

Лекарственные препараты для лечения артериальной гипертензии

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

A photograph of a male doctor with dark, curly hair, wearing a white lab coat and a stethoscope. He is sitting at a desk, leaning forward and looking intently at a spiral-bound notebook. He is holding a pen over the notebook. To his left, the back of an older man's head and shoulder is visible, showing grey hair. The background is a blurred office setting with a desk and a computer monitor.

**В деле лечения болезни
важна не скорость,
а результат**

Гиппократ

Сердечно-сосудистый континуум



Основополагающие документы

- ü Рекомендации по лечению АГ Международного Общества по вопросам АГ и Всемирной Организации Здравоохранения;
- ü Первый Доклад экспертов научного общества по изучению АГ, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям «Профилактика, диагностика и лечение АГ в Российской Федерации» (ДАГ1, 2000);
- ü Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ (ВНОК, 2009);
- ü The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII 2003).
- ü Приказ МЗ РФ 22.11.2004 г. N 254 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией»
- ü Приказ МЗ РФ от 13.06.2007 г. N 419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)»
- ü Приказ МЗ РФ №1513-н 24.12.2012 «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи характеризующихся повышенным кровяным давлением»
- ü Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) (проект 2012)

Артериальная гипертензия



ü Артериальная гипертензия (гипертония) - состояние, при котором систолическое АД составляет 140 мм рт. ст. или выше и/или диастолическое АД - 90 мм рт. ст. или выше;

ü АГ - фактор риска инсульта, ИБС, сердечной недостаточности;

ü Адекватная терапия АГ позволяет снизить риск инсульта на 35-40%, инфаркта миокарда - на 20-25%, сердечной недостаточности - до 50%*.

* JNC VII, 2003

Артериальная гипертензия

∅ Распространенность АГ в России среди мужчин - 39,2%, среди женщин - 41%*;

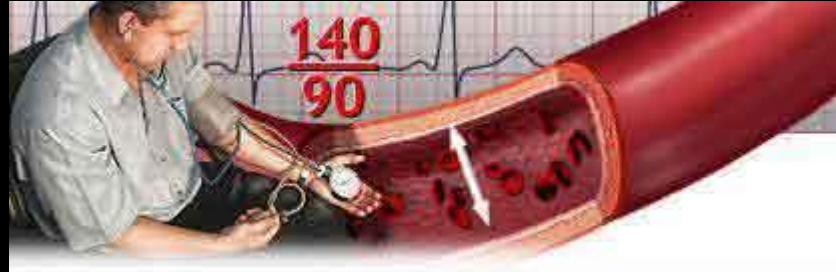
∅ Информированы о наличии у них АГ 37,1% мужчин и 58,9% женщин*;

∅ Получают эффективное лечение 5,7% мужчин и 17,5% женщин*;

*Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др., 2001



Факторы риска развития артериальной гипертензии



- Систолическое АД >140 мм рт.ст., диастолическое АД >90 мм рт. ст.
- Мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет.
- Курение.
- Холестерин >6,5 ммоль/л, дислиппротеидемия.
- Сахарный диабет.
- Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.
- Ожирение.
- Сидячий образ жизни.
- Психоэмоциональное перенапряжение
- Использование в пищу большого количества поваренной соли

Артериальная гипертензия

*Классификация артериальной гипертензии**

Категория	АД сист., мм рт. ст.	АД диаст., мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	<130	<85
Высокое нормальное АД	130-139	85-89
АГ I степени	140-159	90-99
АГ II степени	160-179	100-109
АГ III степени	>180	>110

Примечание: если систолическое и диастолическое АД находятся в разных категориях, присваивается более высокая категория артериальной гипертензии

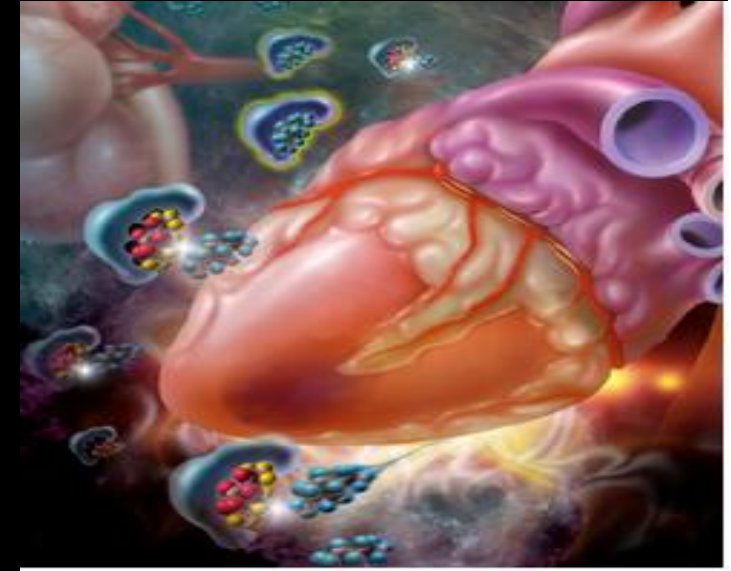
*** Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ1). Кардиология.-2000.-№11**

Стадии гипертонической болезни

ГБ I стадии - отсутствие изменений в органах-мишенях;

ГБ II стадии - наличие изменений органов-мишеней, связанные с АГ;

ГБ III стадии - наличие ассоциированных клинических состояний (заболеваний).



* Приказ №4 МЗ РФ от 24.01.2003

Критерии стратификации риска: *поражение органов мишеней*

Ø Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенография);

Ø Протеинурия и/или креатининемия $> 115 - 133$ мкмоль/л;

Ø Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки;

Ø Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки.

Критерии стратификации риска: ассоциированные клинические состояния

- Ø Цереброваскулярные заболевания (ишемический и геморрагический инсульт, ПНМК);
- Ø Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, реваскуляризация коронарных сосудов, застойная сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма, поражение артерий с клиническими проявлениями, ХСН);
- Ø Патология почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) – мужчины и 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) - женщины);
- Ø Гипертоническая ретинопатия (геморрагии или экссудаты, отек соска зрительного нерва);
- Ø Сахарный диабет.

Стратификация факторов риска АГ

Факторы риска и анамнез	Степень I (140-150/90-99 мм рт.ст.)	Степень II (160-179/100-109 мм рт.ст.)	Степень III (>180/110 мм рт.ст.)
Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
3 фактора риска и более или поражение органов-мишеней или диабет	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Сопутствующие заболевания	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Артериальная гипертензия

Ø При высоком и очень высоком риске медикаментозная терапия показана безотлагательно.

Ø При низком и среднем уровне риска ей может предшествовать немедикаментозная программа продолжительностью от 3 до 12 мес.

Тактика лечения больных с артериальной гипертензией

Степень АГ	Низкий риск	Средний риск	Высокий и очень высокий риск
Высокое нормальное	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Медикаментозная терапия
Степень 1	Изменение образа жизни (до 12 мес.), при неэффективности - медикаментозная терапия	Изменение образа жизни (до 6 мес.), при неэффективности - медикаментозная терапия	Медикаментозная терапия
Степень 2-3	Медикаментозная терапия	Медикаментозная терапия	Медикаментозная терапия

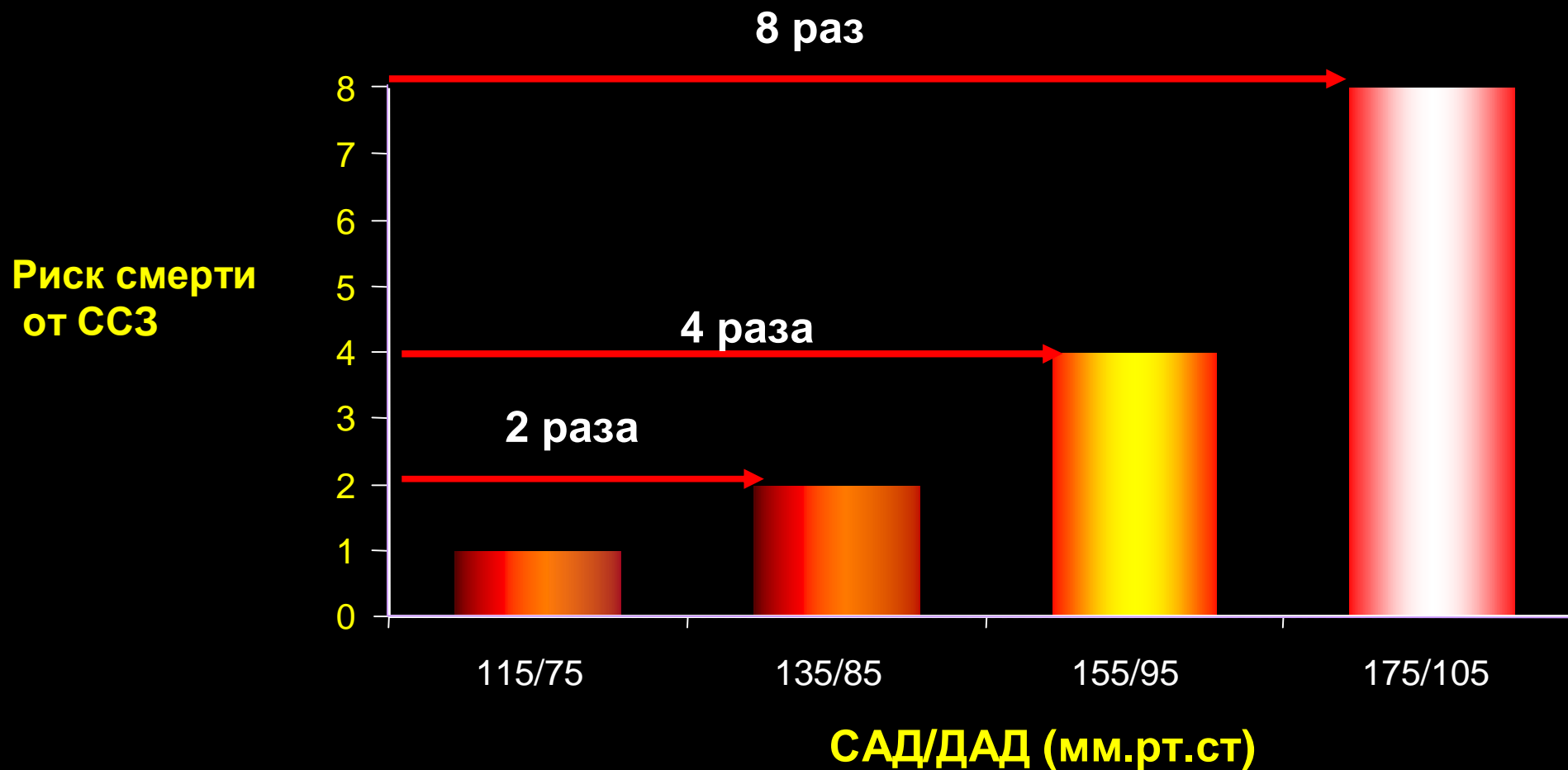
Артериальная гипертензия

- ∅ **Цель лечения артериальной гипертензии – максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности.**
- ∅ **Помощь больному включает немедикаментозную программу, коррекцию образа жизни больного и лекарственную терапию.**

Немедикаментозная программа

- ∅ Следует рекомендовать всем пациентам независимо от тяжести артериальной гипертензии.
- ∅ Снижение избыточной массы тела; потребление поваренной соли менее 5 граммов в день;
- ∅ Устранение курения;
- ∅ Ограничение употребления спиртных напитков – до 150 мл 100% этанола в неделю для мужчин и до 100 мл в неделю для женщин;
- ∅ Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности и продолжительностью не менее 30 – 60 мин на открытом воздухе 3 – 4 раза в неделю;
- ∅ Увеличение потребления калия с пищей

Риск сердечно-сосудистой смерти удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм.рт.ст.



Целевое АД при лечении артериальной гипертензии (ДАГ1)

Группы больных	Целевое АД
Общая популяция больных с АГ	< 140/90 мм рт. ст.
АГ + СД (при протеинурии <1 г/сут)	< 130/85 мм рт. ст.
АГ + СД (при протеинурии >1 г/сут)	< 120/75 мм рт. ст.
АГ + ХПН	< 120/75 мм рт. ст.

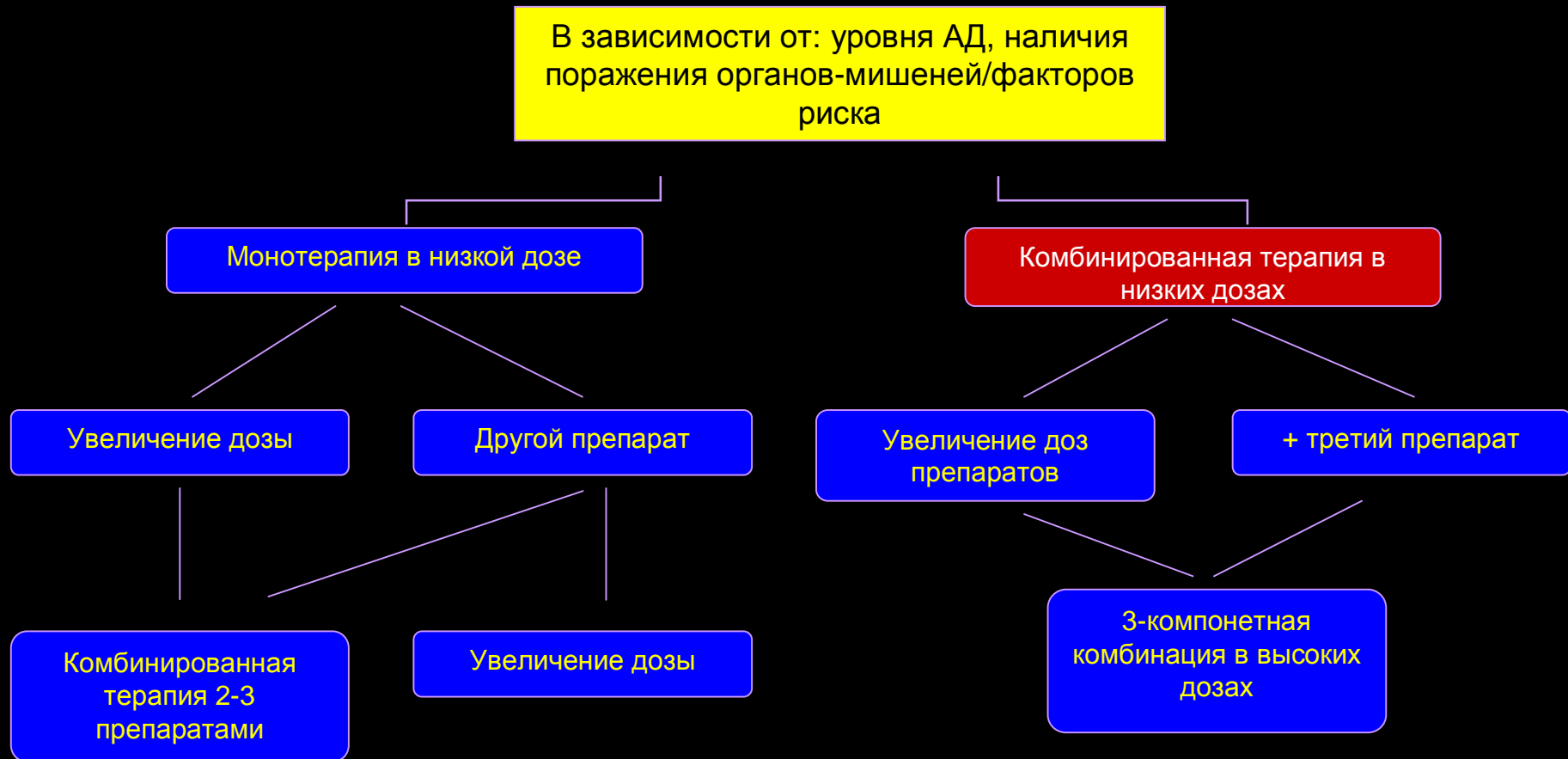
Основные принципы лекарственной терапии

- ∅ Критерием для назначения медикаментозной терапии является принадлежность к определенной группе риска, а не только степень повышения АД;
- ∅ Начало лечения с минимальных доз одного препарата или низкодозовых комбинаций.
- ∅ Если АД превышает 20/10 мм рт ст от целевых цифр, начальную терапию целесообразней начинать с двух препаратов. Один из которых – диуретик из группы тиазидов;
- ∅ Увеличение дозы или добавление второго препарата при недостаточной эффективности лечения;
- ∅ Переход к препаратам другого класса при недостаточной эффективности лечения.

Основные принципы лекарственной терапии

- ∅ Преимущественное использование для длительного лечения препаратов с 24-часовым эффектом при однократном приеме в сутки;
- ∅ Использование оптимальных комбинаций препаратов для достижения максимального гипотензивного действия и минимизации побочных эффектов препаратов;
- ∅ При АГ необходимо постоянное лечение индивидуально подобранным препаратом или их комбинаций;
- ∅ Прежде чем менять терапию, необходимо оценить возможные причины ее недостаточной эффективности.

Алгоритм лечения АГ (ESH/ESC)



Выбор между моно- и комбинированной терапией определяется уровнем АД, поражением органов-мишеней

ТЕРАПИЯ- 5 классов антигипертензивных средств

Основные классы антигипертензивных препаратов:

- ∅ β-блокаторы,
- ∅ Ингибиторы АПФ
- ∅ Диуретики,
- ∅ Антагонисты кальция
- ∅ Блокаторы ангиотензиновых рецепторов



***Подходят для начальной и поддерживающей
терапии гипертензии.***

Рекомендации для индивидуального выбора препаратов для лечения АГ

Класс препарата	Показания	Возможные показания	Противопоказания
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ЛЖ дисфункция • Перенесенный ИМ • Диабетическая нефропатия 	<ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность • ИБС • СД 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Гиперкалимия • Двухсторонний стеноз почечных артерий
α-Адрено-блокаторы-	<ul style="list-style-type: none"> • Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение толерантности к глюкозе • Дислипидемия 	<p>Относительные противопоказания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ортостатическая гипотензия • Сердечная недостаточность
Антагонисты рецепторов ангиотензина 2	<ul style="list-style-type: none"> • Непереносимость ингибиторов АПФ (кашель) 	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность, • Гиперкалиемия • Двухсторонний стеноз почечных артерий
Агонисты имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболический синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • СД • Микроальбуминурия 	<p>Относительные противопоказания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АВ- блокада 2-3 степени • ХСН

Рекомендации для индивидуального выбора препаратов для лечения АГ

Класс препарата	Показания	Возможные показания	Противопоказания	Возможные противопоказания
Диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность • Пожилые пациенты • Систолическая АГ 	<ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет (в низких дозах) • Остеопороз 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра 	<ul style="list-style-type: none"> • Дислипидемия • Сексуально активные мужчины • СД • Почечная недостаточность (калий сберегающие диуретики)
В-адрено-блокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Стенокардия • Перенесенный ИФ • ХСН • Тахикардии 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • СД • Мигрень • Предоперационная АГ • Гипертиреоз • Эссенциальный тремор 	<ul style="list-style-type: none"> • ХОБЛ • Обструктивные заболевания сосудов • АВ блокада 2-3 степени 	<ul style="list-style-type: none"> • Дислипидемия • Спортсмены и физически активные пациенты • Заболевания периферических сосудов
Блокаторы кальциевых каналов	<ul style="list-style-type: none"> • Стенокардия • Пожилые пациенты • Систолическая АГ (длительно действующие дигидропиридины) 	<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания периферических артерий • Мигрень • Тахикардии • СД с протеинурией • АГ на фоне ХОБЛ 	<ul style="list-style-type: none"> • АВ блокада 2-3 степени 	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность (верапамил, дилтиазем)

Рекомендации по выбору гипотензивных средств при сочетании гипертонической болезни с другими заболеваниями

Сопутствующие заболевания и синдромы	Рекомендуемые препараты
Стенокардия	β-адреноблокаторы, диуретики (тиазиды), антагонисты кальция
Постинфарктный кардиосклероз с дисфункцией левого желудочка или сердечная недостаточность	Ингибиторы АПФ, диуретики (тиазиды, фуросемид), антагонисты кальция (амлодипин)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	Антагонисты кальция, селективные α-адреноблокаторы
Сахарный диабет	Ингибиторы АПФ, антагонисты кальция
Суправентрикулярная тахикардия	β-адреноблокаторы, верапамил или дилтиазем, празозин
Гиперхолестеринемия	Ингибиторы АПФ, амлодипин, доксазозин
Ожирение	Диуретики, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы
Перенесенный инсульт	Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы
Бронхиальная астма, обструктивный бронхит	Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, диуретики, α-адреноблокаторы
Беременность	Диуретики (тиазиды),

Критерии эффективности антигипертензивной терапии

Этап лечения	Критерий эффективности
1-6 мес. от начала лечения	Краткосрочные: <ul style="list-style-type: none">• снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более или достижение целевого уровня АД• отсутствие гипертонических кризов• сохранение или улучшение качества жизни• влияние на модифицируемые факторы риска
Более 6 месяцев от начала лечения	Среднесрочные: <ul style="list-style-type: none">• достижение целевых значений АД• отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений• устранение модифицируемых факторов риска
Длительные сроки наблюдения	Долгосрочные: <ul style="list-style-type: none">• стабильное поддержание АД на целевом уровне• отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней

Ø Антигипертензивными называются средства, понижающие повышенное артериальное давление.

Ø Данные средства используют как для лечения эссенциальной (первичной) гипертонической болезни, так и для лечения больных с симптоматической (вторичной) гипертензией, являющийся следствием заболеваний почек (гломерулонефрит, стеноз почечных артерий), эндокринных желез (феохромоцитомы), головного мозга (травмы черепа), а также отравлений (свинцом, витамином D и др.).

Повышение АД осуществляется и поддерживается, благодаря трем основным факторам:

- 1. Повышение общего периферического сопротивления (ОПС) сосудов. Данный показатель во многом зависит от симпатических норадренергических импульсов.**
- 2. Насосная функция сердца, его ударная функция, реализуемая через такой показатель как минутный объем крови (МОК).**
- 3. Объем циркулирующей крови (ОЦК).**

В зависимости от влияния антигипертензивных средств на различные факторы, осуществляют их классификацию.

