое нормальное АД
АГ 1 степени
Низкий /средний риск

Низкодозовая монотерапия

Этот же препарат в полной дозе

Переход к другому препарату в низкой дозе

Комбинация из 2-3 препаратов в полной дозе

Полнодозовая монотерапия

АГ 2-3 степеней
Высокий / очень высокий риск

Комбинация из 2 препаратов в низкой дозе

Эта же комбинация препаратов в полной дозе

Комбинация из 3 препаратов в низкой дозе

Комбинация из 2-3 препаратов в полной дозе

Если целевое АД не достигнуто

Если целевое АД не достигнуто

***В настоящее время для лечения АГ
рекомендованы пять основных классов
антигипертензивных препаратов:***

- *ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),*
- *блокаторы рецепторов АТ1 (БРА),*
- *антагонисты кальция (АК),*
- *бета-адреноблокаторы (БАБ),*
- *диуретики*

В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться

- *α-адреноблокаторы,*
- *агонисты имидазолиновых рецепторов.*

Ингибиторы АПФ

- ХСН
- Дисфункция ЛЖ
- ИБС
- Диабетическая нефропатия
- Недиабетическая нефропатия
- ГЛЖ
- Атеросклероз сонных артерий
- Протеинурия/МАУ
- Мерцательная аритмия
- СД
- МС

	Максимальная разовая доза	Активное вещество	Биодоступность натошак / во время еды	С макс / Время полувыведения	Связь с белками плазмы	Кратность приема (в сутки) и зависимость от приема пищи	Пути выведения
Каптоприл	150	Каптоприл	75% / 35%	1 ч. / 3 ч.	25 - 30%	3, за 1 час до еды	Печень 10%, Почки 90%
Эналаприл	40	Эналаприлат	60% / 60%	4 ч. / 11 ч.	50%	2, не зависит	Печень 10%, Почки 90%
Лизиноприл	80	Лизиноприл	25% / 25%	6 ч. / 12 ч.	5%	1, не зависит	Почки 100%
Рамиприл	10	Рамиприл и рамиприлат	60% / 60%	2 ч. / 24 ч.	75%	1, не зависит	Печень 40%, Почки 60%
Фосиноприл	40	Фозиноприлат	36% / 36%	3 ч. / 11,5 ч.	95%	1 - 2, не зависит	Печень 50%, Почки 50%
Трандолаприл	4	Трандолаприлат	10% / 10%	4-10 ч. / 16-24 ч.	94%	1, не зависит	Печень 67%, Почки 33%
Квинаприл	40	Квинаприлат	38% / 38%	1 ч. / 3 ч.	97%	2, не зависит	Печень 50%, Почки 50%
Периндоприл	8	Периндоприлат	65% / 65%	3 ч. / 5 ч.	20%	2, не зависит	Печень - 10%, Почки - 90%
Цилазаприл	10	Цилазаприлат	60% / 50%	2 ч. / 9 ч.	30 - 60%	1 - 2, натошак	Почки - 100%
Моэксприл	30	Моэксприлат	13% / 3%	1,5 ч. / 7 ч.	50%	2, натошак	Печень 60%, Почки 40%
Беназеприл	80	Беназеприлат	37% / 37%	1 ч. / 10 ч.	97%	2, не зависит	Печень - 10%, Почки - 90%
Спираприл	6	Спираприлат	50% / 50%	2 ч. / 20 ч.	90%	1, не зависит	Печень 55%, Почки 45%

Показания, побочные эффекты, симптомы передозировки и стоимость ингибиторов АПФ.

	Показания	Возможные побочные действия	Симптомы передозировки	Цена 30 дней лечения ⁹
Каптоприл	АГ, ХНК, ИБС, ХПН	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	25 мг x 3 от 170 р. до 250 р.
Эналаприл	АГ, ХНК, ИБС, ХПН, СД	Кашель, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	5 мг x 2 от 40 р. до 212 р.
Периндоприл	ХНК, АГ (?)	Кашель, импотенция, ^ креатинина, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, Смерть	4 мг x 1: от 353 р. до 426 р. 4 мг x 2: от 706 р. до 852 р.
Лизиноприл	АГ, ХНК	Импотенция, кашель, с-м Стивенса-Джонсона	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 1 от 150 р. до 196 р.
Фосиноприл	АГ, ХНК	Кашель, ^ креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 1 от 209 р. до 243 р.
Квинаприл	АГ, ХНК	Кашель, импотенция, ^ креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 2 от 302 р. до 338 р.
Трандолаприл	АГ, ХНК, ИБС	Кашель, импотенция, ^ креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	2 мг x 1 от 422 р. до 484 р.
Рамиприл	АГ, ХНК, ИБС, ОИМ, СД, ХПН	Кашель, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	2,5 мг x 1 от 154 р. до 348 р.
Цилазаприл	АГ	Кашель, импотенция, ^ креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, тромбоцитопения, фотосенсибилизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	Нет в России. Цена неизвестна.

	Показания	Возможные побочные действия	Симптомы передозировки	Цена 30 дней лечения⁹
Моэсприл	АГ в менопаузе	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, гинекомастия, отеки	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	15 мг x 1: от 250 р. до 263 р. 15 мг x 2: от 500 р. до 526 р.
Беназеприл	АГ, ХНК	Кашель, импотенция, с-м Стивенса-Джонсона, налет на языке и глотке, обострение панкреатита	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА	10 мг x 1: от 400 р. до 409 р. 10 мг x 2: от 800 р. до 818 р.
Спирарил	АГ, ХНК	Кашель, импотенция, ^ креатинина, с-м Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация	Гипотония, брадикардия, шок, почечная недостаточность	6 мг x 1 от 235 р. до 255 р.

Коммерческие названия иАПФ

Международное название	Оригинальный препарат, фирмы разработчика	Дженерики
Каптоприл	капотен	тензиомин, ангиоприл, апо-капто, рилкаптон, ген-каптоприл, каптоприл-мик
Эналаприл	ренитек	энап, инворил, эднит, берлиприл, кальпирен, миниприл, миоприл, эналаприл-акри, веро-эналаприл, эналаприл-ICN, энам, энвас
Лизиноприл	В России не зарегистрирован	синоприл, диротон, лизорил, даприл
Квинаприл	аккупро	
Рамиприл	тритаце	корприл
Трандолаприл	гоптен	
Фосиноприл	моноприл	
Периндоприл	престариум	коверекс
Моэксприл	моэкс	
Беназеприл	лотензин	
Цилазаприл	инхибейс	

Блокаторы РА

- ХСН
- Перенесенный ИМ
- Диабетическая нефропатия
- Протеинурия/МАУ
- ГЛЖ
- Мерцательная аритмия
- СД
- МС
- Кашель при приеме ИАПФ

Механизм действия АРА связан с устранением эффектов **ангиотензина II**, обусловленных его взаимодействием с АТ1–рецепторами. При этом:

- устраняется прямое вазоконстрикторное влияние **ангиотензина II** на стенку артерий,
- снижается патологически повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках,
- уменьшается реабсорбция натрия в почечных канальцах,
- снижается секреция альдостерона, аргинина и вазопрессина, эндотелина–1 и норадреналина.

Основные фармакологические характеристики блокаторов рецепторов ангиотензина II

Показатель	Валсартан «Диован»	Ирбесартан «Апровель»	Кандесартан «Атаканд»	Лосартан «Лариста»	Телми- сартан «Микардис»	Эпросартан «Теветен»
Биодоступность, %	25	60-80	34-56	33	30-60	13-15
Влияние пищи	40-50%	Нет	Нет	Минимал ьное	Нет	Нет
Период полувыведения, ч	6	11-15	9	2	24	5
Объем распределения, л	17	53-93	9,1	34/12	500	13
Экскреция почками/печенью, %	30/70	1/99	60/40	10/90	1/99	30/70
Активные метаболиты	Нет	Нет	Да<	Да	Нет	Нет
Антагонизм кАТ ₁ -рецептору	Неконку- рентный	Неконку- рентный	Неконку- рентный	Конку- рентный	Неконку- рентный	Конку- рентный
Связывание с белками, %	95	90	99,5	98,7/ 99,8	98	98
Взаимодействие с P450	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет
Аффинность, нМ	2,4	1,2-4,1	0,7-7,4	19/3,7	1,2	1,5
Время достижения максимальной концентрации, ч	1-2	2	3-4	1/3-4	1-5	1-2
Дозировки, мг в табл.	80, 160	75, 150, 300	4,8, 16,32	25, 50	40, 80	200, 300, 400
Стартовая доза, мг	80	75-150	16	25-50	40	600
Поддерживающая доза, мг	80-160	150-300	8-16	50-100	40-80	600-800