Ø Классификация антигипертензивных средств:

I. Антиадренергические средства (средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической системы на сердечно-сосудистую систему - нейротропные средства):

**ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

∅ Метилдофа (Допегит, Альдомет)

∅ Клонидин (Гемитон, Клофелин)

∅ Моксонидин (Цинт)

∅ Рилменидин (Албарел)

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Ø Симпатолитики

- Резерпин=Рауседил
- Гуанетидин=Октадин

Ø Ганглиоблокаторы

- Азаметония бромид (Пентамин)
- Гексаметоний бензосульфонат
(Бензогексоний)
- Трепирия гидробромид (Гигроний)

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

**∅ Альфа-адреноблокаторы
неселективные**

- Фентоламин

∅ Альфа 1-адреноблокаторы

- Празозин

- Доксазозин

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

∅ Бета-адреноблокаторы

- Пропранолол
- Окспренолол
- Пиндолол
- Надолол
- Метопролол
- Атенолол
- Бисопролол

∅ Альфа- Бета-адреноблокаторы

- Лабеталол
- Карведилол

2. АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА II (ингибиторы РААС)

∅ ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН ПРЭВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

- Каптоприл (Капотен)
- Эналаприл (Ренитек)
- Лизиноприл (Диротон)
- Рамиприл (Тритаце)
- Квинаприл (Аккупро)
- Периндоприл (Престариум)

∅ БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА – 1 (АТ1)

- Лозартан (Козаар)
- Валсартан (Диован)

3. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Ø БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- **Нифедипин (Коринфар)**
- **Никардипин**
- **Исрадипин**
- **Нитрендипин**
- **Амлодипин (Норваск)**
- **Верапамил (Финоптин)**
- **Дилтиазем**

3. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Ø ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ

- Папаверин
- Эуфиллин (Теофилламин)
- Бендазол (Дибазол)

Ø ДЕЙСТВУЮЩИЕ ОПОСРЕДОВАННО ЧЕРЕЗ ОКСИД АЗОТА

- Нитропруссид натрия

Ø АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Диазоксид
- Миноксидил

4. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС

∅ ТИАЗИДОВЫЕ

- Гидрохлортиазид (Дихлотиазид, Гипотизид)

- Ксипамид (Аквафор)

∅ ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ

- Индапамид (Арифон)

∅ ПЕТЛЕВЫЕ

- Фуросемид (Лазикс)

∅ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ

- Спиринолактон (Верошпирон)

Классификация антигипертензивных средств

<p><i>Препараты основных групп:</i> характеризуются высокой эффективностью и безопасностью, подтвержденной с позиции медицины, основанной на доказательствах</p>	<ul style="list-style-type: none">β-адреноблокаторы;ингибиторы АПФ;диуретики;блокаторы медленных кальциевых каналов;α₁-адреноблокаторы;блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов;агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов
<p><i>Прочие лекарственные препараты:</i> характеризуются относительно низкой эффективностью или /и выраженными побочными эффектами</p>	<ul style="list-style-type: none">агонисты центральных α₂-адренорецепторов;вазодилататоры;активаторы калиевых каналов;неселективные α-адреноблокаторы;ганглиоблокаторы;симпатолитики

Центральные нейротропные средства

Основной механизм гипотензивного действия:

- ∅ **Понижение тонуса сосудодвигательного центра вследствие активации тормозных центров промежуточного мозга.**

Дополнительные положительные эффекты:

- ∅ **Регрессия гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии.**

Центральные гипотензивные средства

Активаторы α_2 -адрено-
и I_1 -имидазолиновых
рецепторов

Ø Клонидин
Ø Метилдофа

Селективные активаторы
 I_1 -имидазолиновых
рецепторов

Ø Моксонидин
Ø Рилменидин
(альбарел)

Механизм действия клонидина

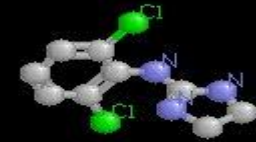
- Ø *Клонидин (гемитон)* – производное имидазолина – центральный миметик α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов.
- Ø Стимулирует рецепторы ядер солитарного тракта продолговатого мозга, что приводит к угнетению нейронов СДЦ и снижению симпатической иннервации.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ Клонидин

Антигипертензивный эффект обусловлен:

- 1. Торможением прессорного отдела сосудодвигательного центра и общим снижением тонуса симпатической иннервации, что проявляется:**
 - уменьшением сердечного выброса и МОК из-за урежения ЧСС, расширения емкостных сосудов;
 - снижением ОПС из-за уменьшения тонуса прекапиллярного отдела сосудистого русла;
 - 2. Уменьшением секреции катехоламинов надпочечниками;**
 - 3. Временным снижением продукции ренина;**
 - 4. Повышает чувствительность прессорных центров мозга к рефлекторным влияниям с барорецепторов сосудов.**
- ∅ Обладает анальгетической активностью.**

Клонидин (гемитон)



- ∅ При внутривенном введении гипотензивному действию может предшествовать кратковременное повышение артериального давления из-за стимуляции внесинаптических α_2 -адренорецепторов сосудов.
- ∅ При приеме внутрь латентный период препарата – 30-60 минут, при внутривенном введении – 3-6 минут.
- ∅ Длительность действия препарата 5-10 ч.
- ∅ Клофелин назначают внутрь по 0,075-0,15 мг 2-4 раза в сутки.

Центральные гипотензивные средства

Применение

Клонидин

- ∅ В связи с наличием побочных эффектов и появлением новых препаратов применение сократилось.
- ∅ Однако препарат эффективен при купировании гипертонических кризов.
- ∅ В офтальмологии - для снижения внутриглазного давления при глаукоме (глазные капли).
- ∅ Парентеральное применение проводится только в стационарах!
- ∅ Во время лечения запрещается употребление спиртных напитков.
- ∅ Через несколько недель постоянного приёма развивается толерантность.
- ∅ Её возникновение связывают с запуском компенсаторных гормональных механизмов, приводящих к задержке натрия и воды в организме.

КЛОНИДИН

**таб. по 0,075 мг и 0,15 мг;
амп. по 1 мл 0,01% раствора**

Rp: Clonidini 0,000075 (0,00015)

D. t. d. N. 50 in tab.

S. По 1 таблетке под язык

МЕТИЛДОФА

ДОПЕГИТ, АЛЬДОМЕТ

**Methyldopa - таб. по 0,25
(внутри по 1 таб. 2-3 р/день)**

Центральные гипотензивные средства



Группа	Отдельные препараты
Активаторы α_2-адрено- и I_1-имидазолиновых рецепторов	<p>∅ Метилдопа (допегит) превращается в α-метил-норадреналин, который является стимулятором центральных α_2-адренорецепторов.</p> <p>∅ При внутривенном введении начало действия через 1-3 часа, при приёме внутрь – через 5 часов. Максимальное гипотензивное действие развивается через 4-6 часов, длительность действия препарата – до суток.</p> <p>∅ Препарат назначают внутрь по 0,25 г 3-4 раза в день.</p>

Центральные гипотензивные средства

Группа	Отдельные препараты
Селективные активаторы I₁-имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none">∅ Моксонидин (цинт, физиотенз) – дополнительным механизмом гипотензивного действия является угнетение РААС.∅ Максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через 0,5 – 3 часа.∅ Несмотря на короткий период полужизни (около 3 часов), он контролирует артериальное давление в течение суток.∅ Препарат назначается по 0,2-0,4 мг один раз в сутки (утром).∅ Рилменидин (альбарел). Дозирование: от 1 мг 1 раз в день утром до 2 мг в 2 приема

Центральные гипотензивные средства

Применение

Метилдофа

- Применяется при разных формах гипертонической болезни, в том числе у беременных.
- При длительном приёме развивается толерантность, что объясняется повышением активности барорецепторов.

Побочные эффекты центральных гипотензивных средств

*Активаторы
α₂-адрено- и I₁-
имидазоли-
новых
рецепторов*

- при внезапной отмене препаратов возникает синдром "отдачи";
 - эффект «первой дозы»;
 - постуральная гипотензия;
 - седативное и гипногенное действие;
 - замедление скорости психических и физических реакций;
 - снижение аппетита и секреции слюнных желез;
 - повышенная утомляемость
- Дополнительно для Метилдофы*
- нарушений сердечного ритма.
 - нарушение функций печени.
 - гемолитическая анемия.
 - головокружение.

Побочные эффекты центральных гипотензивных средств

Селективные активаторы I₁-имидазолиновых рецепторов

- Повышенная утомляемость;
- головные боли, головокружение, нарушение сна;
- сухость во рту;
- периферические отеки.
- седативное действие.

Ингибиторы АПФ

Зачем данные группу ЛС надо знать?

80 % б-х имеют
сопутствующие
заболевания

Ø 23 % - ИБС

Ø 22% - липидные
нарушения

Ø 10 %- СД

Ø 10 % - почки

Ø 6 % - НК

Ø 5% - с. Лериша

Ø 4% - ХОБЛ

Ø 1% - подагра

Чем лечат АГ в Москве:

Ø 27% - иАПФ

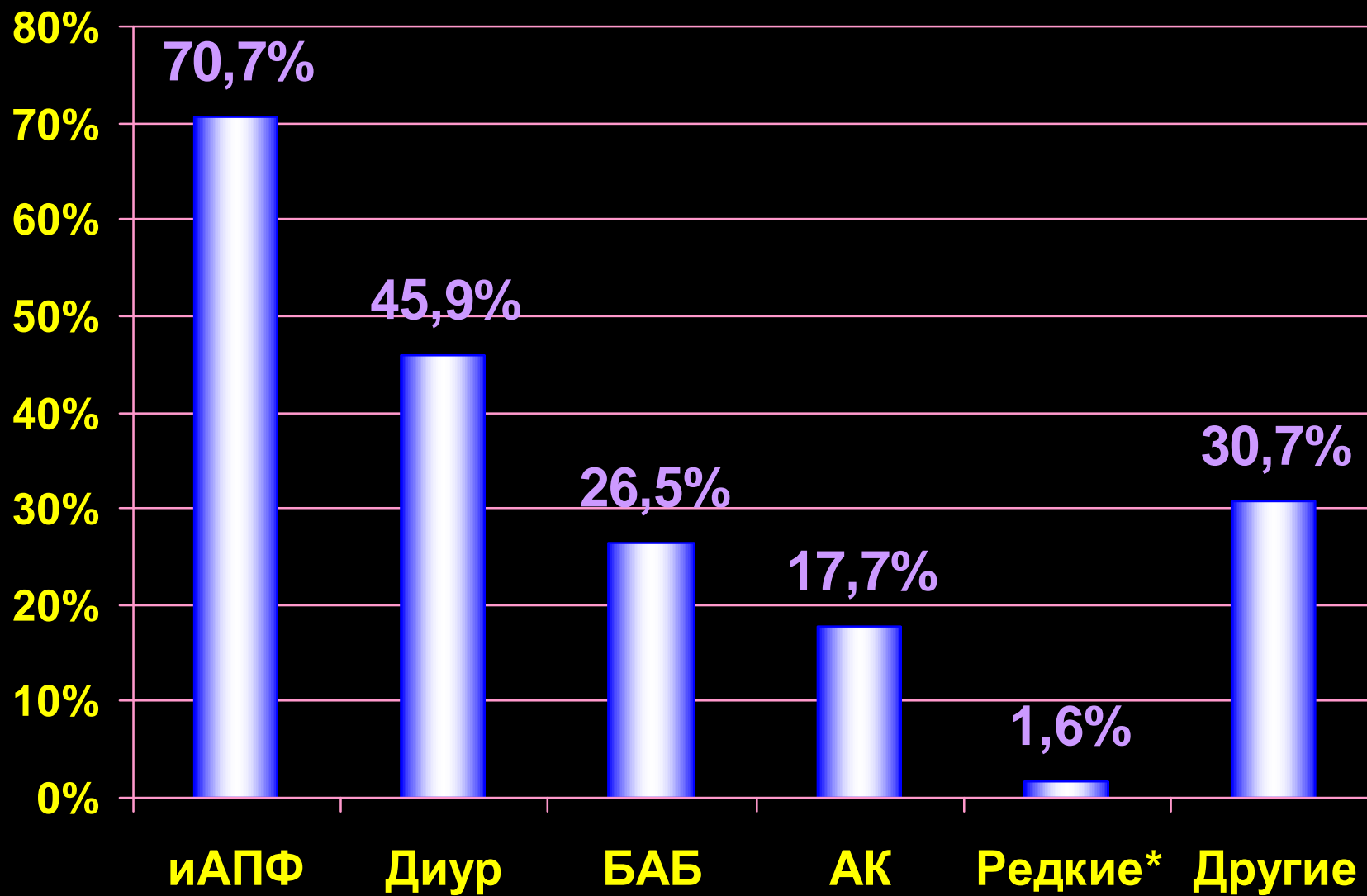
Ø 27% -диуретики

Ø ББ - 18 %

Ø АК - 14%

Ø прочее - 14%

Чем лечатся россияне?

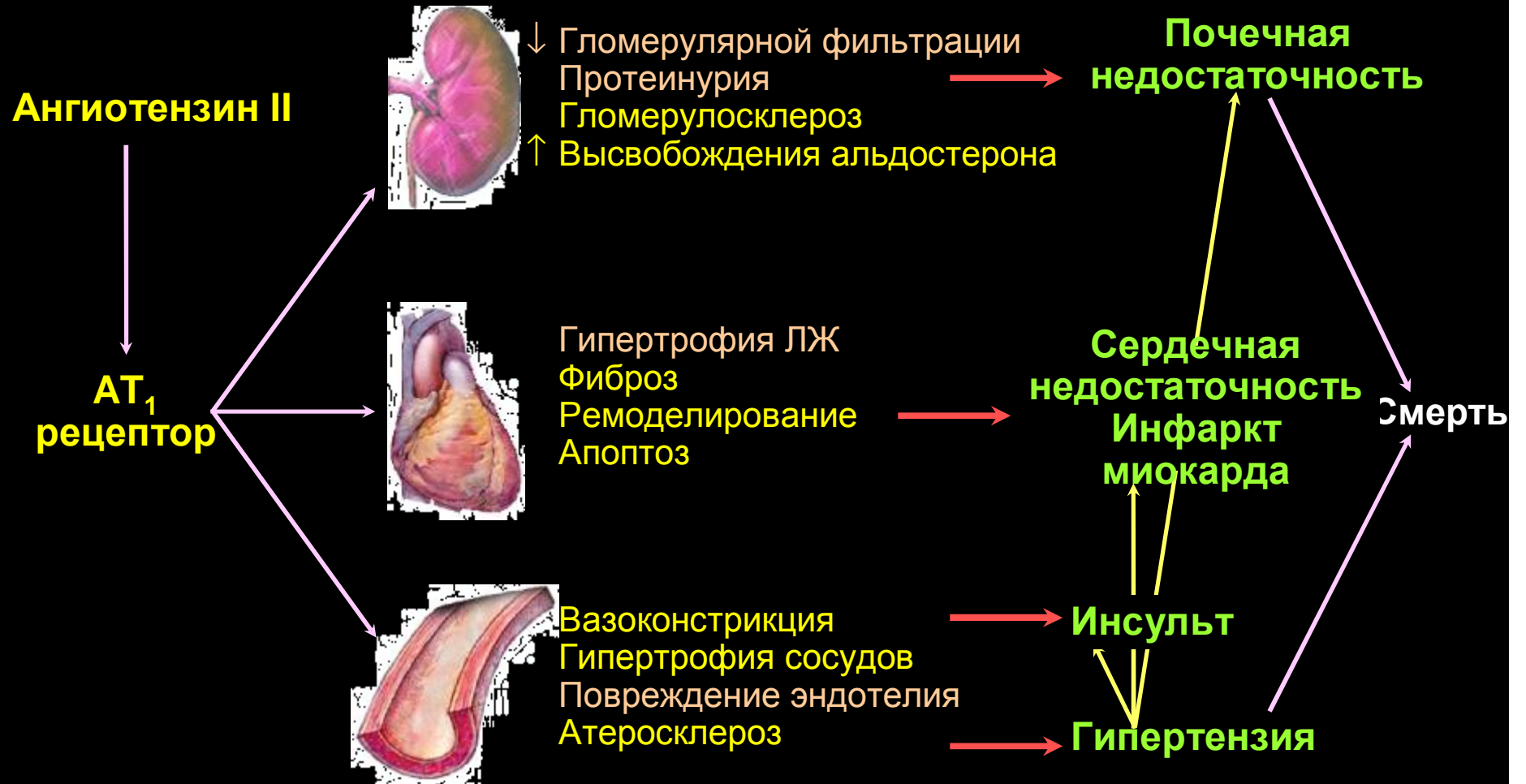


Причины использования ингибиторов АПФ

- ∅ Ингибиторы АПФ занимают важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.
- ∅ Их применение привело к снижению заболеваемости и смертности и улучшению качества жизни больных с сердечно-сосудистыми расстройствами.
- ∅ Положительными свойствами их является отсутствие синдрома отмены, влияния на сексуальную функцию и липидный обмен.

Ангиотензин II

Прямой и опосредованный эффекты повреждения органов-мишеней



Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ – это название класса препаратов, применяемое для обозначения группы лекарственных средств, оказывающих действие через конкурентное ингибирование АПФ.

Ингибиторы АПФ

- ∅ В 1975 г. (D. Cushman и соавт.) был синтезирован каптоприл, первый представитель большой группы лекарственных препаратов, известных под названием ингибиторов ангиотензин - конвертирующего фермента (АКФ).
- ∅ Вскоре были синтезированы два других ингибитора АКФ - лизиноприл и эналаприл.
- ∅ В настоящее время в клинической практике используется уже несколько десятков ингибиторов АКФ.

Классификация ингибиторов АПФ

- ∅ *Препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2-3 раза в сутки (например, каптоприл и метиоприл);*
- ∅ *Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (например, эналаприл, делаприл, зофеноприл и др.);*
- ∅ *Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев можно принимать 1 раз в сутки (например, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл и др.);*
- ∅ *Препараты сверхдлительного действия трандолаприл, 36-48 ч.*

Классификация ингибиторов АПФ

Препараты, содержащие сульфгидрильную группу

∅Алацеприл

∅Каптоприл

∅Зофеноприл

∅Метиоприл

Препараты, содержащие карбоксиалкильную группу

∅Делаприл

∅Рамиприл

∅Квинаприл

∅Спираприл

∅Лизиноприл

∅Трандолаприл

∅Моэксиприл

∅Цилазаприл

∅Периндоприл

∅Эналаприл

Препараты, содержащие фосфинильную группу

∅Фозиноприл

∅Церонаприл

Препараты, содержащие гидроксамовую группу

∅Идраприл

Классификация ингибиторов АПФ по L. Оrie, 1999г.

I класс - липофильные препараты

∅ Каптоприл (капотен)

II класс - липофильные пролекарства:

Подкласс IIА - препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки (более 60 %)

∅ Делаприл (адекут)

∅ Квинаприл (аккупро)

∅ Периндоприл (престариум)

∅ Цилазаприл (инхибейс)

∅ Эналаприл (ренитек)

Подкласс IIВ - препараты, активные метаболиты которых выводятся как через почки, так и с желчью и калом

∅ Моэксиприл (моэкс)

∅ Рамиприл (тритаце)

∅ Фозиноприл (моноприл)

Подкласс IIС - препараты, активные метаболиты которых выводятся через печень (элиминация более 60%)

∅ Спираприл (квадроприл)

∅ Трандолаприл (гоптен)

III класс - гидрофильные лекарства

∅ Лизиноприл

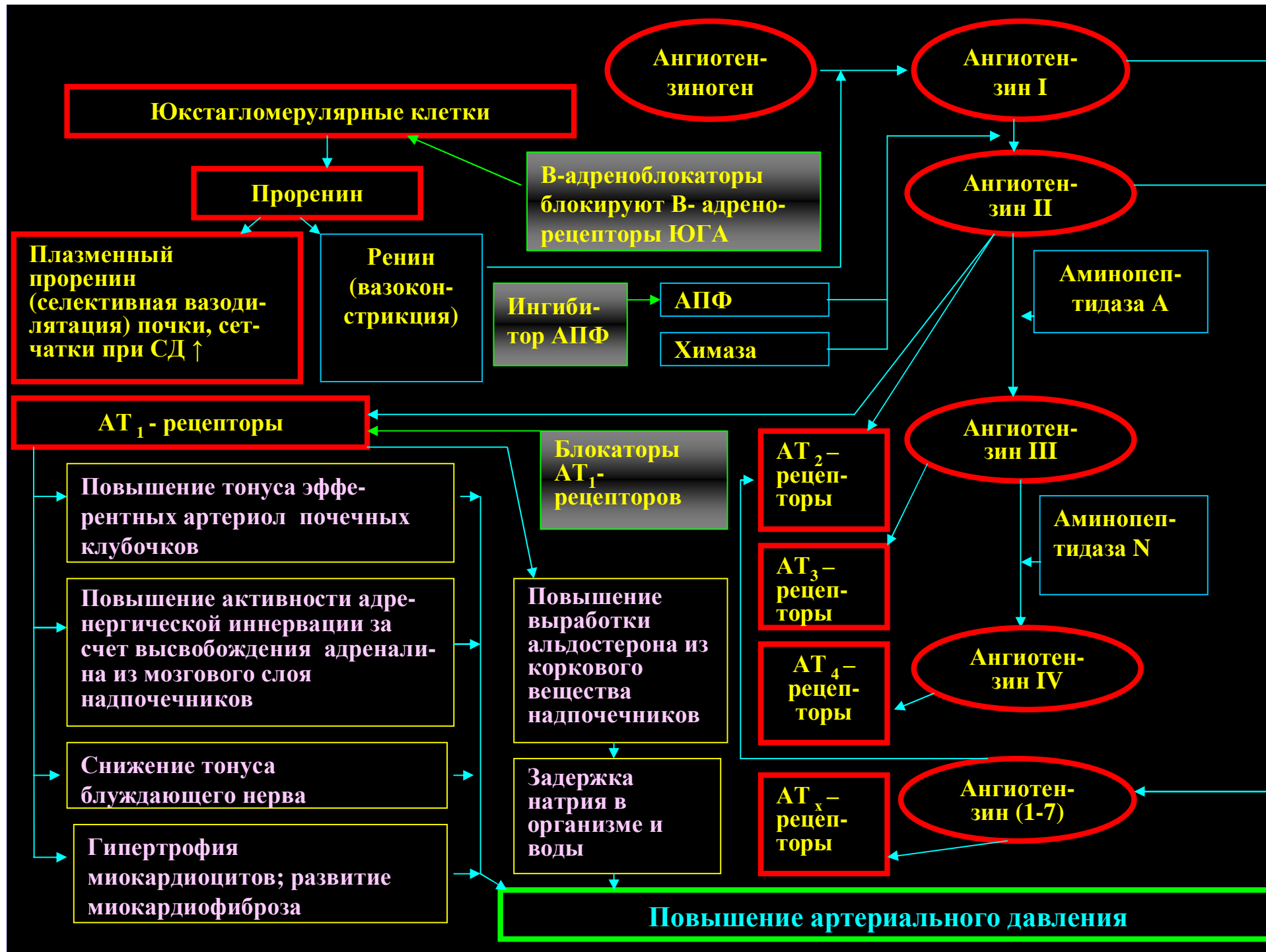
IV класс – двойные и тройные ингибиторы металлопротеаз

∅ Аладотрил

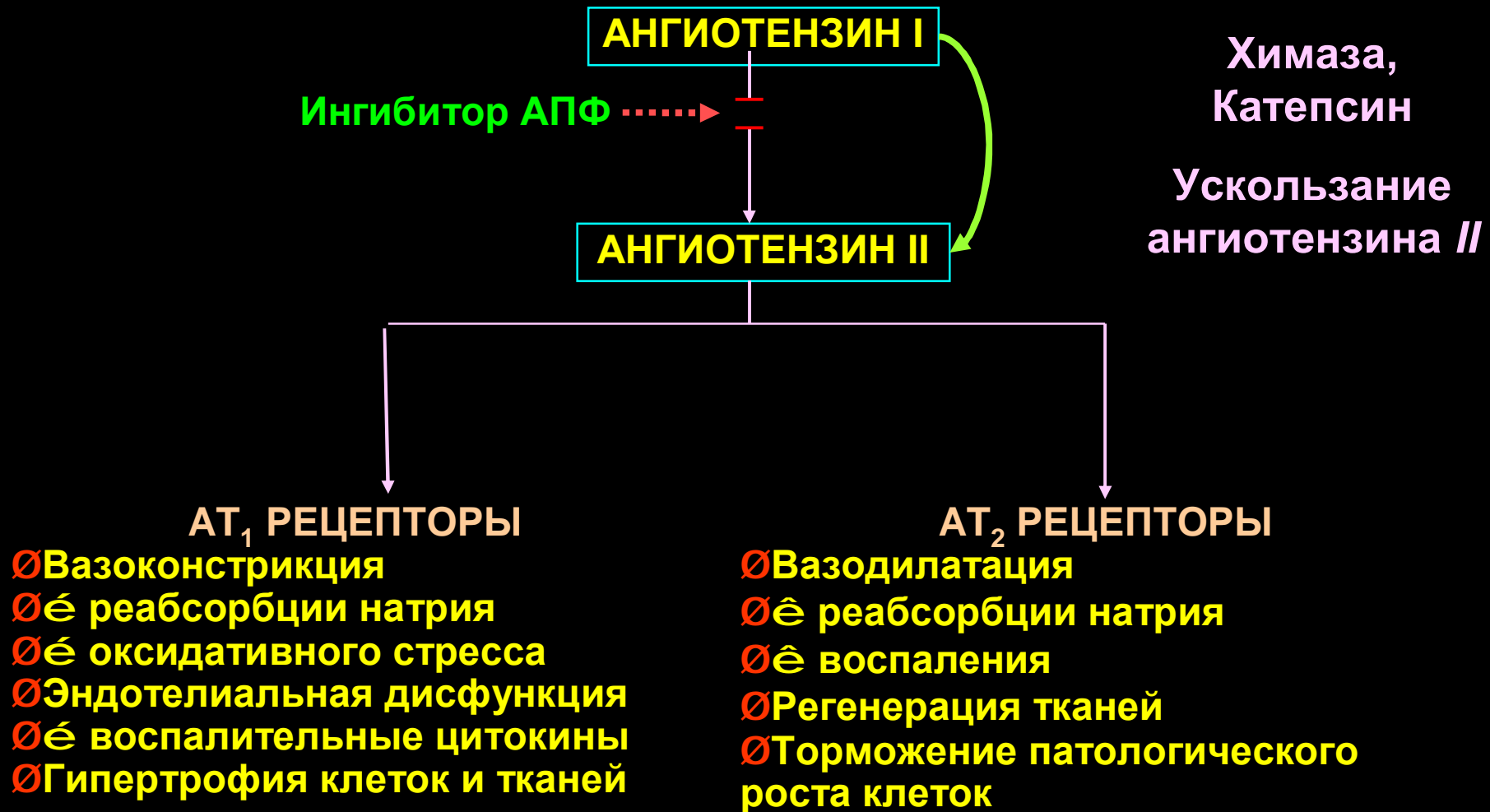
Фармакодинамика ингибиторов АПФ
связана с подавлением синтеза АТ II, что обуславливает их антигипертензивный и антиатерогенный эффекты, положительное действие на функции сердца при сердечной недостаточности и ИБС

Сравнительная характеристика АТ₁ и АТ₂ – ангиотензиновых рецепторов

	АТ ₁ – ангиотензиновые рецепторы	АТ ₂ – ангиотензиновые рецепторы
Хромосома	Хромосома 3	Хромосома X
Агонисты	Ангиотензин II Ангиотензин IV	Ангиотензин II Ангиотензин (1-7)
Эффекты	Вазоконстрикция	Вазодилатация
	Вазоконстрикция эфферентных артериол почечных клубочков	Вазодилатация эфферентных артериол почечных клубочков
	Синтез и секреция альдостерона	Регуляция натрийуреза в зависимости от уровня АД
	Реабсорбция натрия, воды, бикарбонатов в проксимальных почечных канальцах	Всасывание натрия и воды в в проксимальных почечных канальцах и тощей кишке
	Высвобождение аргинин-вазопрессина	Стимуляция апоптоза (запрограммированной гибели клеток)
	Высвобождение адреналина из мозгового слоя надпочечников	Торможение пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток
	Цитотоксическое действие на миокард	Активация кининогена (а значит брадикинина)
	Гипертрофия кардиомиоцитов, развитие миокардиофиброза	Торможение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов



Фармакодинамика ингибиторов АПФ



Фармакодинамика ингибиторов АПФ

Ø **Хронический гипотензивный эффект ингибиторов АПФ связан с ингибированием не АПФ плазмы крови, а локально продуцируемого или тканевого АПФ.**

РААС

системная и локальная

Краткосрочные
эффекты:

- вазоконстрикция,
- ↑ АД,
- выделение
альдостерона

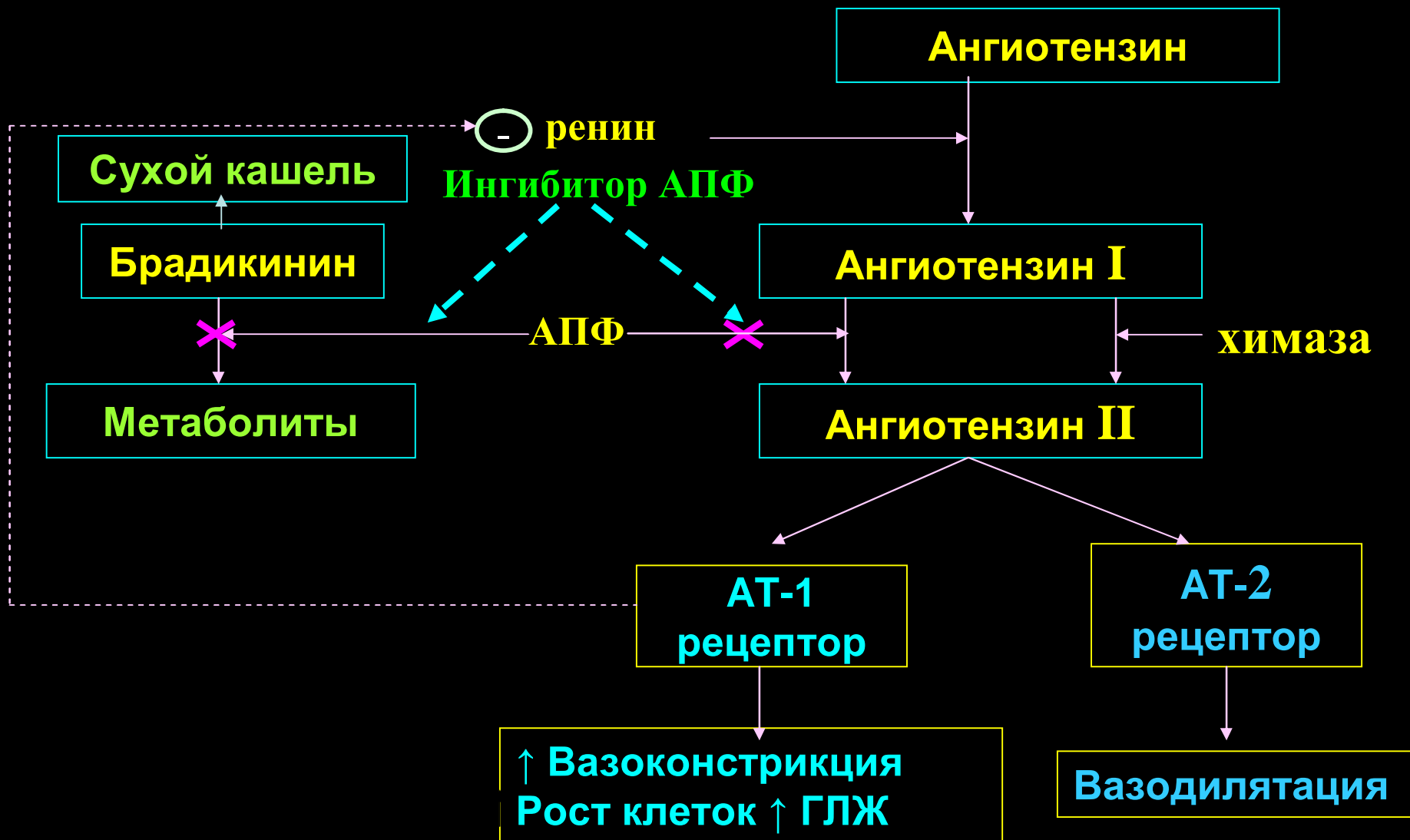
Длительные
эффекты:

- гипертрофия
миоцитов,
фибробластов,
↑ коллагенов.

Фармакодинамика ингибиторов АПФ

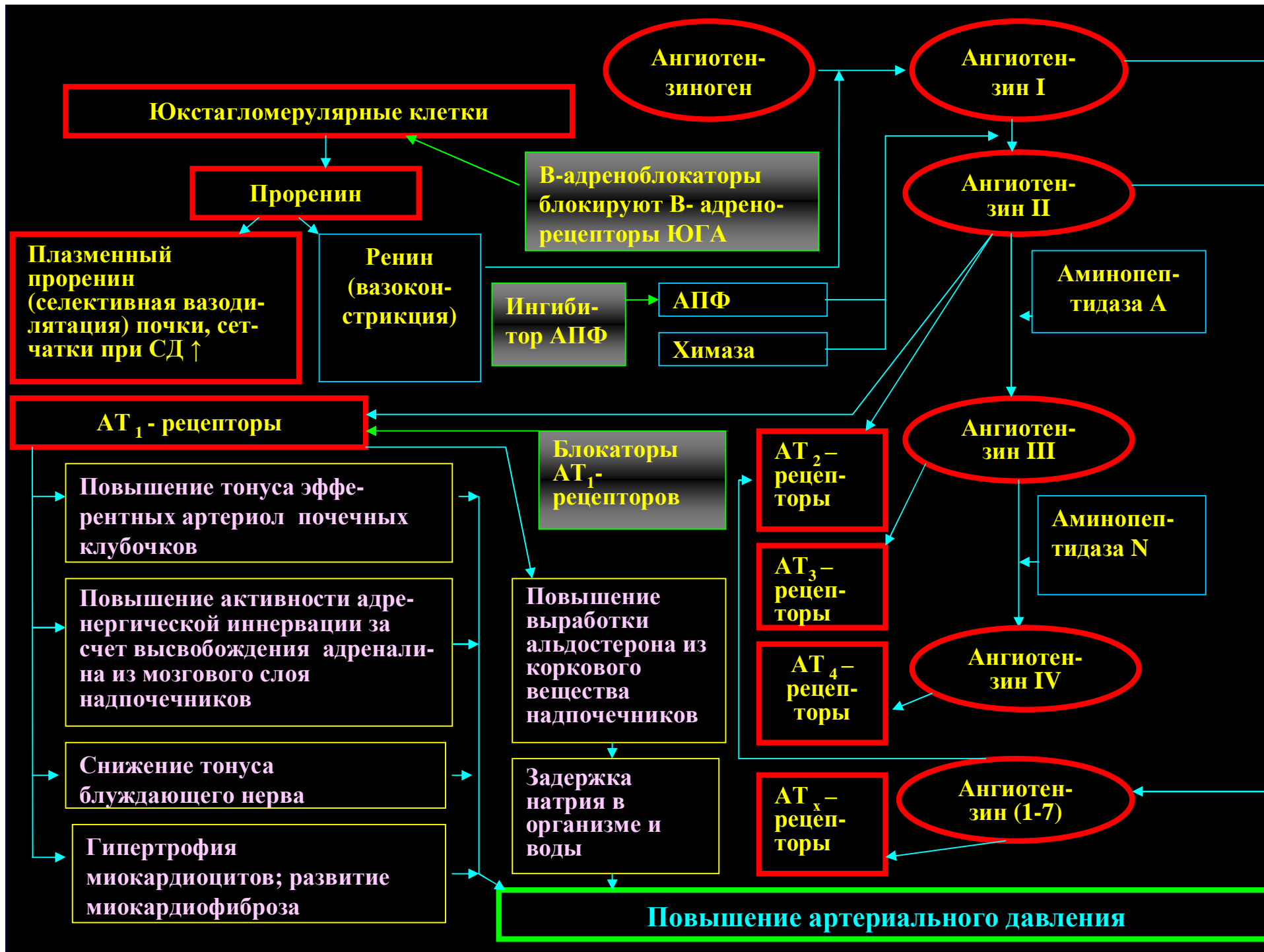
- Ø Другая функция дипептидиловой карбоксипептидазы заключается в инактивации брадикинина: после отщепления двух аминокислотных остатков от C-концевого участка молекулы брадикинина он утрачивает свою биологическую активность, то есть ингибиторы АПФ ответственны за деградацию мощного вазодилатирующего агента – брадикинина.
- Ø Брадикинин является не только прямым вазодилататором, но и способствует освобождению из эндотелиальных клеток двух других мощных дилататоров – эндотелий-продуцируемого релаксирующего фактора (оксида азота – NO) и простагландинов.

Фармакодинамика ингибиторов АПФ в системе РААС.



Фармакодинамика ингибиторов АПФ

- ∅ **Ангиотензин II не только является артериальным вазоконстриктором, но и стимулирует секрецию альдостерона и повышает активность симпатико-адреналовой системы.**
- ∅ **Таким образом, назначение ингибиторов АПФ вызывает артериальную вазодилатацию, а также приводит к уменьшению секреции альдостерона и снижению активности симпатико-адреналовой системы, что позволяет их рассматривать как непрямые антиадренергические вещества, и предотвращают задержку соли и воды вследствие снижения уровня альдостерона.**



Основные фармакологические эффекты ингибиторов АПФ

Сердечно-сосудистые эффекты

- ∅ Системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, уменьшение ОПСС и посленагрузки на ЛЖ)
- ∅ Венозная вазодилатация (снижение наполнения ЛЖ, т.е. его преднагрузки)
- ∅ Обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ и миокардиофиброза (кардиопротекция)
- ∅ Подавление гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что сопровождается увеличением просвета сосудов (вазопротекция)
- ∅ Предотвращение дилатации ЛЖ (кардиопротекция)
- ∅ Антиишемические эффекты (при острой ишемии миокарда, его реперфузионном повреждении, в условиях «оглушенного миокарда» и кардиоплегии) (кардиопротекция).
- ∅ Цитопротекция (сохранение макроэргических фосфатов и цитозольных ферментов внутри клеток) в условиях ишемии, гипоксии, анафилаксии

Основные фармакологические эффекты ингибиторов АПФ

Почечные эффекты

- ∅ Увеличение натрийуреза и диуреза, задержка калия в организме (калийсберегающее действие);
- ∅ Вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков (ренопротекция);
- ∅ Снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол (ренопротекция);
- ∅ Уменьшение размеров пор в клубочковом фильтре в результате сокращения мезангиальных клеток;
- ∅ Торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов (ренопротекция).

Основные фармакологические эффекты ингибиторов АПФ

Нейрогуморальные эффекты

- ∅ Уменьшение синтеза и секреции альдостерона
- ∅ Снижение активности симпато-адреналовой системы
- ∅ Повышение тонуса блуждающего нерва
- ∅ Нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов
- ∅ Уменьшение высвобождения вазопрессина (антидиуретического гормона)
- ∅ Повышение образование ангиотензиногена (1-7), обладающего вазодилатирующими свойствами и натрийуретическим действием
- ∅ Увеличение высвобождения оксида азота (эндотелиального фактора расслабления), простациклина, простагландина E₂ в головном мозге, сосудистой стенке и почках
- ∅ Увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена, и уменьшение образования ингибитора активатора плазминогена 1 типа, т.е. повышение фибринолитической активности крови
- ∅ Повышение содержания предсердного натрийуретического пептида в крови и миокарде

Основные фармакологические эффекты ингибиторов АПФ

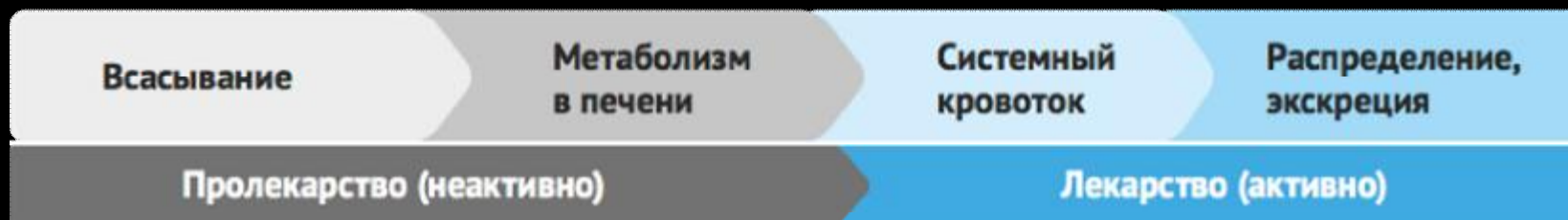
Другие эффекты

- ∅ Улучшение метаболизма глюкозы (повышение чувствительности и периферических тканей к действию инсулина);
- ∅ Антиатерогенные эффекты;
- ∅ Торможение миграции моноцитов/макрофагов.

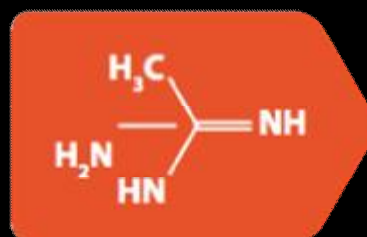
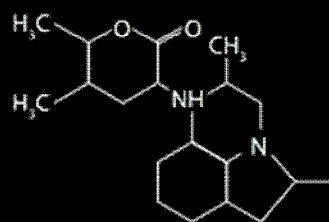
Фармакокинетические показатели ингибиторов АПФ

- ∅ Ингибиторы АПФ в основном назначают во внутрь, только вазотек (активная форма эналаприла) можно назначать внутривенно.
- ∅ Ингибиторы АПФ хорошо всасываются из ЖКТ их применяют независимо от приема пищи, только каптоприл назначают за 2-3 ч. до еды.
- ∅ Все препараты (кроме каптоприла, лизиноприла и цериноприла) являются пролекарствами, они превращаются (диэстерифицируются) в активные метаболиты при первом прохождении через печень.

Фазы биотрансформации периндоприла



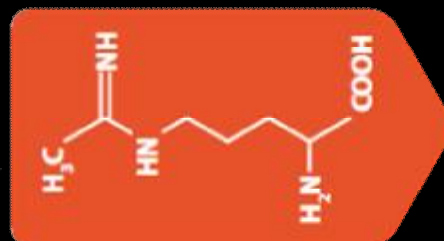
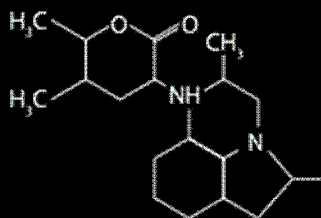
Периндоприл
tert-бутиламин (эрбумин)



Периндоприлат



Периндоприл
аргинин



Фармакокинетика ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч*	Основной путь выведения **
Каптоприл	65-70	30	2-6	Почки
Квинаприл	30-50	95-97	1-3	Почки
Моэксиприл	22	70-72	10	Почки+печень (50%)
Периндоприл	65	20	27-33 (до 60)	Почки
Рамиприл	55-65	56	23-48	Почки+печень (40%)
Спироприл	45	89	40	Почки+печень (50%)
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24 (>100)	Почки+печень (66%)
Фозиноприл	32	95	12-15	Почки+печень (50%)
Цилазаприл	52	...	8-24 (до 86)	Почки
Эналаприл	40	50	2-11 (до 35)	Почки

• Указан период полувыведения из плазмы крови для каптоприла и активных диацидных метаболитов липофильных пролекарственных ингибиторов АПФ. В скобках указано значение периода полувыведения, которое, как полагают, отражает элиминацию активных метаболитов после диссоциации их из комплекса с мембранными АПФ.

** В скобках указана доля активных метаболитов, которая выводится из организма с желчью и калом.

Начало и продолжительность антигипертензивного действия, суточные дозы и кратность приема ингибиторов АКФ

Препарат	Максимум действия, ч	Длительность действия, ч	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема раз в сутки
Каптоприл	1-2	8-12	50-100	3
Квинаприл	2-3	<24	10-40	1-2
Моэксиприл	3-6	<24	7,5-15	1-2
Периндоприл	4-8	24	4-8	1
Рамиприл	5-12	<24	5-10	1-2
Спираприл	4-8	<24	6-12	1
Трандолаприл	4-8	>24	2-4	1
Фозиноприл	3-6	12-24	20-40	1-2
Цилазаприл	3-7	<24	2,5-5	1
Эналаприл	8	12-24	10-24	2

Подбор дозы ингибиторов АПФ

- ∅ Дозу ингибитора АКФ и кратность его приема подбирают таким образом, чтобы обеспечить 24-часовой контроль АД и в то же время не допускать чрезмерного снижения АД на максимуме действия препарата.
- ∅ После первой принятой дозы давление в положении стоя должно снижаться в среднем не более чем на 9/5 мм.рт.ст.
- ∅ После снижения давления в ответ на введение первой дозы возможен его подъем с сохранением плато в последующие 4-6 дней.
- ∅ В дальнейшем снижать давление надо медленно в среднем на 10 мм.рт.ст. в течении 2 нед.

Подбор дозы ингибиторов АПФ

- ∅ Для этого АД необходимо измерять на максимуме действия данного препарата и в конце междозового интервала (т.е. обычно через 24 ч после приема ингибитора АКФ длительного действия).
- ∅ Важно, чтобы ингибиторы АКФ и другие антигипертензивные препараты более или менее равномерно снижали АД в течение суток.
- ∅ Степень снижения АД перед приемом следующей дозы препарата должна составлять не менее $1/2$ - $2/3$ от снижения АД в период наибольшего антигипертензивного эффекта предыдущей дозы.
- ∅ Иными словами, степень снижения АД на максимуме действия антигипертензивного препарата не должна превышать степень снижения АД в конце междозового интервала более чем в 2 раза.

Основные показания для назначения ингибиторов АПФ

Влияние ингибиторов АПФ на прогноз заболевания и жизни

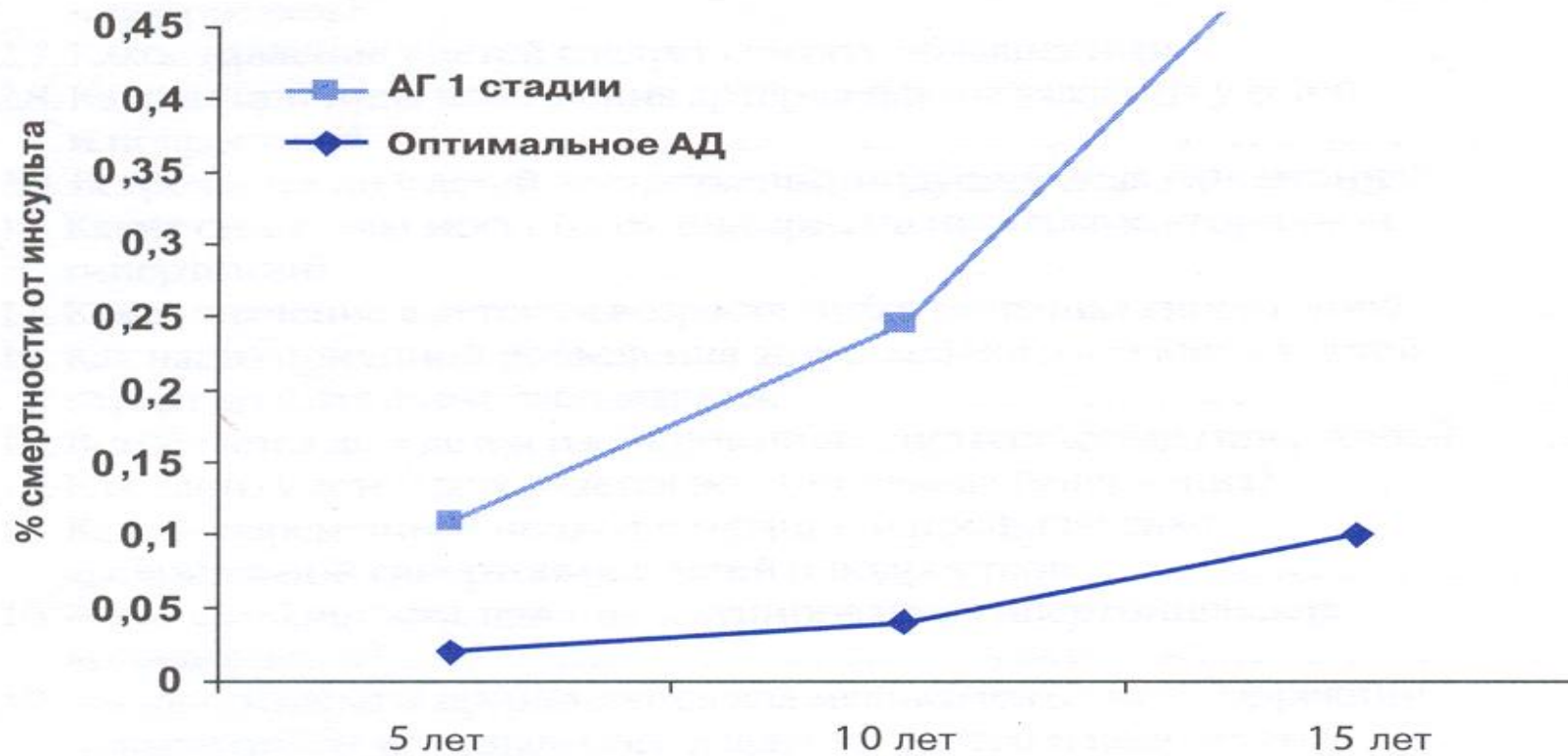
№	Влияние на прогноз заболевания и жизни
1.	Снижают смертность при: Ø сердечной недостаточности Ø артериальной гипертонии Ø ИБС Ø инфаркте миокарда
2.	Снижают необходимость госпитализации
3.	Уменьшают частоту осложнений при: Ø артериальной гипертонии Ø сердечной недостаточности
4.	Снижают необходимость в дополнительной терапии
5.	Уменьшают прогрессирование патологии сердечной мышцы
6.	Периндоприл уменьшает риск повторных мозговых инсультов
7.	Периндоприл снижает угрозу сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС без сердечной недостаточности

Основные показания для ингибиторов АПФ

- ∅ Артериальная гипертензия любой этиологии (в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками и антигипертензивными средствами других групп);
- ∅ Купирование гипертонических кризов (каптоприл внутрь и сублингвально или внутривенное введение лизиноприла);
- ∅ Хроническая сердечная недостаточность (в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами);
- ∅ Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка;
- ∅ Ишемическая болезнь сердца (для снижения инфарктной зоны, с целью дилатации коронарных сосудов и снижения дисфункции при реперфузии, для снижения риска развития повторного инфаркта миокарда);
- ∅ Диабетическая ангиопатия.

Применение ингибиторов АПФ позволяет снизить риск развития первичных и вторичных инсультов у больных с артериальной гипертензией

Рис 1. Смертность от инсульта при оптимальном АД и АГ 1 стадии (данные исследования MRFIT, n=347978)

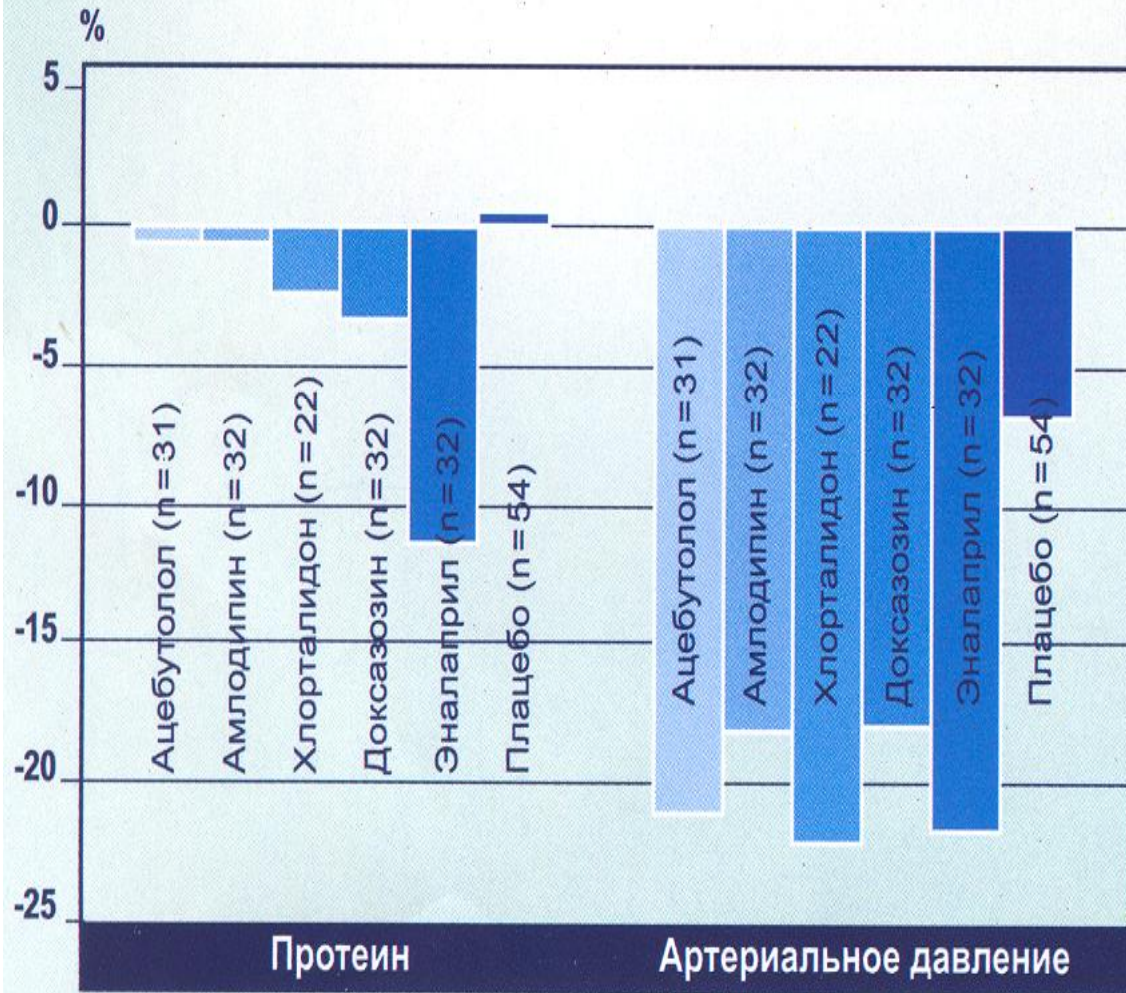


Neaton J. et al. Hypertension, 1995

Подагра и артериальная гипертензия

ØЭналаприл – метаболически нейтрален, а также обладает урикозурической активностью, что делает его препаратом выбора при сочетании подагры и артериальной гипертензии.

Эффективная нефропротекция – основа для выбора энalapрила в качестве препарата 1-й линии у больного с артериальной гипертонией и сахарным диабетом



Артериальное давление снижают многие препараты, но только энalapрил снижает экскрецию альбуминов почками (TOMHS)

*Abraham P. A. et al.
Am. J. Hypertens. 7.
965–974. 1994.*

Критерии эффективности и безопасности ингибиторов АПФ

Заболевания, синдромы, состояния	Прогнозируемые осложнения	Критерии контроля
Неосложненная АГ и ХСН	-	Определение уровня АД, гипертрофии миокарда и параметров центральной гемодинамики
Почечная недостаточность	Развитие гиперкалиемии, возможность кумуляции гидрофильных препаратов, усиление гипотензии	Определение в крови концентрации креатинина и ионов калия, в почках – скорости клубочковой фильтрации
Стеноз почечных артерий	Развитие резкой гипотензии (синдром «первой дозы»)	Контроль АД в вертикальном и горизонтальном положении
Мочекаменная болезнь	Рост уратных камней	Анализ мочи, УЗИ почек
Сахарный диабет	Возможность гипогликемии	Определение концентрации глюкозы в крови
Бронхообструктивные заболевания	Возможность бронхоспастических состояний	Контроль за состоянием бронхиальной проходимости

Побочное действие ингибиторов АПФ

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью в зависимости от применявшихся препаратов

Лекарственные препараты	Относительный риск осложнений
В-адреноблокаторы	1,00
Диуретики	1,07 (0,41-2,82)
Ингибиторы АКФ	0,44 (0,19-1,01)
Антагонисты кальция	0,89 (0,45-1,75)
Препараты других групп	0,69 (0,17-2,75)

Примечание.

За **1,00** принят риск развития сердечнососудистых осложнений у больных гипертонической болезнью, леченных В-адреноблокаторами. В скобках указан **95%** доверительный интервал.

Побочные эффекты

∅ Гипотония “первой дозы”

∅ Сухой кашель (самый частый побочный эффект)

∅ Азотемия, нарушение функции почек

∅ Гиперкалиемия

∅ Ангионевротический отек (0,1-0,5%)

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ являются одними из наиболее безопасных сердечно-сосудистых средств.

Мучительный сухой кашель (имеет настойчивый характер, не купируется центральными противокашлевыми средствами (кодеином, тусупрексом) его появление связывают с накоплением брадикинина.

- ∅ По данным литературы, встречается у 1-39% больных, получающих ингибиторы АКФ. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, обычно прекращается в течение нескольких дней после отмены препарата. Отмена ингибитора АКФ на 2-3 дня нередко используется в качестве дифференциально-диагностической пробы у больных с сопутствующим хроническим заболеванием бронхолегочной системы.
- ∅ Если кашель за это время исчезает, то можно думать, что его причиной является терапия ингибитором АКФ.
- ∅ В таких случаях лучше заменить ингибитор АКФ другим антигипертензивным препаратом.
- ∅ Если кашель сохраняется несмотря на отмену ингибитора АКФ, то речь скорее всего идет об обострении бронхолегочного заболевания и нет необходимости отказываться от применения ингибиторов АКФ.

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

- Ø **Гипотензивный эффект** (головокружения, обмороки, рефлекторная тахикардия, боли в груди, коронарная гипоперфузия, ортостатический коллапс) встречаются у 1-3% больных.
- Ø Обычно развивается после приема первой дозы ингибиторов АКФ у больных с выраженной дисфункцией сердечной мышцы, а также у получающих диуретики, нитровазодилататоры или другие антигипертензивные препараты.
- Ø Чтобы уменьшить риск гипотонии, рекомендуют отменять диуретики и другие антигипертензивные препараты за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ.

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

- ∅ Дисфункция почек при лечении ингибиторами АПФ чаще встречается у больных с явной или скрытой патологией почек.
- ∅ Проявляется на 3-5 месяце лечения протеинурией.
- ∅ Значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке может быть первым проявлением почечной патологии у больных артериальной гипертензией.
- ∅ Допустимым считается повышение концентрации креатинина в сыворотке в среднем на 10-15% по сравнению с исходным уровнем.
- ∅ Дозу ингибитора АПФ уменьшают или препарат вообще отменяют, если концентрация креатинина в сыворотке возрастает на 40 мкмоль/л (примерно 0,5 мг/дл) или более.

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

Аллергические реакции

∅ Сыпь, зуд, набухание слизистых, афтозные язвы в полости рта, отеки, спазм бронхов, синдром Стивенса – Джонсона, наиболее часто наблюдается при использовании каптоприла, который в своем составе имеет сульфгидрильную группу, которая вызывает развитие аутоиммунизации.

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

- ∅ **Ангионевротический отек (отек Квинке-отек лица, губ, языка, голосовой щели, гортани) встречается гораздо реже, чем сухой кашель, - в 0,1-0,5% случаев, однако он может представлять непосредственную угрозу жизни больного.**
- ∅ **По этой причине ингибиторы АПФ не рекомендуется назначать больным гипертонической болезнью, у которых в анамнезе имеются указания на ангионевротический отек, вызванный одним из ингибиторов АПФ.**
- ∅ **По мнению некоторых авторов, ингибиторы АПФ не следует также назначать больным с идиопатическим ангионевротическим отеком в анамнезе.**

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

- ∅ Диспептические расстройства:
нарушение вкусовых ощущений
(проходят через 2-3 мес. после отмены
препарата), сухость во рту, рвота, боли
в животе, запор или диарея.

Побочные эффекты ингибиторов АПФ

Гиперкалимия

∅ Особенно велика опасность у
больных с почечной
недостаточностью

Противопоказания к применению ингибиторов АПФ

- ∅ Аллергические реакции;
- ∅ беременность и лактация;
- ∅ двусторонний выраженный стеноз почечных артерий (повышается возможность резкой гипотензии), тяжелая хроническая почечная недостаточность, выраженная (свыше 5,5 мМ/л) гиперкалиемия;
- ∅ гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией выходного тракта левого желудочка, констриктивный перикардит, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации;
- ∅ трансплантация внутренних органов;
- ∅ выраженная гипотония;
- ∅ подагрическая почка (обладающая урикозурическим действием, ингибиторы АПФ могут ускорить рост уратных камней);
- ∅ цирроз печени, хронический активный гепатит;
- ∅ облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
- ∅ тяжелые обструктивные заболевания легких.

Возможные сочетания ингибиторов АПФ

- ∅ ИАПФ+ α -блокаторы
- ∅ ИАПФ+ β -блокаторы
- ∅ ИАПФ+ антагонисты кальция
- ∅ ИАПФ+ препараты центрального действия
- ∅ ИАПФ+диуретики (особенно подходят тиазидные или петлевые диуретики)
- ∅ ИАПФ+сердечные гликозиды
- ∅ Кроме того, комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция оказывает более выраженное антипротеинурическое действие у больных с диабетической нефропатией, чем каждый из препаратов по отдельности.

Комбинированные препараты

Группы	Препарат	Лекарственные средства	Содержание, мг		
Ингибитор АПФ + диуретик	<i>Капозид</i>	Каптоприл	25	50	50
		Гидрохлортиазид	25	50	25
	<i>Нолипрел, нолипрел форте</i>	Периндоприл	2	4	
		Индапамид	0,625	1,25	
	<i>Ко-ренитек</i>	Эналаприла малеат	20		
		Гидрохлортиазид	10	10	
	<i>Энап-Н, Энап НЛ,</i>	Эналаприла малеат	25	12,5	
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов I типа + диуретик	<i>Ко-диован</i>	Валсартан	80	160	
		Гидрохлортиазид	12,5	12,5	
	<i>Гизаар</i>	Лозартан калия	50		
		Гидрохлортиазид	12,5		
Блокатор кальциевых каналов + ингибитор АПФ	<i>Тарка</i>	Верапамила гидрохлорид	180		
		Трандолаприл	2		

Комбинированные препараты

Группы	Препарат	Лекарственные средства	Содержание, мг	
Диуретики	<i>Триамтезид</i>	Гидрохлортиазид	12,5	
		Триамтерен	25	
	<i>Триампур композитум</i>	Гидрохлортиазид	12,5	
		Триамтерен	25	
	<i>Триам-ко</i>	Гидрохлортиазид	25	
		Триамтерен	50	
β -адреноблокаторы + диуретик	<i>Атегексал композитум</i>	Атенолол	50	100
		Хлорталидон	12,5	25
	<i>Теноретик</i>	Атенолол	100	
		Хлорталидон	25	
	<i>Вискальдикс</i>	Пиндолол	10	
		Клопамид	5	
β –адреноблокаторы + блокатор кальциевых каналов	<i>Логимакс</i>	Фелодипин	5	
		Метопролола сукцинат	47,5	

ПЕРЕЧЕНЬ

жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год

C09AA ингибиторы АПФ ~~Ø~~ Каптоприл

~~Ø~~ Лизиноприл

~~Ø~~ Периндоприл

~~Ø~~ Эналаприл

Эналаприл (enalapril)

Отличительные характеристики

- ∅ Самый изученный препарат из группы ингибиторов АПФ.
- ∅ Применение эналаприла после инфаркта миокарда снижает риск внезапной сердечной смерти^А и развития сердечной недостаточности, но не влияет на риск развития повторного инфаркта миокарда^В.
- ∅ При сердечной недостаточности уменьшает риск внезапной сердечной смерти^В, общей смертности^А, частоту госпитализаций^А.
- ∅ Уменьшает гипертрофию левого желудочка^В, в том числе у больных с хронической почечной недостаточностью^В.
- ∅ По антигипертензивному действию равен каптоприлу^В, периндоприлу^В, трандолаприлу^В, кандесартану^В.
- ∅ Замедляет прогрессирование заболеваний почек у больных артериальной гипертензией, не страдающих СД^А.
- ∅ При инфаркте миокарда раннее (в течение 24 ч) назначение эналаприла внутривенно пациентам со склонностью к гипотензии приводило к увеличению смертности больных^В.

1712 КИ с 1968 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Периндоприл (perindopril)

Отличительные характеристики

- ∅ При сердечной недостаточности уменьшает риск внезапной сердечной смерти^В, общую смертность^А, частоту госпитализаций^А.
- ∅ При хронической сердечной недостаточности малые дозы периндоприла (2 мг) вызывают менее выраженный эффект первой дозы по сравнению с малыми дозами эналаприла (2,5 мг)^В и каптоприла (6,5 мг)^В.
- ∅ При артериальной гипертензии периндоприл по эффективности и безопасности равен эналаприлу^В.
- ∅ Уменьшает гипертрофию левого желудочка^В более эффективно по сравнению с метопрололом^В.

189 КИ с 1986 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Рамиприл (ramipril)

Отличительные характеристики:

- ∅ При сердечной недостаточности уменьшает риск внезапной сердечной смерти^В, общей смертности^А, частоту госпитализаций^А.
- ∅ Рамиприл 1,25 - 5 мг/сут так же как и другие И-АПФ (эналаприл 2,5-40 мг/сут, каптоприл 12,5-50 мг/сут) снижает прогрессирование недиабетического поражения почек.
- ∅ Рамиприл 1,25 - 5 мг/сут так же как и другие И-АПФ (эналаприл 10-20 мг/сут, каптоприл 12,5-50 мг 2 раза в день, лизиноприл 10-20 мг/сут, периндоприл 2мг/сут) у нормотензивных пациентов с сахарным диабетом 1 типа и микроальбуминурией снижает прогрессирование к макроальбуминурии и увеличивает вероятность регрессии.
- ∅ Рамиприл снижает риск развития гипокалиемии и риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, сердечно-сосудистая смерть и мозговой инсульт) у пациентов высокого риска^В

425 КИ с 1983 года.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Моэксиприл (moxipril)

Отличительные характеристики:

- ∅ В большинстве исследований эффективности моэксиприл применяли у женщин в постменопаузе^B.
- ∅ В сочетании с тиазидным диуретиком повышается эффективность контроля артериального давления и снижается частота побочных эффектов, в том числе кашля до 2,14%^B.
- ∅ Самый малоизученный препарат.

31 КИ с 1993 года.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Фозиноприл (fosinopril)

Отличительные характеристики

- ∅ Фозиноприл (10 мг) дает меньший эффект первой дозы по сравнению с каптоприлом (6,5 мг)^B.
- ∅ Уменьшает гипертрофию левого желудочка^B.
- ∅ Не требуется изменение дозы при почечной недостаточности.

111 КИ с 1988 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Цилазаприл (cilazapril)

Отличительные характеристики

- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен каптоприлу^В, атенололу^С.
- ∅ При сердечной недостаточности уменьшает риск внезапной сердечной смерти^В, общей смертности^А, частоту госпитализаций^А.
- ∅ Замедляет прогрессирование заболеваний почек у больных артериальной гипертензией, не страдающих сахарным диабетом^А.
- ∅ Уменьшает гипертрофию левого желудочка^С.

216 КИ с 1986 г.

КАПТОПРИЛ

Captoprilum;

таб. по 0,0125, 0,025 и 0,05;

СИНОНИМ: капотен

Rp: Captoprili 0,025 (0,05)

D. t. d. N. 50 in tab.

S. По 1 - 2 таблетке под язык

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Идеальный антигипертензивный препарат

1. Эффективно снижает АД;
2. Позволяет контролировать АД 24 часа в сутки при приеме один раз в день;
3. Эффективен у всех пациентов с гипертензией;
4. Не вызывает нежелательных явлений;
5. Не обладает негативными метаболическими эффектами;
6. Доступен.

Классификация блокаторов AT_1 -рецепторов

По химической структуре не пептидные блокаторы AT_1 -рецепторов можно разделить на три основные группы:

- Ø бифениловые производные тетразола - лозартан, ирбезартан, кандезартан и др.;
- Ø небифениловые производные тетразола - эпрозартан и др.;
- Ø негетероциклические соединения – вальзартан.

Классификация блокаторов АТ₁-рецепторов

По механизму связывания с АТ₁-рецепторами доступные АТ₁-блокаторы разделяются на: конкурентные и неконкурентные антагонисты ангиотензина II.

- ∅ К конкурентным АТ₁-блокаторам относятся вальзартан, ирбезартан и лозартан;
- ∅ К неконкурентным - активная форма кандезартана цилексетила (кандезартан) и активный метаболит лозартана (Е-3174).

Локализация AT_1 и AT_2 -рецепторов

AT_1 -рецепторы

- ∅ эндотелий сосудов
- ∅ почки (выносящие артериолы)
- ∅ сердце
- ∅ надпочечники
- ∅ печень
- ∅ мозг
- ∅ β-клетки поджелуд. жел

AT_2 -рецепторы

- ∅ эндотелий сосудов
- ∅ почки (приносящие артериолы)
- ∅ надпочечники
- ∅ матка
- ∅ яичники
- ∅ мозг

Свойства AT_1 -рецепторов

- вазоконстрикция
- развитие внутриклубочковой гипертензии
- повышение реабсорбции натрия и воды
- стимуляция альдостерона, кортизола, вазопрессина, норадреналина
- стимуляция ангиотензиногена-1
- спазм кардиомиоцитов, гладк. мышц матки, кишечника
- гипертрофия кардиомиоцитов
- пролиферация эндотелия, гладкомышечных фибробластов, мезангиоцитов
- стимуляция супероксиданиона
- стимуляция жажды
- снижение тонуса vagus
- снижение синтеза ренина

**ПОВЫШЕНИЕ АД,
АТЕРОГЕНЕЗ**

Свойства AT₂- рецепторов

- ∅ вазодилатация
 - ∅ увеличение перфузии почек
 - ∅ натрийуретическое действие
 - ∅ высвобождение ANP и простациклина
 - ∅ антипролиферативный эффект
 - ∅ участие в процессах репарации и регенерации
 - ∅ стимуляция апоптоза
-
-

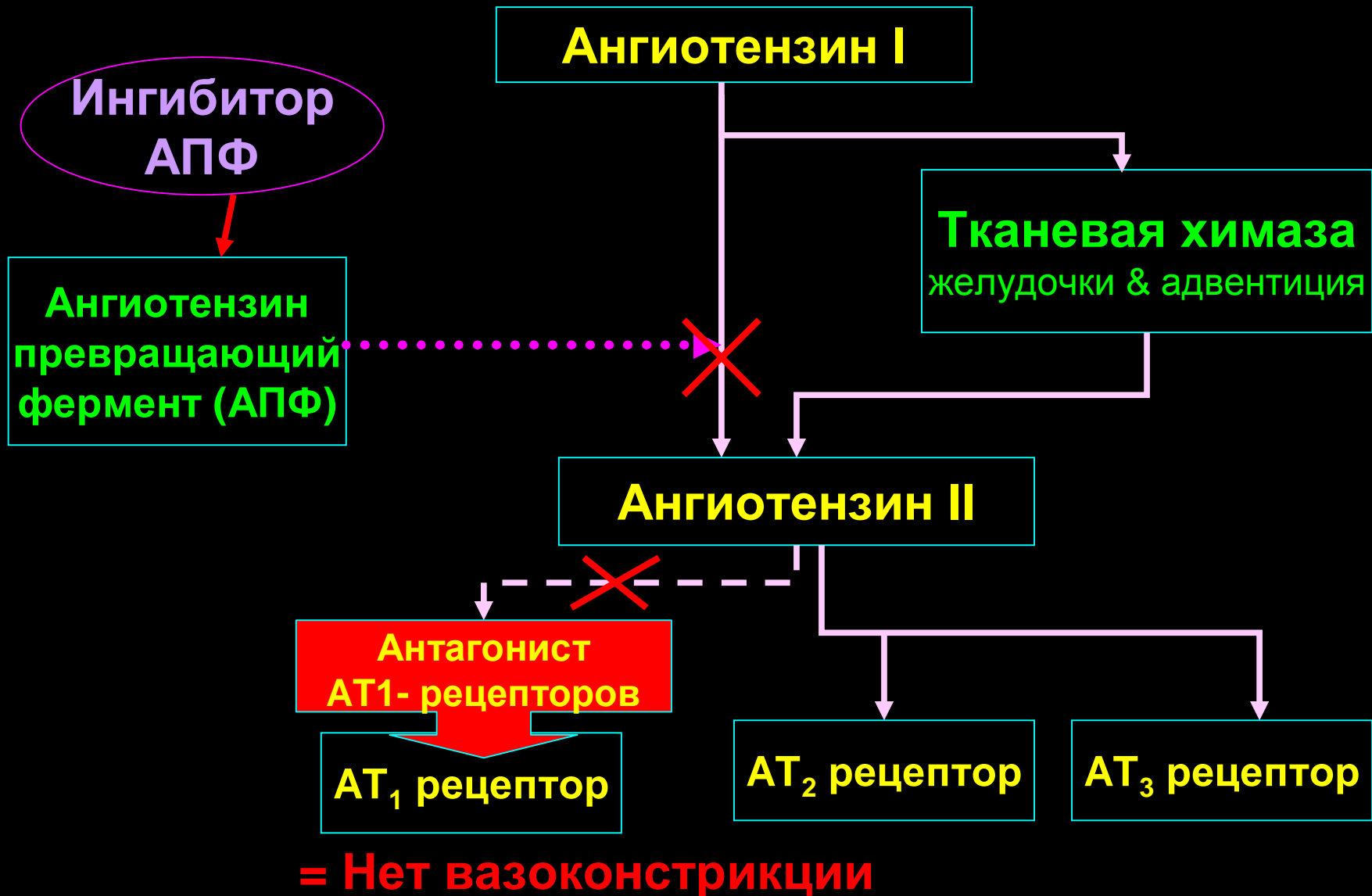
**СНИЖЕНИЕ АД,
АНТИАТЕРОГЕНЕЗ**

Механизм действия блокаторов AT_1 -рецепторов

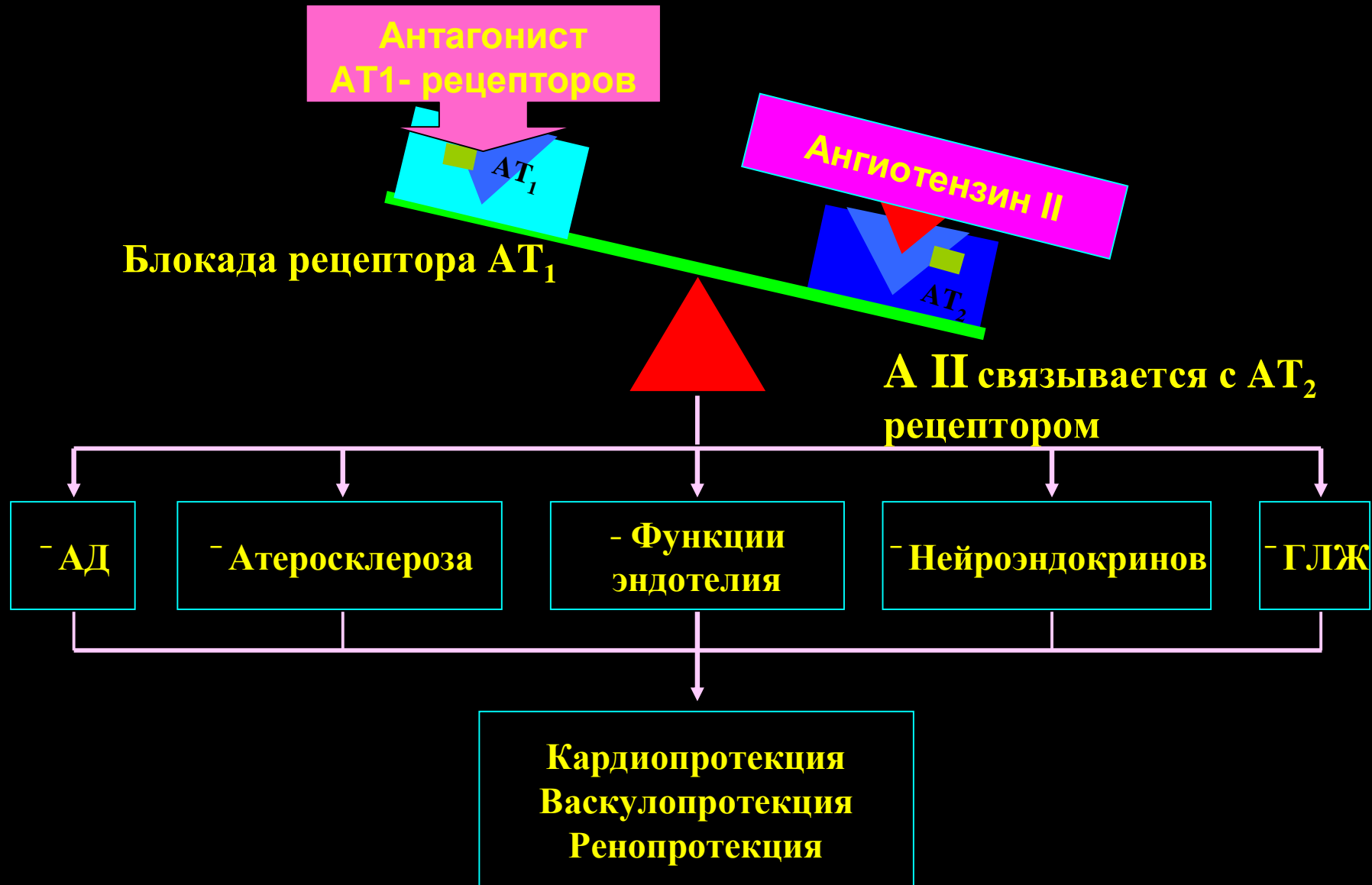
В результате блокады AT_1 -рецепторов
∅ Происходит ослабление фармакологических эффектов, опосредуемых AT_1 -рецепторами.



Антагонисты рецепторов Ангиотензина II vs. Ингибиторы АПФ



Механизм действия блокаторов AT_1 -рецепторов



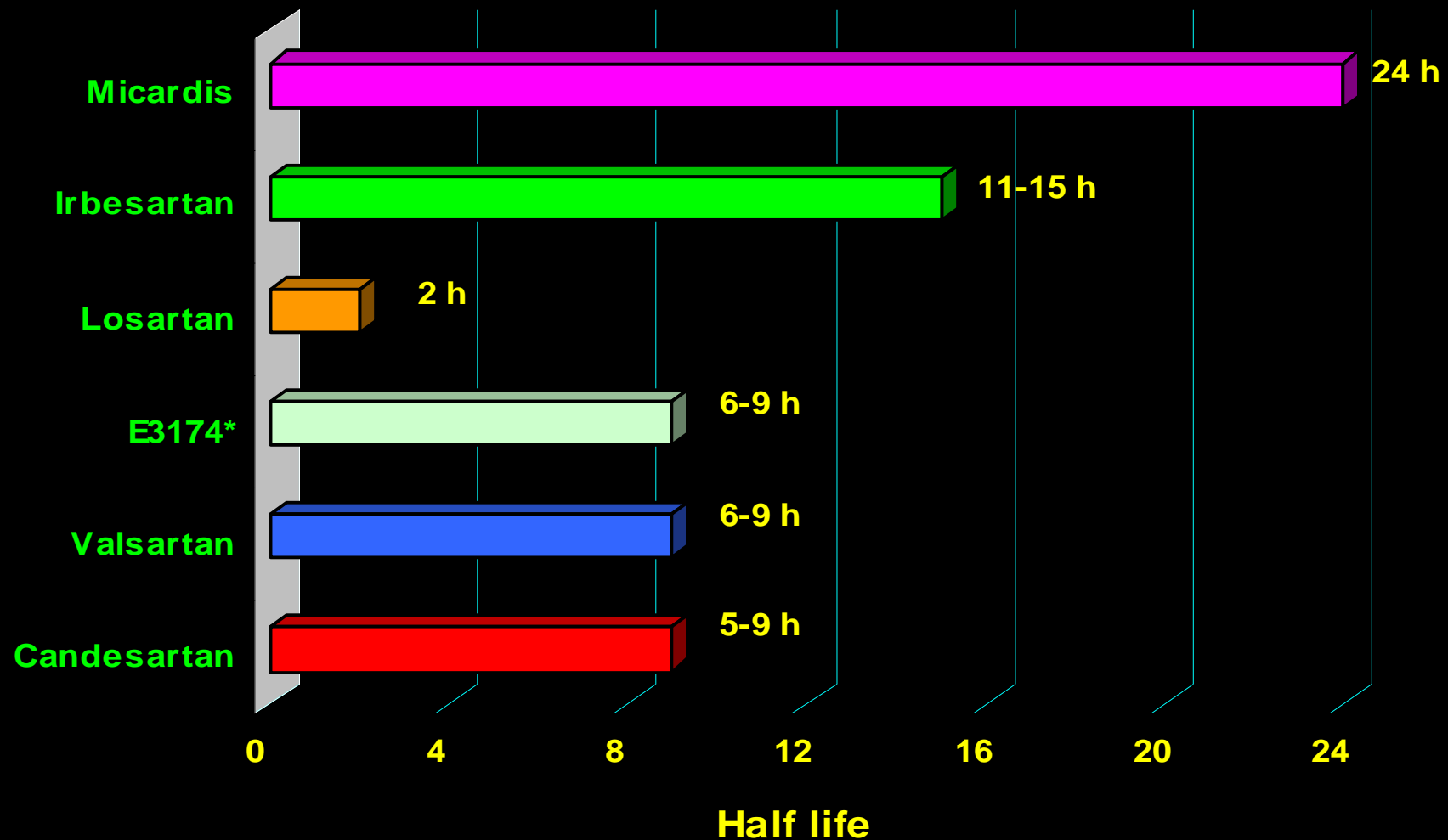
Сравнение фармакокинетического профиля некоторых антагонистов рецепторов AT_1

- ∅ Некоторые блокаторы AT_1 -рецепторов сами по себе обладают фармакологической активностью (вальзартан, ирбезартан), другие (например, кандезартана цилексетил) становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени.
- ∅ В то же время, у таких активных AT_1 -блокаторов, как лозартан, есть активные метаболиты, оказывающие более сильное и длительное действие, чем сами препараты.
- ∅ Следовательно, блокаторы AT_1 -рецепторы можно разделить
 - § на активные препараты и
 - § пролекарственные формы AT_1 -блокаторов.

Сравнение фармакокинетического профиля некоторых антагонистов рецепторов АТ₁

Препарат	Биодоступность, %	Активный метаболит	Период полужизни, ч	
			препарата	активного метаболита
Лозартан	19 - 62	Е-3174	1,5 - 2	4 - 9
Вальзартан	10 - 35	Нет	5 - 7	-
Ирбесартан	60 - 80	Нет	11 - 17	-
Кандезартана цилексетил	?	Кандезартан	3,5 - 4	8 - 13
Телмисартан	30-60	Нет	24	-
Эпрозартан	13	Нет	5 - 9	-

Время полувыведения антагонистов AT₁-рецепторов



Сравнительная характеристика антагонистов АТ₁ - рецепторов

Телмисартан (Микардис)

Отличительные характеристики:

- ∅ По безопасности равен валсартану^В, лозартану^В;
- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен ателололу^В, лизиноприлу^В, небивололу^В, гидрохлоротиазиду в дозе 12,5 мг^В;
- ∅ По эффективности превосходит лозартан^В, валсартан^В, периндоприл^В;
- ∅ Не влияет на уровень дигоксина в плазме^В;
- ∅ 94 КИ с 1998 года.

Лозартан (Козаар)

Отличительные характеристики

- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен ателололу^В, эналаприлу^В, валсартану^С, уступает кандесартану^В.
- ∅ Лозартан (12,5-25 мг) дает менее выраженный эффект первой дозы по сравнению с каптоприлом (6,5 мг)^В.
- ∅ При сердечной недостаточности уменьшение риска внезапной смерти и общей смертности сопоставимо с каптоприлом^В.
- ∅ 317 КИ с 1991 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Лозартан

- ∅ Лозартан - первый непептидный блокатор АТ1-рецепторов, который успешно прошел клинические испытания и разрешен к использованию для лечения ГБ и хронической сердечной недостаточности.
- ∅ После приема внутрь лозартан всасывается в желудочно-кишечном тракте;
- ∅ При первом прохождении через печень лозартан в значительной степени метаболизируется, в результате чего его системная биодоступность составляет 19 - 62% (в среднем 33%).

Лозартан

∅ Лозартан

- ∅ Период полужизни лозартана в плазме крови составляет $2,1 \pm 0,5$ ч. Тем не менее антигипертензивный эффект препарата сохраняется на протяжении 24 ч, что объясняется наличием у него активного метаболита - Е-3174, который в 10 - 40 раз сильнее блокирует АТ1-рецепторы, чем лозартан.
- ∅ Кроме того, у Е-3174 более длительный период полужизни в плазме крови - от 4 до 9 ч.
- ∅ Лозартан и Е-3174 выводятся из организма как через почки, так и через печень.
- ∅ Через почки выводится примерно 50% всего количества Е-3174.
- ∅ Рекомендуемая доза лозартана при лечении артериальной гипертензии - 50 - 100 мг/сут в один прием.

Лозартан (Козаар)

Отличительные характеристики

- ∅ Положительно влияет на эндотелиальную дисфункцию у больных артериальной гипертензией^B.
- ∅ Улучшает эректильную функцию у гипертензивных пациентов с сексуальной дисфункцией^C.
- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен атенололу^B, эналаприлу^B, валсартану^C, уступает кандесартану^B.
- ∅ Лозартан (12,5-25 мг) дает менее выраженный эффект первой дозы по сравнению с каптоприлом (6,5 мг)^B.
- ∅ При сердечной недостаточности уменьшение риска внезапной смерти и общей смертности сопоставимо с каптоприлом^B.
- ∅ 317 КИ с 1991 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Сравнительная характеристика блокаторов АТ₁-рецепторов при клиническом использовании.

- ∅ Лозартан (Козаар)
- ∅ Брозаар, таблетки покрытые оболочкой 50 мг N10, 50 мг N14, Брынцалов-А ЗАО - Россия;
- ∅ Веро-Лозартан, таблетки покрытые оболочкой 50 мг N10, Окаса Фарма Лтд - Индия;
- ∅ Лозап, таблетки покрытые оболочкой 12.5 мг N30, 50 мг N30, Зентива а.с. - Чешская Республика;
- ∅ Презартан, таблетки покрытые оболочкой 50 мг N30, Ипка Лабораториз Лтд - Индия

Вальзартан

- ∅ Вальзартан - высокоселективный блокатор AT_1 -рецепторов. Он более селективен, чем лозартан. В то время как у лозартана сродство к AT_1 -рецепторам в 10 000 раз выше, чем к AT_2 -рецепторам, у вальзартана показатель AT_1 -селективности составляет 20 000 - 30 000 : 1.
- ∅ У вальзартана в отличие от лозартана нет активных метаболитов.
- ∅ Основной путь элиминации вальзартана - выведение с желчью и калом.
- ∅ Больным ГБ вальзартан назначают в дозе 80 - 160 мг/сут в один прием.

Вальсартан (Диован)

Отличительные характеристики

- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен каптоприлу^В, эналаприлу^В, карведилолу^В, лозартану^С, атенололу^В.
- ∅ По безопасности равен телмисартану^В, лозартану^С.
- ∅ Не оказывает нежелательного влияния на липидный профиль больных сахарным диабетом второго типа^В.
- ∅ Длительное лечение валсартаном приводит к достоверному уменьшению гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией^В.
- ∅ У пациентов с почечной недостаточностью вызывает гиперкалиемию в меньшей степени по сравнению с лизиноприлом^С.
- ∅ 57 КИ с 1994 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Сравнительная характеристика блокаторов АТ₁-рецепторов при клиническом использовании.

∅ Вальзартан (*Диован*), таблетки
покрытые оболочкой 80 мг N28, 160
мг N28, Новартис Фарма АГ,
произведено Новартис Фарма Штейн
АГ – Швейцария.

Ирбезартан

- Ø Ирбезартан - селективный блокатор АТ1-рецепторов.
- Ø Как АТ1-блокатор он менее селективен, чем вальзартан.
- Ø Показатель АТ1-селективности у ирбезартана такой же, как у лозартана - 10 000 : 1. Ирбезартан в 10 раз сильнее связывается с АТ1-рецепторами, чем лозартан, и несколько сильнее, чем активный метаболит лозартана Е-3174.
- Ø Биодоступность ирбезартана составляет 60 - 80%, что значительно выше, чем у других блокаторов АТ1-рецепторов.
- Ø Ирбезартан выводится из организма преимущественно с желчью и калом; с мочой выводится примерно 20% дозы препарата.
- Ø Для лечения ГБ ирбезартан назначают в дозе 75 - 300 мг/сут в один прием.

Ирбесартан (irbesartan)

Отличительные характеристики:

- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен эналаприлу^В.
- ∅ Равноэффективно с атенололом улучшает диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с гипертрофией левого желудочка и артериальной гипертензией^В.
- ∅ В дозе 150 мг в сочетании с амиодароном в дозе 400 снижает риск рецидива изолированной фибрилляции предсердий у пациентов с нормальным АД^В.
- ∅ 170 КИ с 1995 года

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Сравнительная характеристика блокаторов АТ₁-рецепторов при клиническом использовании.

∅ Ирбесартан (**irbesartan**)

∅ Торговые наименования **Апровель**,
таблетки 150 мг N14, Санофи-
Винтроп Индастри - Франция

Кандезартана цилексетил

- ∅ Кандезартана цилексетил - пролекарственная форма АТ1-блокатора.
- ∅ После приема внутрь кандезартана цилексетила в крови не обнаруживается, поскольку быстро и полностью превращается в активное соединение - кандезартан (CV-11974). Сродство кандезартана к АТ1-рецепторам более чем в 10 000 раз выше, чем сродство к АТ2-рецепторам.
- ∅ Кандезартан в 80 раз сильнее связывается с АТ1-рецепторами, чем лозартан, и в 10 раз сильнее, чем активный метаболит лозартана Е-3174.
- ∅ Эти данные о кинетике связывания кандезартана с АТ1-рецепторами дают основание предполагать, что в отличие от лозартана кандезартан действует как неконкурентный антагонист ангиотензина II.
- ∅ Период полужизни кандезартана в плазме крови колеблется от 7,7 до 12,9 ч, составляя в среднем 9 ч.
- ∅ Из организма кандезартан выводится через почки, а также с желчью и калом.
- ∅ Средняя доза кандезартана цилексетила для лечения артериальной гипертензии - 8 - 16 мг/сут в один прием.

Кандесартан (Атаканд)

Отличительные характеристики:

- ∅ При лечении сердечной недостаточности кандесартаном (4-16 мг/сутки) в течение 12 недель смертность, частота госпитализаций, утяжеления течения сердечной недостаточности, возникновения инфаркта миокарда не отличалась от плацебо^В.
- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен эналаприлу^В, амлодипину^В гидрохлоротиазиду^В, превосходит лозартан^В.
- ∅ Снижает риск возникновения повторного инсульта при артериальной гипертензии у пожилых^В.
- ∅ Снижает функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA^В.
- ∅ 256 КИ с 1997 года.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Сравнительная характеристика блокаторов АТ₁-рецепторов при клиническом использовании.

∅ **Кандесартан (candesartan)**

∅ **Атаканд, таблетки 8 мг N28, 16 мг N28,
АстраЗенека АБ – Швеция.**

Телмисартан (Микардис)

Отличительные характеристики:

- ∅ Наименее изученный препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II.
- ∅ По безопасности равен валсартану^В, лозартану^В;
- ∅ По эффективности антигипертензивного действия равен атенололу^В, лизиноприлу^В, небивололу^В, гидрохлоротиазиду в дозе 12,5 мг^В;
- ∅ Более эффективно снижает артериальное давление в дозе 80 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг по сравнению с нифедипином GITS в дозе 60 мг^В;
- ∅ Более эффективно снижает давление и оказывает положительное влияние на липидный профиль по сравнению с эпросартаном^В;
- ∅ По эффективности превосходит лозартан^В, валсартан^В, периндоприл^В;
- ∅ Не влияет на уровень дигоксина в плазме^В;
- ∅ 94 КИ с 1998 года.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Сравнительная характеристика блокаторов АТ₁-рецепторов при клиническом использовании.

∅ **Телмисартан (telmisartan)**

∅ **Микардис, таблетки 40 мг N14, 80 мг N28, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ - Германия**

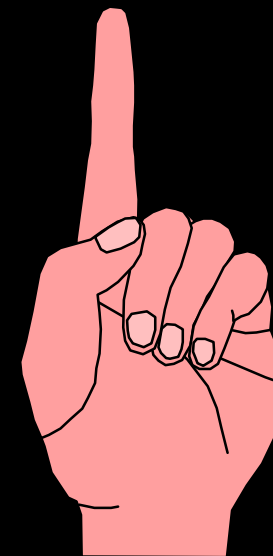
Противопоказания



- ∅ **Повышенная чувствительность к активному веществу**
или другим компонентам препарата
- ∅ **Беременность и период лактации**
- ∅ **Нарушение проходимости желчевыводящих путей**
- ∅ **Выраженные нарушения функции печени**
- ∅ **Выраженные нарушения функции почек**

Применять с осторожностью

- ∅ Почечная гипертензия (весь класс);
- ∅ Нарушение функции почек или пересадка почки (весь класс);
- ∅ Снижение ОЦК (весь класс);
- ∅ Первичный альдостеронизм (весь класс);
- ∅ Обструктивная кардиопатия (весь класс);
- ∅ Нарушения функции печени (механизм элиминации).



Побочные эффекты

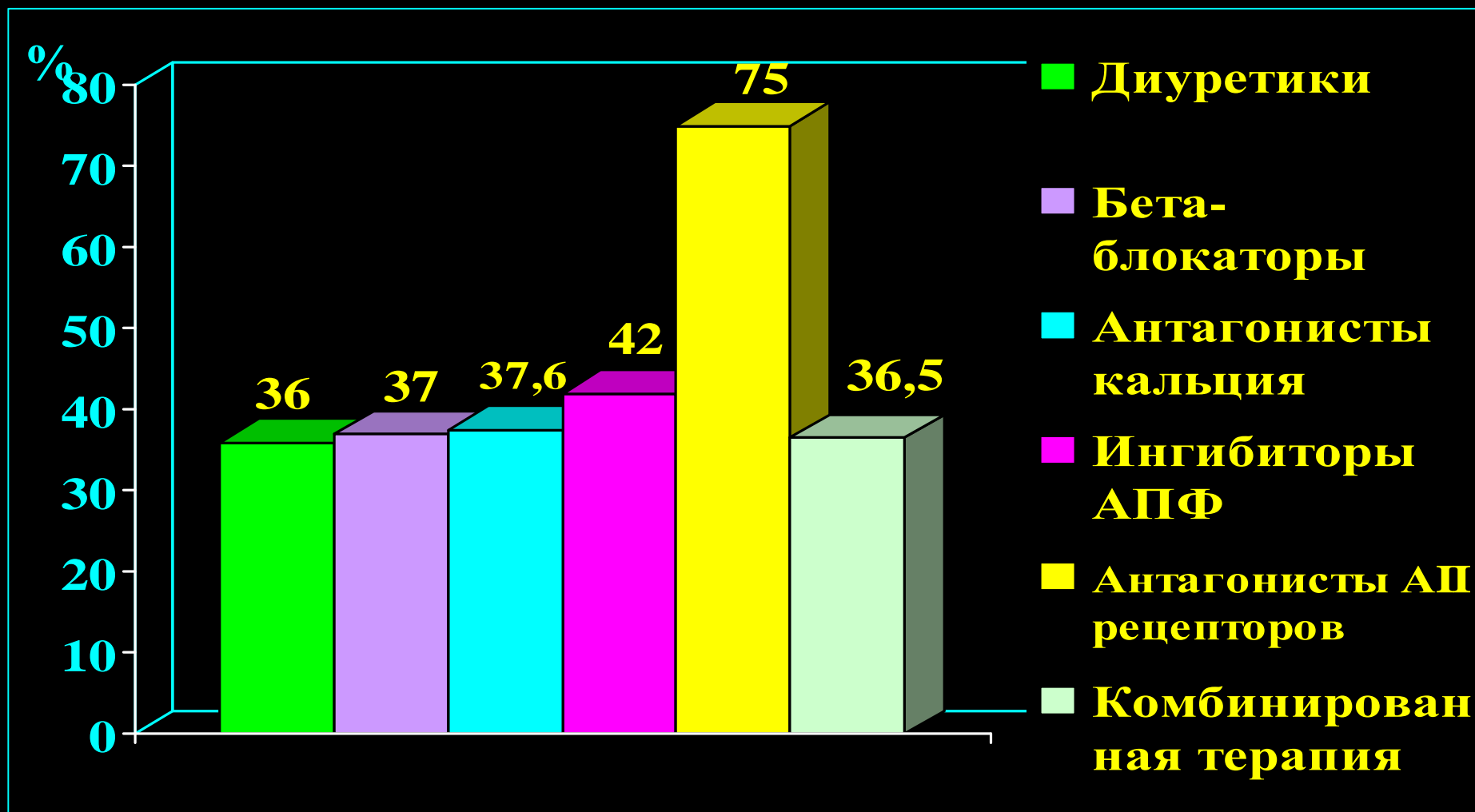
	МОНОТЕРАПИЯ телмисартаном n=1758* (%)	Плацебо n=530 (%)
Любое нежелательное явление	42,5	41,7
Головная боль	7,1	15,1
Инфекция верхних дыхательных путей	6,7	5,1
Головокружения	4,0	4,9
Усталость	3,3	3,0
Диарея	2,8	1,1
Боль в спине	2,6	0,9
Синусит	2,6	1,9
Гриппоподобные симптомы	1,9	1,7
Диспепсия	1,5	1,3
Миалгия	1,0	0,8

Analyses on file, Telmisartan Studies 202, 203, 204, 206, 207, 208,
224, 235

Заключение по профилю безопасности блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1 типа

- 1. Профиль побочных эффектов сравним с плацебо**
- 2. При увеличении дозы не возрастает частота и степень тяжести нежелательных явлений**
- 3. Пол, возраст и расовая принадлежность не влияют на профиль побочных эффектов**
- 4. Нет значимых изменений лабораторных параметров**

Антигипертензивная терапия: % приверженности препарату на протяжении 2 лет



(n=24.000)

Alan J. Chaput Consulting, Canadian Cardiovascular Congress 2000

Показания к назначению

- ∅ Лечение артериальной гипертензии, при непереносимости ингибиторов АПФ;
- ∅ Антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом
- ∅ Сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии с диуретиками и сердечными гликозидами).

Блокаторы Са-каналов

Краткая историческая справка

- ∅ 1961г. - был получен верапамил в результате попыток синтезировать более активные аналоги папаверина, обладающего вазодилатирующим действием.
- ∅ В 1962г. *Хасс и Хартфелдер* обнаружили, что верапамил обладает отрицательным инотропным и хронотропным эффектами.
- ∅ В 1963г. верапамил был разрешен для клинического применения в качестве антиангинального средства.
- ∅ 1966г. - был синтезирован нифедипин.
- ∅ 1971г. - дилтиазем.

Физиологическая функций ионов кальция

- ∅ Обеспечение сопряжения процессов возбуждения и сокращения в гладкомышечных клетках, клетках миокарда и скелетной мускулатуры.
- ∅ Ионы кальция необходимы также для процессов агрегации тромбоцитов,
- ∅ Высвобождения нейромедиаторов,
- ∅ Обеспечивают нормальное функционирование эндо- и экзокринных желез и др.

Блокаторы кальциевых каналов

- ∅ Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) представляют собой лекарственные средства - органические соединения избирательно блокирующие деятельность потенциал - зависимых кальциевых каналов L - типа, в результате чего ограничивается поступление Ca^{2+} в клетку.
- ∅ Среди потенциал-зависимых кальциевых каналов выделяют 3 подтипа: L, T, N.
- ∅ Препараты этой группы влияют на медленные кальциевые каналы типа L, причем препараты каждой химической подгруппы взаимодействуют только с определенным участком канала.

Каналы трансмембранные, потенциал-зависимые (поступление ионов кальция внутрь клетки)

- ∅ Кальциевые каналы L-типа,
- ∅ Кальциевые каналы T-типа,
- ∅ Кальциевые каналы P-типа,
- ∅ Кальциевые каналы M-типа,
- ∅ Кальциевые каналы R-типа.

Локализация потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа

Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа локализованы:

- ∅ На поверхности цитоплазматической мембраны рабочих кардиомиоцитов миокарда;
- ∅ Клеток синусового и атриовентрикулярного узлов проводящей системы сердца,
- ∅ Клеток гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры.

Локализация потенциал-зависимых кальциевых каналов Т-типа

Потенциал - зависимые кальциевые каналы Т-типа локализованы:

- ∅ На поверхности цитоплазматической мембраны клеток фетального (плодного) миокарда,
- ∅ Клеток синусового узла,
- ∅ Волокон Пуркинье,
- ∅ клеток гладкой мускулатуры.

Блокаторы Ca-каналов

- ∅ В клетке существует двойная система регуляции входа ионов кальция для обеспечения сокращения мускулатуры (миокарда, гладкой и скелетной мускулатуры).
- ∅ Эта система представлена двумя взаимосвязанными циклами:
 - внеклеточный кальциевый цикл;
 - внутриклеточный кальциевый цикл.

Блокаторы Ca-каналов

- ∅ *Внеклеточный кальцевый цикл, регулирующий* **вход ионов кальция из внеклеточного пространства в цитозоль через цитоплазматические потенциал-зависимые кальцевые каналы, в основном L-типа;**
- ∅ *Внутриклеточный кальцевый цикл, регулирующий* **высвобождение ионов кальция из внутриклеточного кальцевого депо — саркоплазматического ретикулума (СПР) через внутриклеточные каналы (рианодиновые рецепторы и IP3-рецепторы), при этом основная роль ионов кальция, выходящих из СПР, заключается в активации сокращения миокарда, гладкой и скелетной мускулатуры.**

Блокаторы кальциевых каналов

Ø Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) представляют собой лекарственные средства - органические соединения избирательно блокирующие деятельность потенциал - зависимых кальциевых каналов L - типа, в результате чего ограничивается поступление Ca^{2+} в клетку.

Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		ПА (продолгованные лекарственные формы)	ПВ (новые химические соединения)	
Дигидро-пиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Нисолдипин ER*	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиа-зепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилал-киламины	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	
Дифенил-пиперазины	Циннаризин		Флунаризин	

В основу выше изложенной классификации БМКК лежат следующие принципы:

Химическая структура, от которой зависят фармакологические эффекты БМКК:

- ∅ **Дигидропиридины оказывают большее влияние на гладкую мускулатуру сосудов и практически не влияют на миокард и проводящую систему сердца;**
- ∅ **Фенилалкиламины, напротив, оказывают большее влияние на миокард, функции синусового и атриовентрикулярного узлов, чем на гладкую мускулатуру сосудов.**
- ∅ **Бензотиазепины занимают промежуточное положение между дигидропиридинами и фенилалкиламинами.**

Относительная вазоселективность антагонистов кальция

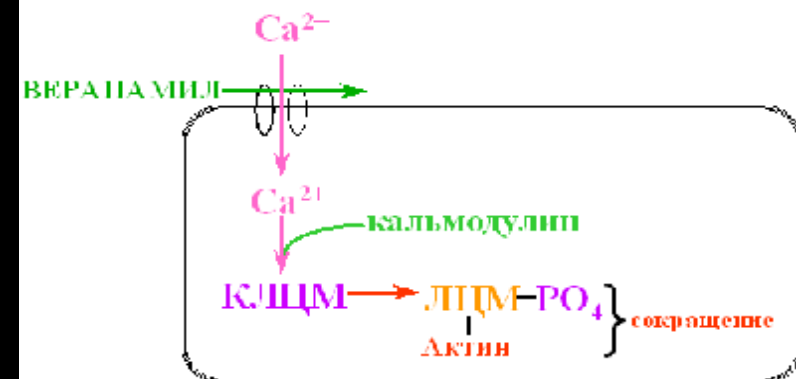
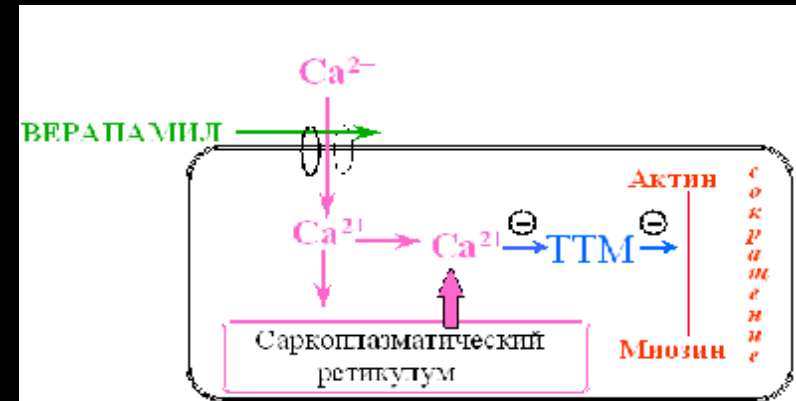
Препарат	Коэффициент селективности (сосуды / миокард)
ВЕРАПАМИЛ	0.92
ДИЛТИАЗЕМ	8.9
НИФЕДИПИН	20
НИТРЕНДИПИН	80
АМЛОДИПИН	80

Механизм действия блокаторов кальциевых каналов

- ∅ Препараты данной группы блокируют поступление в клетку ионов кальция по медленным каналам L-типа, в результате внутри клетки не создаются высокие концентрации ионов кальция, и вследствие этого не происходит возбуждения рианодинновых рецепторов (*отсутствует «кальциевая искра»*) и как следствие отсутствует выход ионов кальция из саркоплазматического ретикулума;
- ∅ Результатом нарушения этих двух взаимосвязанных процессов будет снижение концентрации ионов кальция внутри клеток.

Механизм действия блокаторов кальциевых каналов

- ∅ В миокарде и скелетной мускулатуре кальций не взаимодействует с кальций – связывающим белком тропонином С. Не происходит конформационные изменения миофиламентов, вследствие чего не происходит сокращение мышцы.
- ∅ В гладкой мускулатуре, в том числе и кровеносных сосудов, кальций – не связывается с кальмодулином. Отсутствие соединения кальция с кальмодулином не приводит к образованию комплекса, активирующего киназу легких цепей миозина — фермента, фосфорилирующего легкие цепи миозина, и как следствие не происходит сокращение гладкой мускулатуры.



Спектр фармакологических эффектов БМКК

- ∅ Антиангинальным (антиишемическим);
- ∅ Антигипертензивным;
- ∅ Антиаритмическим;
- ∅ Цитопротекторным;
- ∅ Антитромботическим;
- ∅ Антиатерогенным;
- ∅ Нефропротекторным;
- ∅ Влияние на концентрацию глюкозы.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ü Отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный обмен.
- ü Отсутствие негативного влияния на бронхи.
- ü Спазмолитическое действие на сосуды конечностей.
- ü Способность усиливать выделение воды и натрия из организма.

Антиангинальный (антиишемическим) фармакологический эффект БМКК

Эффекты:

∅ Миокард:

- снижение силы сердечных сокращений;
- снижение работы сердца;
- снижение потребности в O_2 .

∅ Коронарные сосуды:

- снижение сопротивляемости;
- снижение объемной скорости кровотока;
- повышение доставки O_2 .

∅ Периферические сосуды:

- снижение ОПС;
- снижение системного АД.

Антиатеросклеротический эффект

Ø Механизмы антиатеросклеротического эффекта, по-видимому, заключаются в способности БМКК замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток путем замедления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировать гиперплазию интимы сосудов, уменьшать адгезию моноцитов, уменьшать способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, оказывать антиоксидантное действие.

Все это позволяет предполагать, что БМКК способны замедлять рост начальных минимальных атерогенных поражений в сосудах.

Антиаритмическое действие

- ∅ Антиаритмическим действием из БМКК обладают только производные фенилалкиламина (верапамил) и бензотиазепина (дилтиазем) т.е. «кардиоселективные» БМКК.
- ∅ Их относят к IV классу антиаритмических средств по классификации E. Vaughan-Williams.

Нефропротективное действие

- ∅ Так, для БМКК — производных фенилалкиламина (группа верапамила) доказана способность увеличивать почечный кровоток, не изменяя при этом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или даже увеличивая ее у больных со сниженной СКФ.
- ∅ Так у больных с диабетической и «гипертонической» нефропатией производные фенилалкиламина существенно уменьшают выраженность протеинурии.
- ∅ Нефропротекторное действие у больных артериальной гипертензией продемонстрировано и для амлодипина (Нормодипина).

Механизмы нефропротекторного действия антагонистов кальция



Влияние на углеводный обмен

БМКК оказывают влияние на углеводный обмен у больных сахарным диабетом.

- ∅ Известно, что БМКК — производные дигидропиридина могут вызвать гипергликемию, возможно за счет угнетения кальций-зависимого процесса высвобождения инсулина из В-клеток островкового аппарата поджелудочной железы.
- ∅ В тоже время известно благоприятное действие БМКК — производных фенилалкиламина на углеводный обмен - улучшение толерантности к глюкозе.
- ∅ Этот эффект связывают со способностью производных фенилалкиламина усиливать захват глюкозы гепатоцитами и подавлять секрецию основного контринсулярного гормона глюкагона.

Фармакокинетика.

Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа (Тоуока Т., Nayler W.G., 1996, с дополнением)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIА (продолгованные лекарственные формы)	IIВ (новые химические соединения)	
Дигидро- пиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин ER* Нисолдипин ER*	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин*
Бензотиа- зепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем*	
Фенилал- киламины	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил* Галлопамил*	
Дифенил- пиперазины*	Циннаризин*		Флунаризин*	

Примечание: SR и ER - замедленного высвобождения; GITS - гастроинтестинальная терапевтическая система; * - препараты, не упоминавшиеся в оригинальной классификации.

Фармакокинетические характеристики БМКК

Ø БМКК II поколения выделяются
улучшенным фармакокинетическим
профилем и более высокой
вазоселективностью, которые разделяют
на две подгруппы - IIa и IIb.

К первой подгруппе принадлежат пролонгированные формы лекарственных средств, ко второй — препараты с новой химической структурой.

БМКК II поколения отличаются от препаратов I поколения:

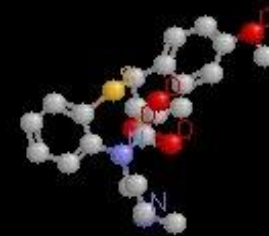


- ∅ более продолжительным периодом полувыведения (для БМКК I поколения $T_{1/2}$ составляет 4-6 часов, II поколения - 12-24 часа)
- ∅ продолжительностью действия,
- ∅ более плавным нарастанием концентрации препарата в плазме крови (отсутствие пикообразного изменения концентрации),
- ∅ более отсроченным началом действия и временем появления максимального эффекта.

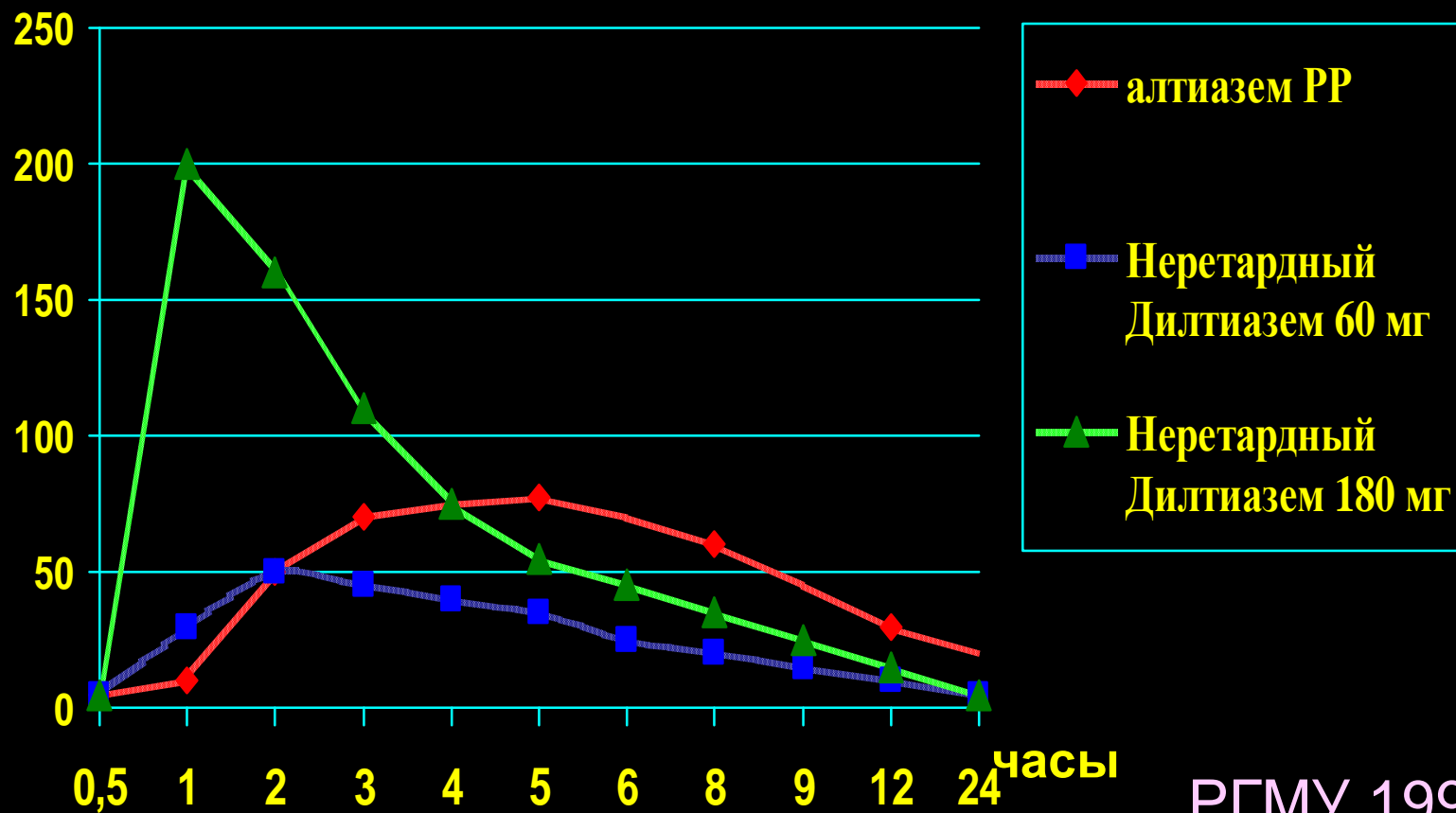
Характеристика новых лекарственных форм антагонистов кальция

Лекарственная форма	Характеристика	Препарат	Торговые названия
таблетки-ретард (slow-release, sustained-release, extained-release)	послойное микрокапсулирование длительность действия - 12-24 ч	<i>ВЕРАПАМИЛ</i> <i>ДИЛТИАЗЕМ</i> <i>НИФЕДИПИМ</i>	Isoptin SR, Calan SR Dilsem SR Adalat SR, Nifelat LP, Nifehexal retard
капсулы - ретард	микрогранулирование с растворимой капсулой длительность действия - 12-24 ч	<i>ВЕРАПАМИЛ</i> <i>ДИЛТИАЗЕМ</i> <i>НИФЕДИПИН</i>	Veranorm ISIS Cardizem SR, Altiazem RR, Cardiozem CD, Dilacor XR
таблетки с двухфазным высвобождением (rapid-retard)	микрокапсулирование без оболочки и покрытые оболочкой длительность действия - 12 ч	<i>НИФЕДИПИН</i>	Adalat CL Adalat CC
лекарственные терапевтические системы 24-часового действия	контролируемое высвобождение лекарственного вещества на основе осмотически действующей системы с полупроницаемой нерастворимой оболочкой	<i>ВЕРАПАМИЛ</i> <i>ДИЛТИАЗЕМ</i> <i>НИФЕДИПИН</i>	Verelen - Nifedipine OROS Nifedipine GITS Procardia XL

Кривые концентраций дилтиазема после приема разных лекарственных форм



Концентрация,
нг/мл



РГМУ, 1998

Фармакокинетические характеристики БМКК

- ∅ В связи с этими фармакокинетическими особенностями. БМКК II поколения лишены многих побочных эффектов препаратов I поколения, прежде всего связанных с рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы (САС) (особенно для производных дигидропиридинов).
- ∅ Кроме того, препараты II поколения применяются 1-2 раза в сутки.

Фармакокинетические характеристики БМКК

- Ø **Общим свойством АК является липофильность, которой объясняются их хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (90 - 100%) и единственный путь элиминации из организма - метаболизм в печени.**
- Ø **В то же время АК отличаются друг от друга по таким важным фармакокинетическим параметрам, как биодоступность и период полувыведения.**

Основные фармакокинетические параметры БМКК (Кукес В. Г., 2000)

Препарат	Биодоступность %	T1/2, ч	Связь с белками плазмы крови, %	Начало действия (пути введения)	Время появления максимального эффекта	Выведение
Верапамил	20-35	5-6	90	Менее 1.5 мин (в/в); 30 мин (внутрь)	3-5 мин (в/в); 2-2.5 (внутрь)	Почки- 70%; ЖКТ- 30%
Верапамил SR	20-35		90	0.5-1 ч	2-5 ч	Почки- 70%; ЖКТ- 30%
Дилтиазем	40-65	3-4	70-80	30-60 мин (внутрь)	1-2 ч (внутрь)	Почки- 35%; ЖКТ- 65%
Нифедипин	45-70	4	90	1-1.5 ч (внутрь); 15-20 мин (под язык)	2-2.5 ч (внутрь)	Почки-75-80%; ЖКТ- 15-20%
Нифедипин SR/GITS	45-70		90	1-2 ч (внутрь)	2-4 ч	Почки— 75-80%; ЖКТ- 15-20%
Амлодипин	65-90	30-50	90	1 ч (внутрь)	6-12ч	Почки— 75-80%; ЖКТ- 25%
Фелодипин	15-20	11-16	99	1 ч (внутрь)	4-6 ч	Почки— 70%; ЖКТ-30%
Исрадипин	15-25	8	95	20-60 мин (внутрь)	2-4 ч	Почки- 60-65 %; ЖКТ- 35-40%
Никардипин	35	2-4 ч	95	0.5-1 ч (внутрь)	2-3 ч	Почки- 60%; ЖКТ- 40%
Нисолдипин	4-8	2-6 ч	98	30-60 мин (внутрь)	2-3 ч	Почки— 100%
Нитрендипин	10-30	5-12ч	98	1 ч (внутрь)	3-4 ч	Почки— 40%; ЖКТ- 60%

Фармакокинетические характеристики БМКК

- ∅ Наибольшей биодоступностью характеризуются амлодипин и мибефрадил (60-70%), наименьшей - лацидипин и нисолдипин (менее 10%).
- ∅ Период полувыведения из плазмы, который в значительной мере определяет продолжительность терапевтического действия, наибольший у амлодипина (35 - 52 ч) и наименьший у нифедипина.
- ∅ Короткими периодами полувыведения верапамила, дилтиазема и нифедипина объясняется необходимость приема этих препаратов 3 - 4 раза в сутки, в то время как амлодипин обеспечивает достаточное антигипертензивное действие при приеме 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для «вазоселективных» БМКК сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с рефлекторной активацией САС в ответ на системную вазодилатацию, в особенности эти эффекты выражены у дигидропиридинов I поколения:

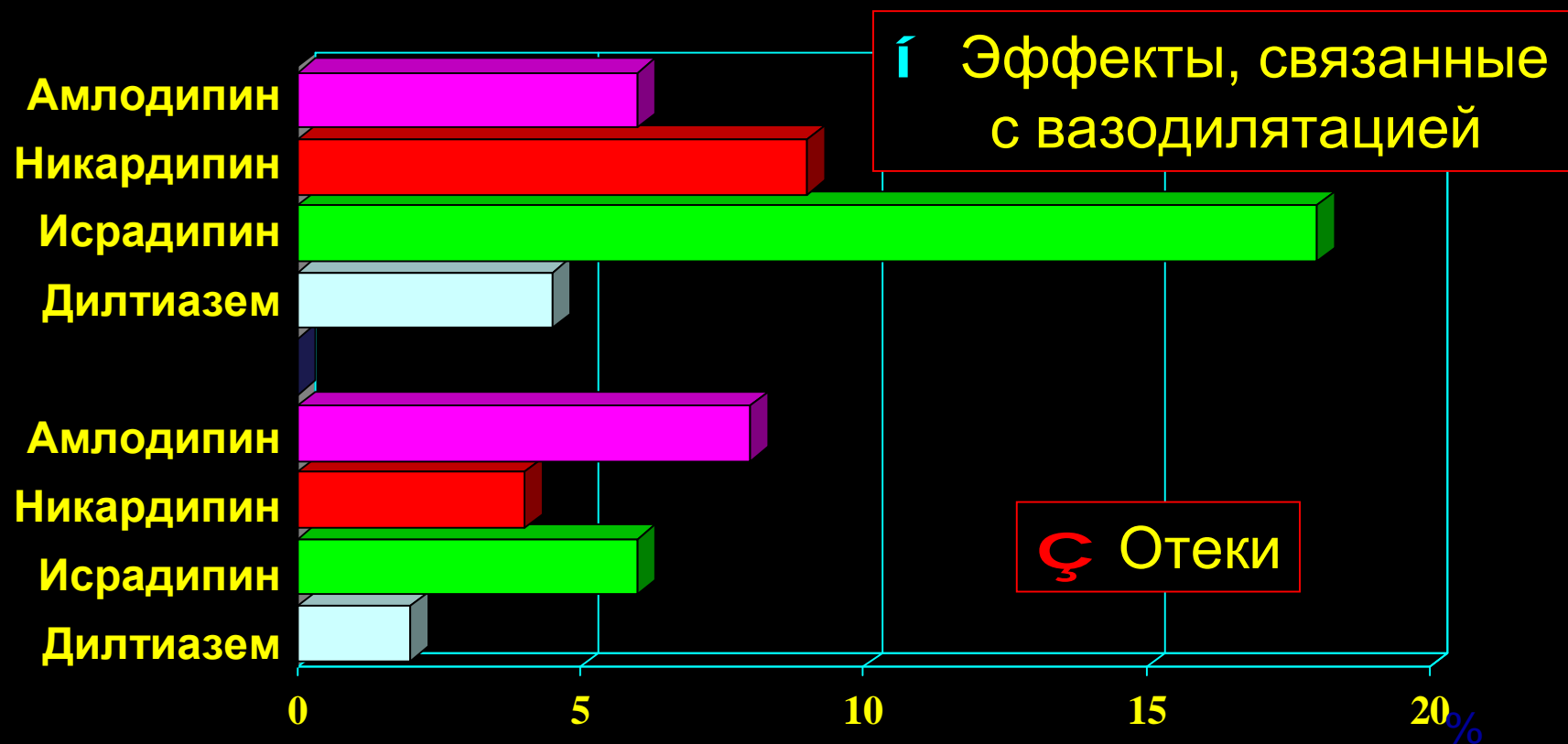
- ∅ Тахикардия, ощущение прилива к лицу, покраснение шеи и лица.
- ∅ Развитие наджелудочковых аритмий, чаще всего мерцательной аритмии предсердий.
- ∅ Имеются данные, что дигидропиридины I поколения у больных со стенокардией напряжения III, IV функционального класса в 10-20% случаев могут учащать приступы стенокардии и/или провоцировать их возникновение.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для «вазоселективных» БМКК сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с рефлекторной активацией САС в ответ на системную вазодилатацию, в особенности эти эффекты выражены у дигидропиридинов I поколения:

- ∅ **Вазодилатация, возникающая после приема дигидропиридинов I поколения, вызывает активацию не только САС, но и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Следствием активации РААС является появление у больных пастозности на лодыжках, голенях (тибиальные отеки) и иногда на тыльной стороне кистей.**
- ∅ **метаболические эффекты (например, ухудшение углеводного обмена при лечении нифедипином);**

Частота побочных эффектов при лечении антагонистами кальция 37670 больных



Kubota K. et al., 1995

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для «кардиоселективных» БМКК сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с их отрицательными хронотропным, дромотропным и инотропным эффектами:

- Ø **Отрицательный хронотропный эффект** проявляется брадикардией вплоть до развития асистолии, особенно к этому побочному эффекту склонны больные с синдромом слабости синусового узла (СССУ).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Для «кардиоселективных» БМКК сердечно-сосудистые побочные эффекты связаны с их отрицательными хронотропным, дромотропным и инотропным эффектами:

- Ø **Отрицательный батмотропный эффект проявляется в способности этих препаратов удлинять интервал PQ на ЭКГ вплоть до формирования атриовентрикулярных блокад (1 - 2 степеней).**
- Ø **Отрицательный инотропный эффект может привести к усугублению имеющийся сердечной недостаточности, вплоть до развития отека легких.**

Основные группы побочных эффектов антагонистов кальция

<i>Побочные эффекты</i>	<i>Ряд препаратов</i>
Вазодилатация	Н>Д>В
Отрицательный инотропный эффект	В>Д>Н
Расстройства проводимости	В>Д>Н
Желудочно-кишечные эффекты	В>Д>Н
Изменение толерантности к глюкозе	Н>В>Д
Лекарственные взаимодействия	В>Н>Д

Н - нифедипин
Д - дилтиазем
В - верапамил

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- ⊘ При применении всех БМКК может отмечаться чрезмерное снижение АД — гипотензия с соответствующими клиническими проявлениями: головная боль, шум в ушах, обмороки (иногда в ортостазе).
- ⊘ Факторами риска возникновения артериальной гипотензии являются:
 - пожилой возраст,
 - большая доза препарата,
 - сублингвальный прием (под язык),
 - высокая температура в помещении,
 - прием препарата после физической нагрузки,
 - комбинация с другими гипотензивными препаратами,
 - сопутствующая сердечная недостаточность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Прочие побочные эффекты блокаторов медленных кальциевых каналов, которые встречаются при применении всех БМКК:

- ∅ Побочные эффекты со стороны ЦНС — депрессия, сонливость, бессонница, повышенная усталость, парестезии.
- ∅ Побочные эффекты со стороны ЖКТ — запор (чаще при применении верапамила), диарея, анорексия, сухость во рту, тошнота, рвота.
- ∅ Аллергические реакции при повышенной чувствительности к препаратам.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- ∅ Под толерантностью (привыканием) понимают ослабление эффекта препарата при регулярном его применении.
- ∅ Хорошо известно о возможности возникновения толерантности к нитратам, считают, что эффект БМКК остается стабильным на протяжении лечения.
- ∅ Однако было установлено, что при регулярном приеме нифедипина может развиваться толерантность к гипотензивному эффекту (Kleinbloesem С.Н., 1987), антиангинальному и антиишемическому эффектам (Кокурина Е.В., 1992).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Синдром отмены блокаторов медленных кальциевых каналов

- ∅ Синдром отмены — это не просто прекращение действия лекарственного препарата после прекращения его приема, но и ухудшение состояния больного ниже уровня, зарегистрированного до начала терапии.
- ∅ Показано, что резкое прекращение приема нифедипина может вызвать значительное ухудшение самочувствия больных ИБС: снижение толерантности к физической нагрузке, появление приступов стенокардии в покое (*Оріє Г.Н., 1991, Марцевич С.Ю. и др., 1993, 1999, 2000*).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Побочные эффекты амлодипина

Амлодипин характеризуется высокими показателями безопасности:

- ∅ он не отличается от плацебо как по необходимости прекращения терапии в связи с развитием побочных эффектов,**
- ∅ так и по структуре побочных эффектов, кроме отёков голеней, которые чаще встречаются при использовании амлодипина, чем при плацебо.**



Противопоказания к назначению БМКК (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1997) [29]

Противопоказания	«Кардиоселективные» БМКК (фенилалкиламины и бензотиазепины)	«Вазоселективные» БМКК (дигидропиридины)
Абсолютные	<ul style="list-style-type: none"> • С-м слабости синусового узла. • Атриовентрикулярная блокада II, III степеней. • Выраженная дисфункция левого желудочка. • Кардиогенный шок. • Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.). • Синдром WPW с антероградным проведением по дополнительным путям (во время тахикардии). 	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелый аортальный стеноз. • Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии. • Кардиогенный шок. • Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).
Относительные	<ul style="list-style-type: none"> • Дигиталисная интоксикация. • Комбинация с В – адреноблокаторами. • Комбинация с празозином, нитратами, хинидином, диазопирамидом (опасность развития резкой гипотонии). • Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50). • Тяжелый запор 	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженная дисфункция левого желудочка. • Нестабильная стенокардия. • Инфаркт миокарда. • Комбинация с празозином, нитратами, хинидином, диазопирамидом (опасность развития резкой гипотонии)

Показания к назначению антагонистов кальция

	Дилтиазем	Верапамил	Нифедипин
Артериальная гипертония	⋮	⋮	⋮
Стенокардия напряжения	⋮	⋮	⋮
Стенокардия Принцметала	⋮	⋮	⋮
Стенокардия покоя	⋮	⋮	⋮
Нестабильная стенокардия	⋮	⋮	—
Инфаркт миокарда	⋮	⋮	—
Синдром Рейно	⋮	—	⋮
Наджелудочковая тахикардия	⋮	⋮	—
Мерцание предсердий	⋮	⋮	—
Гипертрофическая кардиомиопатия	⋮	⋮	—

ПРИМЕНЕНИЕ

- ∅ Нифедипин. Гипертонический криз
- ∅ Гипотензивный эффект нифедипина развивается через 25-45 мин. После приема внутрь и через 1-15 мин после сублингвального применения. Длительность действия около 5-7 часов.
- ∅ Амлодипин. АГ.
- ∅ Верапамил. Дилтиазем. Профилактика приступов стенокардии напряжения, при предсердных аритмиях, при артериальной гипертензии.

НИФЕДИПИН

Nifedipinum;

таб, драже, капс,

по 0,01 (по 1-2 таб. 3 р/день);

**0,01% раствор во флаконах по 50 мл
(в/в при кризе)**

**синонимы: фенигидин, коринфар,
кордипин, адалат**



q ВЕРАПАМИЛ

Verapamilum;

**таб. по 0,04 и амп. по 2 мл 0,25%
раствора;**

СИНОНИМЫ: ИЗОПТИН, ФИНОПТИН.

Rp: Verapamili 0,04 (0,08; 0,12)

D. t. d. N. 30 in tab.

**S. По 1 таблетке 3 раза в день за 30
минут до еды**

Классификация блокаторов медленных кальцевых каналов L-типа (Toyoka T., Nayler W.G., 1996, с дополнением)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIА (продолгованные лекарственные формы)	IIВ (новые химические соединения)	
Дигидро- пиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин ER* Нисолдипин ER*	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин*
Бензотиа- зепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем*	
Фенилал- киламины	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил* Галлопамил*	
Дифенил- пиперазины*	Циннаризин*		Флунаризин*	

Примечание: SR и ER - замедленного высвобождения; GITS - гастроинтестинальная терапевтическая система; * - препараты, не упоминавшиеся в оригинальной классификации.

В-адреноблокаторы в клинической практике

Роль бета-блокаторов в кардиологии

Ø Снижение смертности при:

- ü ИБС (базисные антиангинальные препараты);
- ü инфаркта миокарда (MIAMI, ISIS-1 и т.д.);
- ü артериальной гипертензии (UKPDS, STOP-HYPERTENSION);
- ü сердечной недостаточности (MeritHF, CIBIS-2).

Ø Снижение необходимости в госпитализации;

Ø Снижение частоты осложнений гипертензии;

Ø Снижение необходимости в пересадке сердца при сердечной недостаточности;

Ø Снижение необходимости в дополнительной терапии;

Ø Уменьшение прогрессирования патологии сердечной мышцы.

Механизм действия β -адреноблокаторов



Классификация β - адреноблокаторов

Характеристика группы	Отдельные препараты и их особенности
I поколение: неспецифические β-блокаторы Ia. Без собственной симпатомиметической активности	–пропранолол (индерал, анаприлин, обзидан) – эталонный препарат; вследствие неравнозначного объема пресистемной элиминации (у разных людей она колеблется от 60 до 90%) требуется титрование первой дозы; –надолол (коргард) – обладает длительным действием, улучшает функциональное состояние почек;
Ib.С собственной симпатомиметической активностью	–пиндолол (вискен) – вследствие выраженной симпатомиметической активности не повышает выживаемости больных; –окспренолол (тразикор);

Классификация β - адреноблокаторов

Характеристика группы	Отдельные препараты и их особенности
<p>II поколение: кардиоселективные β-блокаторы $\beta_1 / \beta_2 > 10$</p> <p>IIa. Без собственной симпатомиметической активности</p>	<p>–Атенолол (тенормин, бетакард, тенолол) – эталонный препарат для лечения гипертензии, обладает длительным действием;</p> <p>–метопролол (корвитол, эгилок, беталок, вазокардин) – наиболее часто используется для лечения сердечной недостаточности, обладает быстрым гипотензивным действием (в течение 15 минут), эталон для кардиоселективных β-блокаторов;</p> <p>–бисопролол (конкор) – обладает длительным действием;</p> <p>–талинолол (корданум) – обладает мембраностабилизирующей активностью</p> <p>–бетаксалол (локрен, бетак) - наиболее длительно действующий препарат.</p>
<p>IIb. С собственной симпатомиметической активностью</p>	<p>–ацебутолол (сектраль, ацекор)</p>

Классификация β - адреноблокаторов

III поколение:
 β -блокаторы с
вазодилати-
рующей
активностью

IIIa. Без
собственной
симпатомиме-
тической
активности

IIIb. С
собственной
симпатомиме-
тической
активностью

–лабеталол (трандат, альбетол) – неселективный β -блокатор, вазодилатирующий эффект связан с блокадой α -адренорецепторов; эффективность препарата невелика;

–карведилол (дилатренд, кредекс)- неселективный β -блокатор, вазодилатирующий эффект связан с блокадой α_1 -адренорецепторов;

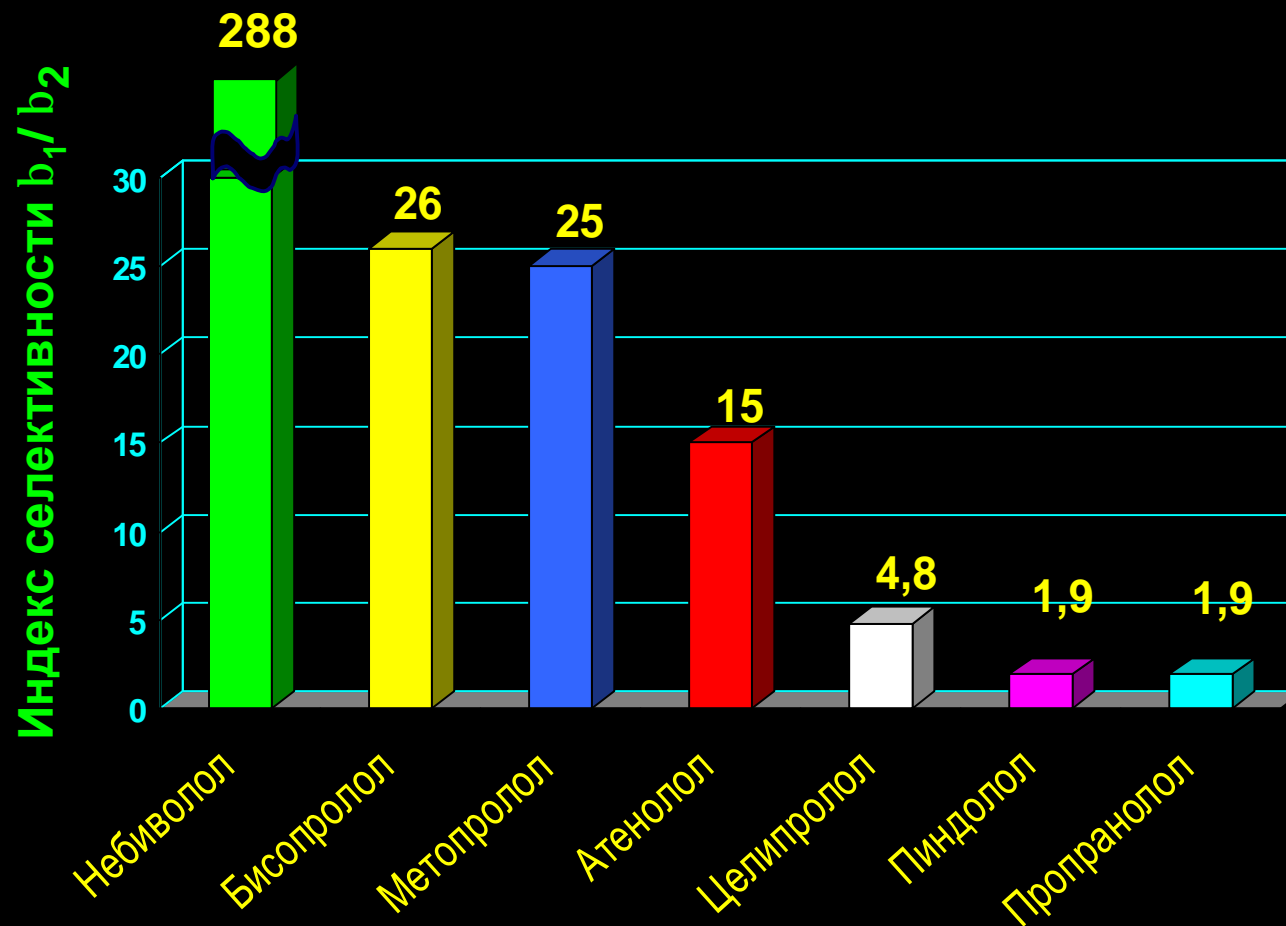
–небиволол (небилет) – обладает наиболее высокой селективностью ($b_1 / b_2=288$) и прямым вазодилатирующим действием, связанным с активацией выработки эндотелием сосудов оксида азота; обладает длительным эффектом и наибольшей безопасностью среди β -блокаторов, в отличие от других препаратов данного класса не вызывает отрицательного инотропного эффекта и не снижает толерантности к физическим нагрузкам;

–целипролол (селектол) – кардиоселективный β -блокатор, вазодилатирующий эффект связан с активацией b_2 -адренорецепторов

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ *Селективность;*
- ∅ **Сила связи с β - адренорецептором;**
- ∅ **ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);**
- ∅ **Мембраностабилизирующая активность;**
- ∅ **Снижение ОПСС;**
- ∅ **Стабильность действия препарата;**
- ∅ **Липофильность vs водорастворимость.**

Селективность современных β -адреноблокаторов:



Селективность современных β -адреноблокаторов:

- ∅ Селективность блокаторов к β_1 -адренорецепторам отражает способность препаратов в разной степени блокировать влияние адреномиметиков на специфические β -адренорецепторы в разных тканях.
- ∅ К селективным β_1 -адреноблокаторам относятся бисопролол, бетаксолол, небиволол, метопролол, атенолол, а также редко применяемые в настоящее время талинолол, окспренолол и ацебутолол.
- ∅ При использовании в низких дозах β_1 -адреноблокаторы проявляют эффекты блокады адренорецепторов, которые относятся к подгруппе " β_1 ", поэтому их действие проявляется в отношении органов, в тканевых структурах которых представлены преимущественно β_1 -адренорецепторы, в частности в миокарде, и мало влияют на β_2 -адренорецепторы в бронхах и сосудах.

Селективность современных β - адреноблокаторов:

- ∅ При длительном (от 6 мес до 2 лет) применении неселективных β -адреноблокаторов повышаются триглицериды в крови в широком диапазоне (от 5 до 25%) и снижается ЛПВП в среднем на 13%.
- ∅ Влияние неселективных β -адреноблокаторов на липидный профиль связывают с ингибированием липопротеинлипазы, так как β -адренорецепторы, снижающие активность липопротеинлипазы, оказываются без контррегуляции со стороны β_2 -адренорецепторов, являющихся их антагонистами в отношении этой ферментативной системы.
- ∅ При этом наблюдается замедление катаболизма ЛПОНП и триглицеридов.

Селективность современных β -адреноблокаторов:

- ∅ Влияние на обмен углеводов опосредуется через β_2 -адренорецепторы, так как через эти рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени.
- ∅ Применение неселективных β -адреноблокаторов при сахарном диабете типа 2 сопровождается повышением гипергликемии (уменьшением высвобождением инсулина), а при переходе на селективные β_1 -адреноблокаторы эта реакция устраняется полностью.
- ∅ В отличие от неселективных β -адреноблокаторов селективные β_1 -адреноблокаторы не удлиняют гипогликемию, индуцированную инсулином, так как гликогенолиз и секреция глюкагона опосредуются через β_2 -адренорецепторы.

Небиволол: противопоказания

- ∅ Кардиогенный шок**
- ∅ Артериальная гипотензия**
- ∅ Атрио-вентрикулярная блокада 2-3 степени**
- ∅ Острая сердечная недостаточность**
- ∅ Выраженная брадикардия < 50 уд в минуту**
- ∅ Повышенная чувствительность к небивололу**
- ∅ Бронхиальная астма**
- ∅ Беременность и лактация**

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ Селективность;
- ∅ Сила связи с β - адренорецептором;
- ∅ ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);
- ∅ Мембраностабилизирующая активность;
- ∅ Снижение ОПСС;
- ∅ Стабильность действия препарата;
- ∅ Липофильность vs водорастворимость.

Сила связывания со специфическим рецептором

- ∅ Сила связывания со специфическим рецептором, или прочность связи лекарственного средства с рецептором, определяет концентрацию медиатора норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора.
- ∅ Как следствие терапевтические дозы бисопролола и карведилола ниже, чем у атенолола, метопролола и пропранолола, у которых связь с β -адренорецептором менее прочная.

Клинически важные фармакологические свойства β -адреноблокаторов

Препарат	Сила связывания с β -адрено-рецептором (пропранолол=1,0)	Относительная селективность к β_1 -рецептору	Внутренняя симпатомиметическая активность	Мембрано-стабилизирующая активность
Атенолол	1,0	++	0	0
Бетаксолол	1,0	++	0	+
Бисопролол	10,0	++	0	0
Карведилол*	10,0	0	0	++
Лабетолол**	0,3	0	+	0
Метопролол	1,0	++	0	0
Небиволол	Нет данных	+++	0	0
Пиндолол	6,0	0	++	+
Пропранолол	1,0	0	0	++
Соталол****	0,3	0	0	0
Тимолол	6,0	0	0	0

*Примечание. Относительная селективность (по Wellstern и соавт., 1987; * – карведилол обладает дополнительно свойством β -адреноблокатора; ** – лабетолол обладает дополнительно свойством α -адреноблокатора и внутренним свойством агониста β -адренорецепторов; *** – соталол обладает дополнительными антиаритмическими свойствами)*

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ **Селективность;**
- ∅ **Сила связи с β - адренорецептором;**
- ∅ ***ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);***
- ∅ **Мембраностабилизирующая активность;**
- ∅ **Снижение ОПСС;**
- ∅ **Стабильность действия препарата;**
- ∅ **Липофильность vs водорастворимость.**

ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность)

- ∅ Препараты с ВСА имеют амино- или гидроксильных групп в боковой цепи ароматического кольца, что позволяет им наряду с блокирующим эффектом взаимодействовать с активным центром адренорецепторов, стимулируя его до физиологического уровня.**
- ∅ Благодаря этому частота сокращения и сократимость миокарда в покое не меняется, а бета-блокирующая активность проявляется при физических и эмоциональных нагрузках, когда повышается уровень катехоламинов.**

ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность)

- ∅ Было установлено, что препараты со свойствами частичных агонистов β - адренорецепторов (окспренолол, практолол, пиндолол) мало влияли на ЧСС и летальность в отличие от метопролола, тимолола, пропранолола и атенолола.**
- ∅ В дальнейшем, в процессе исследования эффективности β -адреноблокаторов при ХСН было установлено, что буциндолол, обладающий свойствами частичного агониста, не изменял ЧСС и не оказывал существенного влияния на летальность в отличие от метопролола, карведилола и бисопролола.**

Бета-блокаторы с ВСА

- ∅ **Внутренней симпатомиметической активностью обладают – пиндолол, окспренолол, алпренолол, в меньшей степени – ацетабуталол и талинолол.**
- ∅ **Они опасны и могут вызывать внезапную смерть**
- ∅ **Обсуждается вопрос об их изъятии из практики**
- ∅ **CELICARD: НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕЛИПРОЛОЛА ПРИ ХСН**

Уменьшение летальности при использовании β -адреноблокаторов после инфаркта миокарда в зависимости от дополнительных фармакологических свойств.

Независимо от свойств	20%
Без свойств агониста	30%
Со свойством частичного агониста	10%
Неселективный	27%
Селективный β_1-блокатор	36%

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ Селективность;
- ∅ Сила связи с β - адренорецептором;
- ∅ ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);
- ∅ Мембраностабилизирующая активность;
- ∅ Снижение ОПСС;
- ∅ Стабильность действия препарата;
- ∅ Липофильность vs водорастворимость.

Мембраностабилизирующая активность β -адреноблокаторов

- ∅ Мембраностабилизирующая активность β -адреноблокаторов обусловлена блокадой натриевых каналов.
- ∅ Она свойственна лишь некоторым β -адреноблокаторам (в частности, имеется у пропранолола и некоторых других, не имеющих клинического значения в настоящее время).
- ∅ При применении терапевтических доз мембраностабилизирующее действие β -адреноблокаторов не имеет клинического значения. Оно проявляется нарушениями ритма при интоксикации вследствие передозировки.

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ Селективность;
- ∅ Сила связи с β - адренорецептором;
- ∅ ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);
- ∅ Мембраностабилизирующая активность;
- ∅ *Снижение ОПСС;*
- ∅ Стабильность действия препарата;
- ∅ Липофильность vs водорастворимость.

Снижение ОПСС

- ∅ Этот эффект у данной группы препаратов вторичен, он обусловлен комплексом механизмов действия.
- ∅ Препараты оказывают центральное депрессирующее действие, уменьшают освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний и секрецию ренина в юкстагломерулярном аппарате почек.
- ∅ У большинства больных гипертонической болезнью общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), как известно, повышено; поэтому при прочих равных условиях для ее длительной терапии явно предпочтительнее применение В-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами.

Снижение ОПСС

- ∅ Вазодилатирующее действие присутствует лишь у некоторых β -адреноблокаторов (карведилол, небиволол, лабеталол) и может иметь важное клиническое значение.
- ∅ Однако клиническая значимость сосудорасширяющего действия других β -адреноблокаторов (в частности, карведилола и небивалола) пока не получила полной клинической оценки.
- ∅ Клиническая эффективность и безопасность β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами недостаточно изучена в длительных контролируемых исследованиях.

Небиволол - это рацемическая смесь двух изомеров: D-изомера и L-изомера

D-изомер:

- сильный бета₁-блокатор
- - снижает ЧСС, УО
- - повышает ОПСС

L-изомер:

- модулятор NO - синтеза, эндотелий-зависимой венодилатации и артериолодилатации
- снижает ОПСС
- Улучшает диастолическую функцию сердца
- Повышает ФВ

Снижение ОПСС

ü *В частности, до сих пор неизвестно, оказывают ли они кардиопротективное действие, которое, судя по результатам рандомизированных исследований, присуще таким β -адреноблокаторам без вазодилатирующих свойств, как пропранолол, атенолол, метопролол и др.*

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ Селективность;
- ∅ Сила связи с β - адренорецептором;
- ∅ ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);
- ∅ Мембраностабилизирующая активность;
- ∅ Снижение ОПСС;
- ∅ *Стабильность действия препарата;*
- ∅ Липофильность vs водорастворимость.

Стабильность действия препарата

- ∅ **Стабильность действия препарата, отсутствие выраженных колебаний концентрации в крови являются важной фармакокинетической характеристикой.**
- ∅ **Совершенствование лекарственной формы метопролола привело к созданию препарата с контролируемым медленным высвобождением. Метопролола сукцинат CR/XL обеспечивает стабильную концентрацию в крови на протяжении 24 ч., без резких повышений содержания.**
- ∅ **При этом изменяются и фармакодинамические свойства метопролола: у метопролола CR/XL клинически установлено повышение селективности к β_1 -адренорецепторам, поскольку при отсутствии пиковых колебаний концентрации менее чувствительные β_2 -адренорецепторы остаются полностью интактными.**

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ Селективность;
- ∅ Сила связи с β - адренорецептором;
- ∅ ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);
- ∅ Мембраностабилизирующая активность;
- ∅ Снижение ОПСС;
- ∅ Стабильность действия препарата;
- ∅ *Липофильность vs водорастворимость.*

Фармакокинетические параметры β - адреноблокаторов

Препарат	Липофильность	Биодоступность, %	Период полуэлиминации, ч	Выведение, %	
				печенью	почками
Атенолол	+1	40–60	6–9	10	90
Ацебутолол	+2	20–60	3–4	60	40
Бетаксолол	+3	80–90	14–22	85	15
Бисопролол	+2	85–90	10–12	50	50
Карведилол	+3	?	6–7	100	0
Метопролол	+3	50	3–4	100	0
Надолол	+1	30	14–24	0	100
Оксспренолол	+3	30–60	2–3	100	0
Пиндолол	+2	90–95	3–4	60	40
Пропранолол	+3	30	2–5	100	0
Соталол	+1	60–70	7–18	20	80
Целипролол	+2	30–70	5–6	40	60

Примечание. +3 – высокая липофильность, +2 – умеренная (препараты растворяются как в жирах, так и в воде), +1 – низкая (препараты плохо растворяются в жирах и хорошо в воде, т.е. являются гидрофильными веществами).

Липофильность и гидрофильность β -адреноблокаторов

- ∅ Липофильность повышает проникновение β -адреноблокатора через гематоэнцефалический барьер.
- ∅ Экспериментально доказано, что при блокаде центральных β_1 -адренорецепторов повышается тонус вагуса, и это имеет важное значение в механизме антифибрилляторного действия.
- ∅ Имеются клинические данные о том, что применение препаратов, обладающих липофильностью (клинически доказано для пропранолола, тимолола и метопролола) сопровождается более существенным снижением частоты внезапной смерти у пациентов высокого риска.

Кардиопротективное действие β -адреноблокаторов при длительном применении с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений при АГ

Первичная профилактика при АГ, исследование	Препарат	Кардиопротективное действие	Липофильность
НАРРНУ	Атенолол	Нет	Низкая
IPPPSH	Оксспренолол	Недостоверно	Умеренная
MRC	Пропранолол	Установлено	Высокая
MRC	Атенолол	Нет	Низкая
МАРНУ	Метопролол	Установлено	Умеренная

Побочные эффекты β -блокаторов

Обусловленные
блокадой β_2 -
рецепторов

Ø бронхоспазм,
Ø повышение тонуса периферических
сосудов,
Ø гипогликемия,
Ø повышение уровня холестерина в
крови

Обусловленные
блокадой β_1 -
рецепторов

Ø атрио-вентрикулярная блокада,
Ø сердечная недостаточность

Обусловленные
блокадой β_1 и β_2
рецепторов

Ø влияние на ЦНС (только у
липидорастворимых препаратов):
нарушения сна, депрессия,
Ø постуральная гипотензия,
Ø импотенция (кроме небиволола),
Ø синдром отмены (кроме локрена)

Проблемы при применении традиционных бета-блокаторов:

- ÿ Окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно;
- ÿ Обструктивный бронхит, бронхит курильщика;
- ÿ Сахарный диабет;
- ÿ Дислипидемии;
- ÿ Сердечная недостаточность;
- ÿ Беременность (тонус матки);
- ÿ Портальная гипертензия;
- ÿ Импотенция;
- ÿ Снижение мозгового кровотока у пожилых;
- ÿ Снижение качества жизни (эффекты на ЦНС).

(L.Hansson, 1999)

Требования предъявляемые к β -адреноблокатору

- ∅ Ретардные;
- ∅ Липофильные;
- ∅ Кардиоселективные;
- ∅ Без ВСА;
- ∅ Метаболически нейтральные;
- ∅ Легко дозируемые.

Ограничения к применению бета-блокаторов

- Ø С внутренней симпатомиметической активностью - (*пиндолол, целипролол*)
 - ÿ повышают риск внезапной смерти
 - ÿ повышают риск проаритмических эффектов
 - ÿ неэффективно снижают или парадоксально повышают ЧСС
- Ø Гидрофильные (*атенолол, целипролол*)
 - ÿ в 3 раза менее эффективная кардиопротекция, чем у липофильных
 - ÿ зависимость биодоступности от всасывания в ЖКТ
 - ÿ скачки концентрации и нестабильность эффектов
 - ÿ риск передозировки при нарушении функции почек
- Ø Неселективные и короткодействующие (*пропранолол*):
 - ÿ периферический вазоспазм
 - ÿ многократность приема и скачки концентрации в крови
 - ÿ липидные нарушения

Классификация β - адреноблокаторов

1. β -Адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:

а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, ~~тимолол~~ и др.);

б) β_1 -селективные (атенолол, бетаксолол, ~~бисопролол~~, метопролол и др.).

2. β -Адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:

а) ~~неселективные (нидолол, лабетолол, карведилол и др.);~~

б) β_1 -селективные (небиволол, ~~целипролол~~ и др.)

Суточные дозы и кратность приема β - адреноблокаторов

Препарат	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	25–50	2
Метопролол*	50–200	2
Надолол	40–160	1
Оксспренолол**	60–200	2–3
Пиндолол**	14–40	2–3
Пропранолол*	40–240	2–3
Соталол***	80–160	1–2
Целипролол	200–400	1–2

* Существуют ретардные формы метопролола и пропранолола, которые можно принимать 1 раз в день.

** Обладает ВСА, используется лишь при лечении артериальной гипертензии во время беременности.

*** Чаще используется как антиаритмический препарат.

Подбор суточных доз и кратности приема β -адреноблокаторов

- ∅ В клинической практике врачу следует ориентироваться на изменение ЧСС при терапии β -адреноблокаторами, клиническая ценность которых в значительной мере обусловлена их способностью уменьшать ЧСС при тахикардии.
- ∅ В современных международных экспертных рекомендациях по лечению ИБС с применением β -адреноблокаторов целевой ЧСС является от 55 до 60 уд/мин, а в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца в тяжелых случаях ЧСС можно снизить до 50 уд/мин и менее.

Показания к использованию β - адреноблокаторов

- ∅ Инфаркт;
- ∅ Стенокардия;
- ∅ ХСН;
- ∅ Артериальная гипертензия;
- ∅ Аритмии;
- ∅ Артериальная гипертензия у беременных – препараты с ВСА.

Метопролол (metoprolol)

- ∅ В высоких дозах блокирует как β_1 , так и β_2 -адренорецепторы.
- ∅ При нарушении функции печени, но не при нарушении функции почек необходимо снижение доз.
- ∅ Является одним из наиболее изученных β -адреноблокаторов с доказанной эффективностью степени ^A при ИБС (стенокардия напряжения^A, инфаркт миокарда^A), артериальной гипертензии^A, снижает риск фатального исхода у больных с ССП^A - риск повторного инфаркта, смертельного исхода от сердечно-сосудистой патологии.
- ∅ Применение метопролола 50-200 мг/сут длительностью от 2 дней до 12 нед, с целью коррекции сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБЛ не приводило к достоверному уменьшению ОФВ₁, числа госпитализаций.
- ∅ Снижает риск фатального исхода у больных сердечной недостаточностью (на фоне подобранной терапии диуретиками, ингибиторами АПФ, дигоксином)^A.
- ∅ 12-недельная терапия метопрололом (100 мг/сут) больных с высоким риском сердечно-сосудистой патологии сопровождается повышением триглицеридов и ЛПОНП плазмы^B.
- ∅ Как у липофильного β -адреноблокатора, у метопролола более выраженные побочные эффекты со стороны ЦНС, по сравнению с гидрофильным β -адреноблокатором - атенололом^B.

1763 КИ с 1975 г.

Бетаксолол (betaxolol)

- ∅ При применении высоких доз блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы.
- ∅ При нарушении функции почек необходимо снижение доз.
- ∅ Бетаксолол 20 мг 1 раз в сутки равноэффективен атенололу 100 мг 1 раз в сутки у больных артериальной гипертензией, однако бетаксолол отличается несколько более выраженным снижением АД и ЧСС в утренние часы^B.
- ∅ Бетаксолол 0,5% 2 раза в день равноэффективен по уровню снижения внутриглазного давления тимололу 0,5% 2 раза в день^B.
- ∅ При местном применении бетаксолол в глаза (1% раствор) у больных с бронхообструктивным синдромом не оказывал неблагоприятного влияния на функцию внешнего дыхания и реакцию на бронхолитики (изопротеренол), в отличие от тимолола (0,5% раствор), который снижал ОФВ₁^B.

244 КИ с 1980 г.

Бисопролол (bisoprolol)

- ∅ При применении высоких доз блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы.
- ∅ Применение бисопролола 20 мг/сут длительностью от 2 дней до 12 нед с целью коррекции сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБЛ не приводило к достоверному увеличению ОФВ₁, числа госпитализаций в связи с обострением заболевания дыхательных путей.
- ∅ 18-месячное лечение бисопрололом 10 мг/сут больных гипертензией с гиперхолестеринемией не влияло на содержание липопротеидов плазмы, в отличие от пропранолола 160 мг/сут, увеличивающего содержание триглицеридов и снижающего ЛПВП плазмы^B.
- ∅ Бисопролол 10 мг 1 раз в сутки равноэффективен атенололу 100 мг 1 раз в сутки у больных стабильной стенокардией^B.
- ∅ Бисопролол не оказывал неблагоприятного влияния на сексуальную функцию у больных артериальной гипертензией^C.
- ∅ Снижает риск фатального исхода у больных сердечной недостаточностью (на фоне подобранной терапии диуретиками, ингибиторами АПФ, дигоксином)^A.

254 КИ с 1984 г.

Атенолол (atenolol)

- ∅ Является одним из наиболее изученных β -адреноблокаторов с доказанной эффективностью при ИБС^A, АГ^A, снижает риск фатального исхода у больных с ССП^A - риск повторного инфаркта, смертельного исхода.
- ∅ У больных инсулиннезависимым СД II типа с артериальной гипертензией 6-месячное лечение атенололом 50 мг/сут не оказывает неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов и липопротеидов плазмы^B.
- ∅ Атенолол как гидрофильный β -адреноблокатор не проявляет неблагоприятных побочных эффектов со стороны ЦНС, таких, как беспокойный, тревожный сон, увеличение длительности и числа эпизодов ночного бодрствования, по сравнению с липофильными β -адреноблокаторами метопрололом, пропранололом^B.
- ∅ Применение атенолола 100 мг/сут длительностью от 2 дней до 12 нед с целью коррекции сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБЛ не приводило к достоверному снижению ОФВ₁, числа госпитализаций в связи с обострением заболеваний дыхательных путей.
- ∅ При применении высоких доз (более 100 мг/сут) блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы.
- ∅ При нарушении функции почек необходимо снижение доз или увеличение междозового интервала.

2092 КИ с 1972 г.

Карведилол (carvedilol)

- ∅ При нарушении функции печени необходимо снижение доз.
- ∅ Один из адреноблокаторов с зарегистрированным показанием - лечение хронической сердечной недостаточности - снижает вероятность смертельного исхода, частоту декомпенсаций - степень доказательности^A.
- ∅ Карведилол у больных артериальной гипертензией, в отличие от метопролола, не оказывает неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов и липопротеидов плазмы, несколько повышает чувствительность к инсулину^B.

241 КИ с 1984 г.

Небиволол (nebivolol)

- ∅ При применении высоких доз блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы.
- ∅ Невиволол, в отличие от других β -адреноблокаторов, способен снижать ОПСС за счет модуляции высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO)^B.
- ∅ 5 мг/сут Невиволола эквивалентно 50 мг/сут Атенолола по уровню снижения артериального давления^B.
- ∅ 6-месячное лечение Невивололом 5 мг/сут не оказывало неблагоприятного влияния на метаболизм углеводов и липопротеидов плазмы у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом II типа с артериальной гипертензией^B.
- ∅ *Снижает риск фатального исхода у больных с ХСН^A.*
- ∅ По эффективности антигипертензивного действия Невиволол (2,5-5 мг/сут) равен Телмисартану (40-80 мг/сут)^B.
- ∅ *85 КИ с 1989 года.*
- ∅ *Не представлен в фармакопее США*

Гипертонический криз (ГК)

определяется как жизнеугрожающее состояние с выраженным, внезапным повышением АД (ДАД > 120 мм рт. ст.), требующее немедленного снижения АД (необязательно до нормальных значений) для предупреждения повреждения органов-мишеней.

q **Гипертонический криз диагностируется при ДАД > 120 мм рт. ст. в следующих ситуациях: геморрагический или ишемический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; гипертоническая энцефалопатия; отек мозга; расслаивающая аневризма аорты; левожелудочковая недостаточность; отек легких; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда; эклампсия; острая почечная недостаточность; гематурия; тяжелая ретинопатия.**

- q Первоначальной целью является снижение АД (в период от нескольких минут до двух часов) не более чем на 25%, а затем в течение последующих 2-6 часов до 160/100 мм рт. ст. Необходимо избегать избыточного снижения АД, которое может спровоцировать ишемию почек, головного мозга или миокарда.
- q В последующем АД следует контролировать с 15-30 минутным интервалом. При превышении значений 180/120 мм рт. ст. следует назначить пероральное короткодействующее средство в адекватной дозе и с адекватной кратностью приема.
- q В дальнейшем, после стабилизации состояния, пациенту следует назначить длительно действующий препарат.

Патогенетические механизмы ГК и пути медикаментозной коррекции

Патогенетический механизм	Основные пути медикаментозной коррекции
<p><i>Сосудистый:</i> повышение общего периферического сопротивления за счет увеличения тонуса артериол — вазомоторного (обусловленного нейрогуморальными влияниями) и базального (при задержке натрия);</p> <p><i>Кардиальный:</i> увеличение сердечного выброса за счет повышения частоты сердечных сокращений, объема циркулирующей крови, сократимости миокарда.</p>	<p>Применение вазодилататоров;</p> <p>Применение бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция (верапамил).</p>

Симптоматика ГК

Симптомы

Субъективные

Головная боль, несистемное головокружение, тошнота и рвота, ухудшение зрения, кардиалгия, сердцебиение и перебои в работе сердца, одышка.

Объективные

Возбуждение или заторможенность, озноб, мышечная дрожь, повышенная влажность и гиперемия кожи, субфебрилитет, преходящие симптомы очаговых нарушений в ЦНС; тахи- или брадикардия, экстрасистолия; клинические и ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка; акцент и расщепление II тона над аортой; признаки систолической перегрузки левого желудочка на ЭКГ

Характеристика гипер- и гипокинетического ГК

Показатель	Гиперкинетический	Гипокинетический
Ø Стадия артериальной гипертензии, на которой чаще возникает ГК	Û Ранняя	Û Поздняя (развивается на фоне исходно повышенного АД)
Ø Развитие ГК	Û Острое	Û Постепенное
Ø Продолжительность ГК	Û Кратковременная (не более 3-4 ч)	Û Длительная (от нескольких часов до 4-5 дней)
Ø АД	Û Преимущественное повышение систолического АД	Û Преобладает подъем диастолического АД
Ø ЧСС	Û Тахикардия	Û Тахикардии нет
Ø Механизм ГК	Û Кардиальный	Û Сосудистый

Возможные осложнения ГК

Осложнение	Клинические проявления
Û Гипертоническая энцефалопатия;	<i>Головная боль, спутанность сознания, тошнота и рвота, судороги, кома;</i>
Û Острое нарушение мозгового кровообращения;	<i>Очаговые неврологические расстройства;</i>
Û Острая сердечная недостаточность;	<i>Удушье, появление влажных хрипов над легкими;</i>
Û Стенокардия; инфаркт миокарда.	<i>Характерный болевой синдром; ЭКГ-признаки.</i>

Алгоритм действия при неосложненном ГК

Пероральная терапия – снижение АД в течении 2-6 часов

Кордафлекс
(Нифедипин) 5-20 мг.

Показан при гипокинетическом ГК, не назначают при перенесенном инфаркте миокарда и выраженном церебральном атеросклерозе

Каптоприл 25-50 мг.

Показан при сопутствующей сердечной недостаточности, перенесенном инфаркте миокарда, у пожилых

Метопролол 25-50 мг. или
пропранолол 10-40 мг.

Показан при тахикардии, вегетативных проявлениях, у молодых

Клонидин 0,075 – 0,15мг.

Показан только при синдроме его отмены

Алгоритм действия при осложненном ГК

Парентеральная терапия – снижение АД в течении 30-60 минут

Гипертензивная
энцефалопатия

- ØЭналаприлат 0,625 -1,25 мг. в/в струйно;
- ØДибазол 30 мг. в/в;
- ØПри судорожном синдроме диазепам 10 мг. в/в струйно;
- ØМагния сульфат 1000-2500 мг. в/в струйно.

Инсульт или
транзиторная
ишемическая атака

- ØЭналаприлат 0,625 -1,25 мг. в/в струйно;
- ØДибазол 30 мг. в/в;

Острый
коронарный
синдром

- ØНитроглицерин в/в струйно;
- ØМорфин 10 мг. в/в струйно дробно;
- ØЭналаприлат 0,625 -1,25 мг. в/в струйно.

Алгоритм действия при осложненном ГК

Парентеральная терапия – снижение АД в течении 30-60 минут

Отек легких

- ∅ Нитраты в/в капельно;
- ∅ Морфин в/в струйно дробно;
- ∅ Лазикс 20-100 мг. в/в.

Расслаивающая
аневризма аорты

- ∅ Нитроглицерин в/в струйно;
- ∅ Морфин 10 мг. в/в струйно дробно;
- ∅ Обзидан 1-3 мг. или верапамил 5мг.

Антигипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

Препарат	Дозы и путь введения	Начало и длительность действия	Побочные эффекты	Специальные указания
<i>Парентеральные препараты</i>				
Нитропруссид натрия	0,25-10 мкг/(кг*мин), в/в инфузия	Немедленное/2-5 мин	Тошнота, рвота, потливость, мышечные подергивания, тиоцианатная и цианидная интоксикации	Большинство неотложных состояний с повышением АД, связь с ВЧД, азотемией
Нитроглицерин	5-100 мкг/мин, в/в инфузия	2-5 мин/3-5 мин	Головная боль, тошнота, метгемоглобинемия, толерантность при длительном применении	Коронарогенная ишемия
Эналаприлат	1,25-5 мг. каждые 6 ч. в/в	15-30 мин/6 часов	Вариабельность ответа, существенное снижение АД при гиперренинемии	Острая ЛЖ нед-ть, избегать при ИМ

Антигипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

Препарат	Дозы и путь введения	Начало и длительность действия	Побочные эффекты	Специальные указания
<i>Парентеральные препараты</i>				
Фентоламин	5-15 мг в/в	1-2 мин/3-10 мин	Тахикардия, приливы, головная боль	Избыток катехоламинов
Фуросемид	20-40 мг. в/в или в/м	5 мин/2-3 часа	При частых введениях снижение слуха, потеря Na, K	
Пентамин	0,2-0,5-0,75 мл 5%р-ра в 20 мл. растворителя в/в медленно или 0,3-1,0 мл 5% р-ра в/м1	5-15 мин/3-4 часа	Ортостатический коллапс, парез кишечника атония мочевого пузыря	Осторожно в пожилом возрасте, при остром ИМ, в предродовом периоде, поч. недостаточности
Клонидин	0,1-0,2 в/в медленно или 0,1 мг. в/м	3-6 мин/2-8 часов	Коллапс, брадикардия, сухость во рту, сонливость	Осторожно при сердечной недостаточности, депрессии

Антигипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

Препарат	Дозы и путь введения	Начало и длительность действия	Побочные эффекты	Специальные указания
<i>Пероральные препараты</i>				
Клонидин	0,15-0,3 мг. внутрь, п/я	30-60 мин. 15-20 мин/8-12 часов	Û Сухость во рту седативный эффект	Û С осторожностью у пациентов с АВ блокадой 2-3 степени, брадикардией
Нифедипин	5-20 мг. внутрь, п/я	5-10 мин. 15-20 мин/4-6 часов	Û Головная боль, тахикардия, приливы, головокружение, стенокардия	Û Опасность непрогнозируемого снижение АД с усугублением ишемии миокарда и/или мозга
Каптоприл	6,25-50 мг. внутрь	15-60 мин/4-6 часов	Û Тяжелая гипотензия при гиперрениновом состоянии	Û Опасность неуправляемой гипотензии, чрезмерного снижения АД при гиповолемии



**Один врач - хорошо, два врача - посредственно,
три врача - чудовищно. С увеличением числа врачей
уменьшаются шансы на выздоровление**

Гуфеланд Кристоф