Бета-адреноблокаторы

- ИБС
- Перенесенный ИМ
- ХСН
- Тахикардия
- Глаукома
- Беременность

Фармакокинетические показатели наиболее часто применяемых бета-адреноблокаторов

Препарат	Биодоступность, %	Липофильность	Период полувыведения, ч
Атенолол	40-60		6-9
Бетаксолол	80-90	++	16-22
Бисопролол	90	+	10-12
Метопролол	40-50	+	3-6
Надолол	30-50	-	14-24
Пропранолол	20-30	+++	3-5
Пиндолол	90	+	3-4
Карведилол	25	+	7
Небиволол	12-96	+++	10-11

Классификация бета-адреноблокаторов (БАБ)

Межд.
назв-е

Моно- и комплексные препараты

I поколение: неселективные бета - адреноблокаторы

Пропранолол

Анаприлин

Оксспренолол

Тразикор

II поколение: селективные бета – адреноблокаторы*

Атенолол (А)

Монопрепараты: Атенонобене Монопрепараты:

Атенонобене, Атенова Монопрепараты:

Атенонобене, Атенова, Тенолол

Комплексные пр-ты: А+амлодипин:

Теночек Комплексные пр-ты: А+амлодипин: Теночек,

Амлодак АТ

А+хлорталидон: Атенол Н А+хлорталидон: Атенол

Н, Динорик Д А+хлорталидон: Атенол Н, Динорик Д,

Тенорик

А+хлорталидон+нифедипин: Тонорма

Корвитол Корвитол, Эгилок Корвитол, Эгилок, Эгилок

ретард Корвитол, Эгилок, Эгилок ретард, Эмзок

ретард

Локрен Локрен, Бетак

Конкор Конкор, Бисопролол-Ратиофарм Конкор,

Бисопролол-Ратиофарм, Бисокард

III поколение: бета - адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами

Карведилол

Кориол Кориол, Кардиллол Кориол, Кардиллол,

Кардивас Кориол, Кардиллол, Кардивас,

Корвазан Кориол, Кардиллол, Кардивас, Корвазан,

Таллитон

АК (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые)

Дигидропиридиновые АК

- ИСАГ (пожилые)
- ИБС
- ГЛЖ
- атеросклероз сонных и коронарных артерий
- Беременность

АК (верапамил / дилтиазем)

- ИБС
- Атеросклероз сонных артерий
- Суправентрикулярные тахиаритмии

Таблица 1. Классификация антагонистов кальция

Химическая группа	I поколение (препараты короткого действия)	II поколение		III поколение
		IIa (новые лекарственные формы)	IIb (новые активные вещества)	
Дигидропиридины (артерии>сердце)	Нифедипин Никардипин	Нифедипин SR/GITS Никардипин SR Фелодипин ER	Исрадипин Нисолдипин Нитрендипин Нивалдипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин
Бензодиазепины (артерии=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Фенилалкиламины (артерии<сердце)	Верапамил	Верапамил SR	–	–

Примечание: SR и ER – препарат с замедленным высвобождением действующего вещества; GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система

Таблица 2. Пролонгированные дигидропиридиновые антагонисты кальция

Препарат	Суточная доза (мг)	Кратность приема в сутки
Фелодипин ER	2,5–20	1
Амлодипин	2,5–10	1
Лацидипин	2–4	1
Нифедипин SR/GITS	30–60	1
Исрадипин ER	2,5–10	2

Таблица 3. Применение антагонистов кальция при АГ

Показания	Противопоказания	Относительные противопоказания
<p>АГ и ИБС (стенокардия)</p> <p>АГ у пожилых больных</p> <p>Систолическая АГ</p> <p>АГ и поражение периферических артерий</p> <p>АГ и атеросклероз сонных артерий</p> <p>АГ на фоне ХОБЛ или бронхиальной астмы</p> <p>АГ и сахарный диабет</p> <p>АГ у беременных</p> <p>АГ и суправентрикулярная тахикардия*</p> <p>АГ и мигрень*</p>	<p>Атрио–вентрикулярная блокада II–III степени*</p> <p>Синдром слабости синусового узла*</p>	<p>Сердечная недостаточность*</p>

Примечание: * – только для недигидропиридиновых АК

Диуретики

Тиазидные

- ИСАГ (пожилые)
- ХСН

Антагонисты альдостерона

- ХСН
- Перенесенный ИМ

Петлевые

- Конечная стадия ХПН
- ХСН



Фарматекс 2009, 12: 98-103

Рис. 2. Исследование ПИФАГОР: структура распределения препаратов класса диуретиков при лечении АГ

Препарат

Патентованные названия

А) Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Гидрохлортиазид

Гипотиазид, эзидрекс

Индапамид

Индапамид, индап, натриликс, арифон

Ксипамид

Аквафор

Хлорталидон

Гигротон, оксодолин

Метолазон

Зароксолин

Циклопентиазид

Циклометиазид

Б) Петлевые диуретики

Буметанид

Бумекс, буфенокс

Торасемид

Демадекс

Фуросемид

Лазикс, фуросемид, фурезис

Этакриновая кислота

Урегит

В) Калийсберегающие диуретики

Амилорид

Мидамор, модамид

Спиронолактон

Верошпирон, спиронол

Триамтерен

Птерофен, дайтек

Препарат	Биодоступность (%)	T 1/2, (часы)	Основной путь элиминации	Начальная доза в сутки (мг)	Длительность действия (часы)	Терапевтические дозы (мг/сутки)	Кратность приема в сутки	
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики								
Гидрохлортиазид	60 - 80	10 - 12	почки	25	12 - 18	25-200	1	
Индапамид	90 - 100	15 - 25	почки + печень (30%)	1,25	12 - 24	1,25 - 2,5	1-2	
Хлорталидон	60 - 65	24 - 50	почки + печень	25	24 - 72	25-100	1	
Метолазон	50 - 60	8 - 14	почки + печень	2,5	12-36	10	1	
Петлевые диуретики								
Фуросемид	10 - 90	0,3 - 3,4	почки + печень (40%)	10 - 40	6 - 8	20 - 200	2-1	
Буметанид	60 - 90	60 - 90	0,3 - 1,5	почки + печень	0,5 - 1,0	4 - 6	10	1
Торасемид	80 - 90	0,8 - 6.0	почки + печень	5-10	24	10-100	1	
Калийсберегающие диуретики								
Спиронолактон	60 - 90	14	почки + печень (20%)	25	8 - 12	25-200	2	
Триамтерен	50	3 - 5	почки + печень	50	12	150-300	2	
Амилорид	50	6 - 9	почки + печень (50%)	5	24	5-20	1	

Агонисты имидазоловых рецепторов



К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относятся

- сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу антигипертензивных препаратов,
- БАБ + недигидропиридиновый АК,
- ИАПФ + калийсберегающий диуретик,
- БАБ + препарат центрального действия.

Литература:

- 1. Алан Л. Рубин Гипертония для "чайников" = High Blood Pressure For Dummies — М.: «Диалектика», 2007. — С. 496.
- 2. М. Я. Жолондз Новый взгляд на гипертонию: причины и лечение — М.: Питер, 2011. — С. 192.
- 3. Шулутко Б. И., Макаренко С. В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. СПб.: «Элби-СПБ», 2009
- 4. Barnett A., Bain S., Bouter P. Et al. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy// N Engl. J Med.-2010.-Vol.351 .-P. 1952-1961.
- 5. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N Engl J Med.- 2009.- Vol.345.- P.861 -869.
- 6. Rodby R., Rohde R., Clarke W., et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics // Nephrol. Dial. Transplant.- 2011.-Vol.15.-P.487-497.
- 7. Staessen JA, Birkenhager WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. Lancet 2005; 366:869-71. Ferrari R and PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study. Arch Intern Med 2006; 166:659–66.
- 8. Watanabe S, Tagawa T, Yamakawa K, et al. Inhibition of the reninangiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:2376-80.
- 9. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure–lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113:1213–25.

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ**