

**Клиническая фармакология
лекарственных препаратов
для лечения артериальной гипертензии**

Хабаровск, 2016

Артериальная гипертензия



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.

Артериальная гипертензия - патологическое состояние, характеризующееся длительным устойчивым повышением артериального давления.

Причина стойкого повышения артериального давления примерно у 30% больных остается невыясненной. В этом случае говорят об эссенциальной гипертензии или гипертонической болезни.

Артериальная гипертензия - фактор риска инсульта, ИБС, сердечной недостаточности;

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

* JNC VII

Артериальная гипертензия

распространенность АГ в России среди мужчин - 41%, среди женщин - 41%*;

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

получают эффективное лечение 5,7% мужчин и 5,7% женщин*;

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



Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в РФ

Количество пациентов с ССЗ в России

75%

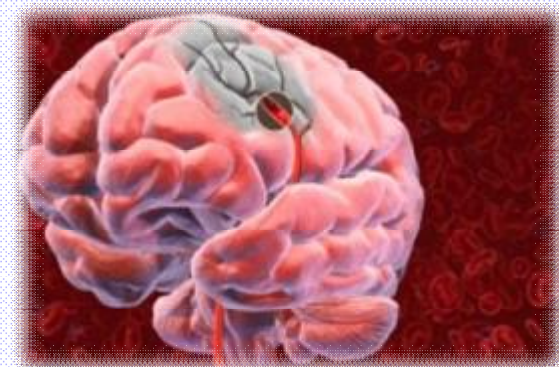
• АГ - 42,5 млн.
чел

16%

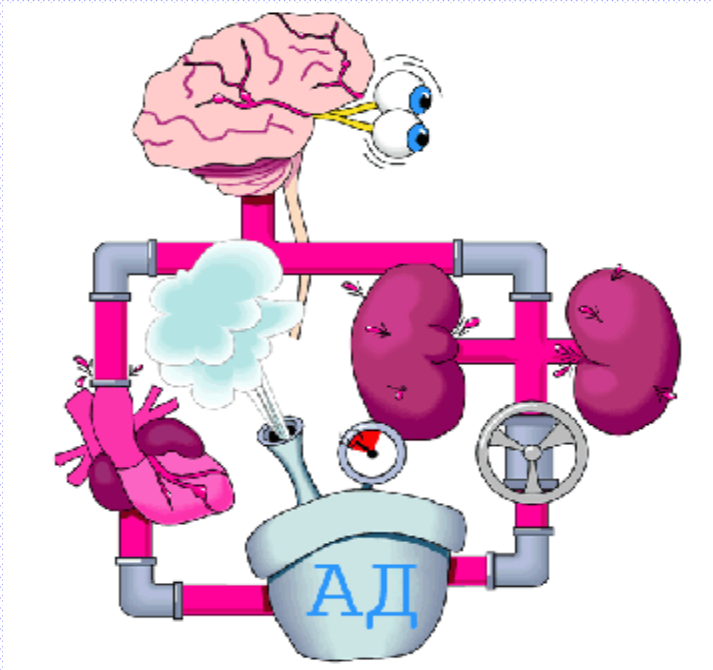
• АГ+ ИБС - 7 млн.
чел

6%

• АГ+ИБС+ СН - 2,5
млн.



Гипертоники умирают не от самой АГ, а от ее осложнений



Инсульт

Ишемическая болезнь сердца

Инфаркт миокарда

Сердечная недостаточность

Почечная недостаточность



*Классификация артериальной гипертензии**

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	<i>и</i> <80
Нормальное АД	<130 (120-129)	<i>и/или</i> <85
Высокое нормальное АД	130-139	<i>и/или</i> 85-89
АГ I степени	140-159	<i>и/или</i> 90-99
АГ II степени	160-179	<i>и/или</i> 100-109
АГ III степени	>180	<i>и/или</i> >110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	<i>и</i> <90

** Категория АД определяется по наивысшему значению, не важно – систолическому или диастолическому.*

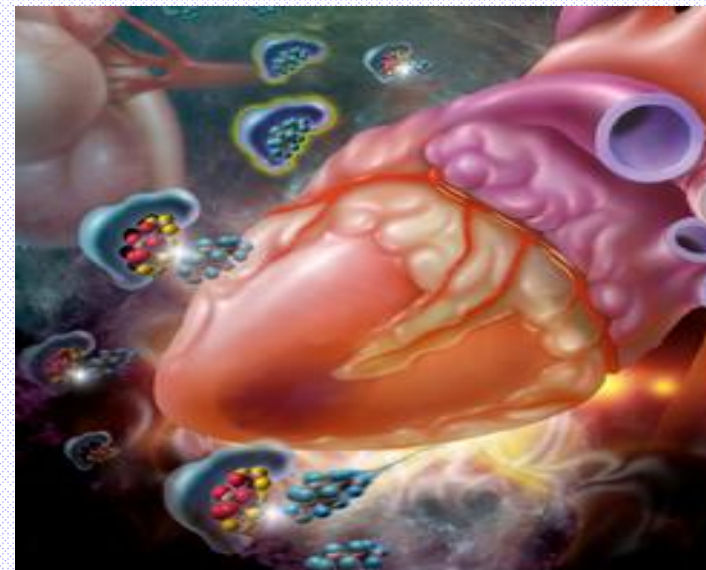
***Рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 г.**

Стадии гипертонической болезни

Б I стадии - отсутствие изменений в органах-шенях;

Б II стадии - наличие изменений органов-шеней, связанные с АГ;

Б III стадии - наличие ассоциированных ических состояний (заболеваний).



* Приказ №4 МЗ РФ от 24.01.2003

Классификация артериальной гипертензии

классификации АД следует, что не существует дискретного «промежуточного» АД, отделяющего АГ от нормотензии, а показания к лечению и степень планируемого снижения АД определяются совокупным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у конкретного пациента.

Таким образом, решение о фармакотерапии у больных с АГ следует принимать не только на основании уровня АД, но и с учетом выявленных факторов риска, патологических состояний и сопутствующих заболеваний.

Факторы риска

уровни систолического АД (АДс) и диастолического АД (АДд) I-III степени
уровень пульсового АД (у пожилых).

возраст: мужчины >55 лет; женщины >65 лет.

урение.

дислипидемия:

общий холестерин >5,0 ммоль/л, или

липопротеин ЛПНП >3,0 ммоль/л, или

липопротеин ЛПВП: у мужчин <1,0 ммоль/л; у женщин <1,2 ммоль/л, или
триглицериды >1,7 ммоль/л.

повышенный уровень глюкозы натощак - 5,6-6,9 ммоль/л.

нарушенная толерантность к глюкозе.

абдоминальное ожирение: окружность талии у мужчин >102 см; у женщин >88 см.

наличие случаев ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (инсульт или инфаркт у мужчин - в возрасте до 55 лет, у женщин - до 65 лет).

Субклинические поражения органов

признаки гипертрофии ЛЖ.

КГ (критерий Соколова-Лайона >38 мм; Корнельский критерий >2440 мм)
ЭхоКГ (ИММлж у мужчин >125 г/м²; у женщин >110 г/м²).*

толщина медиаинтимального слоя $>0,9$ мм или атеросклеротическая бляшка в сонной артерии.

скорость распространения пульсовой волны (сонные артерии - бедренные артерии) >12 м/с.

пульсочно-плечевой индекс АД $<0,9$.

значительное увеличение креатинина плазмы:

у мужчин - 115-133 мкмоль/л;

наибольший риск при концентрической гипертрофии левого желудочка (соотношение толщины стенки ЛЖ к его радиусу в диастолу $>0,42$);

у женщин - 107-124 мкмоль/л.

снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин на $1,73$ м²)** и гломерулопатии (креатинин >30 мкмоль/л)***

микроальбуминурия (30-300 мг за 24 ч) или отношение «альбумин/креатинин»: у мужчин >22 мг/г; у женщин >31 мг/г креатинина.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующий диабет

Сахар в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при повторных измерениях.

Сахар в крови после нагрузки > 11 ммоль/л.

Заболевания сердечно-сосудистой системы или почек

Сосудистые заболевания: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, острокоронарный инсульт, транзиторная ишемическая атака.

Заболевания сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная кальцификация, сердечная недостаточность.

Заболевания почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (креатинин плазмы у мужчин > 133 мкмоль/л; у женщин > 124 мкмоль/л).

Заболевания периферических артерий.

Диабетическая ретинопатия: геморрагии или экссудаты, отек зрительного нерва.

Стратификация риска

Суммарное влияние нескольких факторов риска и патологических состояний на прогноз можно оценить количественно путем стратификации риска по четырем категориям (низкий дополнительный риск, умеренный дополнительный риск, высокий и очень высокий дополнительный риск), при этом термин «дополнительный» означает риск, превышающий средний.

Степень риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений определяет характер и срочность лечебных мероприятий, среди которых фармакотерапия занимает центральное место.

Определение АГ может варьировать в зависимости от выраженности общего сердечно-сосудистого риска.

Стратификация факторов риска артериальной гипертензии (Рекомендации ЕОАГ-ЕОК, 2007)

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 (болезни ССС или почек)	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Цель лечения артериальной гипертензии

максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Помощь больному включает немедикаментозную программу, коррекцию образа жизни больного и лекарственную терапию.

Для многих больных важнейшими условиями эффективного лечения являются: соблюдение диеты (ограничение потребления поваренной соли, алкоголя, насыщенных жиров и холестерина, увеличение потребления фруктов и овощей), отказ от курения, снижение массы тела, регулярные физические нагрузки.

Инициация и характер антигипертензивного лечения в зависимости от стратификации риска

(Рекомендации ЕОАГ-ЕОК, 2007)

Факторы риска (помимо АД)	Уровень артериального давления				
	Нормальное (АДс — 120–129 или АДд 80–84 мм рт. ст.)	Высокое нормальное (АДс 130–139 или АДд 85–89 мм рт. ст.)	АГ I степени (АДс 140–159 или АДд 90–99 мм рт. ст.)	АГ II степени (АДс 160–179 или АДд 100–109 мм рт. ст.)	АГ III степени (АДс ≥180 или АДд ≥110 мм рт. ст.)
1 ФР	Без вмешательства	Без вмешательства	МОЖ месяцы, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ недели, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ + фармакотерапия немедленно
2 ФР	МОЖ	МОЖ	МОЖ месяцы, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ недели, фармакотерапия при устойчивой АГ	МОЖ + фармакотерапия немедленно
3 или более ФР, С или Д	МОЖ	МОЖ, возможно + фармакотерапия	МОЖ + фармакотерапия	МОЖ + фармакотерапия	МОЖ + фармакотерапия немедленно
1	МОЖ	МОЖ + фармакотерапия			
Слезинки СС или риск	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно	МОЖ + фармакотерапия немедленно

Примечание: ФР - факторы риска; СПО - субклинические поражения органов; МС - метаболический синдром (наличие минимум 3 из 5 возможных ФР: абдоминальное ожирение, повышение уровня глюкозы натощак, АД ≥130/85 мм рт. ст.; низкий уровень холестерина ЛПВП, повышение уровня триглицеридов); СД - сахарный диабет 2-го типа; СС - сердечно-сосудистая система; АДс - систолическое АД; АДд - диастолическое АД; МОЖ - модификация образа жизни.

Цель лечения

снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, следовательно, агрессивность лечения АГ и целевые уровни АД определяются тяжестью сопутствующих факторов риска, выраженностью субклинических поражений органов и манифестных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

при высоком и очень высоком риске медикаментозная терапия показана безотлагательно.

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

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.

Целевое АД при лечении артериальной гипертензии (ДАГ1)

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

Основные принципы лекарственной терапии

- ✎ Решения о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска (класс рекомендации – I, уровень доказательности – B);
- ✎ 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. Это позволяет добиться устойчивого гипотензивного действия, круглосуточной защиты органов-мишеней и повышенной приверженности больного к назначенному лечению.

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

реже чем менять терапию, необходимо оценить возможные причины ее недостаточной эффективности.

Основные принципы лекарственной терапии

Объектом для фармакотерапии у больных с АГ является не только АД, но и другие обратимые факторы риска, а также состояния, определяющие прогноз пациента в рамках сердечно-сосудистого континуума.

Наряду с антигипертензивной фармакотерапией важнейшее место в лечении больных АГ занимают мероприятия по изменению образа жизни, с которых начинают лечение у пациентов, относящихся к группе низкого риска.

Задача антигипертензивной терапии - добиться устойчивого снижения АД до уровня $<140/90$ мм рт. ст. и максимально низкого к оптимальному АД в зависимости от переносимости лечения.

Алгоритм лечения АГ (ESH/ESC)



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

Артериальная гипертензия

*Рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 г.



Медикаментозное лечение АГ эффективные комбинации препаратов

∅ диуретик + β -адреноблокатор;

∅ диуретик + ингибитор АПФ;

∅ блокатор кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда) +
 β -адреноблокатор;

∅ блокатор кальциевых каналов + ингибитор АПФ.

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ - 5 классов антигипертензивных препаратов

Основные классы антигипертензивных препаратов:

β-блокаторы (БАБ),

Ингибиторы АПФ (иАПФ)

Тиазидные диуретики (ТД),

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР)



подходят для начальной и поддерживающей терапии гипертензии.

Средства, применяющиеся для коррекции АД

Препараты первой линии:

диуретики

бета-адреноблокаторы

антагонисты кальция

ингибиторы АПФ

антагонисты рецепторов ангиотензина II

Препараты второй линии:

альфа 1- адреноблокаторы

калоиды раувольфии

центральные альфа2-агонисты и агонисты имидазолиновых рецепт

рямые вазодилататоры



Выбор антигипертензивного препарата

Все основные классы АГП (ИАПФ, БРА, диуретики, БМКК, БАБ) одинаково снижают АД. Они эффективны в 55-45% случаев мягкой или умеренной артериальной гипертензии.

У каждого антигипертензивного препарата есть доказанные эффекты и противопоказания в определенных клинических ситуациях

Для большинства пациентов с АГ эффективный контроль АД может быть достигнут только при комбинированной терапии

У 5-20% больных АГ контроль АД не может быть достигнут двухкомпонентной комбинацией

Предпочтительны к назначению фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

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

***Рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 г.**

Сопутствующие заболевания и синдромы	Рекомендуемые препараты
Ишемическая болезнь сердца	β-адреноблокаторы, диуретики (тиазиды), антагонисты кальция
Инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка или сердечная недостаточность	Ингибиторы АПФ, диуретики (тиазиды, фуросемид), антагонисты кальция (амлодипин)
Атеросклероз сосудов головного мозга	Ингибиторы АПФ, антагонисты кальция (амлодипин)
Периферический атеросклероз артерий нижних конечностей	Антагонисты кальция, селективные α-адреноблокаторы
Сахарный диабет	Ингибиторы АПФ, антагонисты кальция
Вентрикулярная тахикардия	β-адреноблокаторы, верапамил или дилтиазем, пропаранолол, празозин
Дислипидемия	Ингибиторы АПФ, амлодипин, доксазозин

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

***Рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 г.**

Сопутствующие заболевания и синдромы	Рекомендуемые препараты
ожирение	Диуретики, ингибиторы АПФ, b-адреноблокаторы
перенесенный инсульт	Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, b-адреноблокаторы
хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, обструктивный бронхит	Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, диуретики, a-адреноблокаторы
пожилой возраст	Диуретики (тиазиды), ингибиторы АПФ, антагонисты кальция
беременность	Диуретики (тиазиды),

Критерии эффективности антигипертензивной терапии

лечения	Критерий эффективности
мес. от начала лечения	<p><i>Краткосрочные:</i></p> <ul style="list-style-type: none">ü снижение систолического и/или диастолического АД на 10% более или достижение целевого уровня АДü отсутствие гипертонических кризовü сохранение или улучшение качества жизниü влияние на модифицируемые факторы риска
не 6 месяцев от начала ния	<p><i>Среднесрочные:</i></p> <ul style="list-style-type: none">ü достижение целевых значений АДü отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложненийü устранение модифицируемых факторов риска
ельные юдения	<p><i>Долгосрочные:</i></p> <ul style="list-style-type: none">ü стабильное поддержание АД на целевом уровнеü отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней



Выбор антигипертензивного препарата

фармакологические препараты, которые используются для лечения АГ, должны воздействовать на одно или несколько звеньев патогенеза АГ:

снижать общее периферическое сопротивление сосудов (ПСС);

понижать минутный объем кровотока (МОК);

уменьшать объем циркулирующей крови (ОЦК);

предупреждать ремоделирование сосудистой стенки и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Выбор антигипертензивного препарата

ойства, предъявляемыми к «идеальному» антигипертензивно
апарату (Mustone A. L., 2006, с изменениями):

ффективно снижать АД до рекомендованных значений;

бладать высокой эффективностью при использовании в качестве
нотерапии;

рошо комбинироваться с другими препаратами;

ыстро достигать целевых значений АД;

значаться однократно (в сутки) для поддержания высокой
верженности больного к лечению;

бладать эффективной длительностью действия свыше 24 ч;

авать прямой дозозависимый эффект;

бладать оптимальным профилем переносимости.

Выбор антигипертензивного препарата

Для сравнительной оценки эффективности АГП рекомендуют использовать следующий коэффициент Т/Р (trough/peak ratio или отношение «провал/пик») представляющий собой отношение величины снижения АД в конце междозового интервала (перед очередным приемом препарата) к величине снижения АД от максимума действия.

Использование коэффициента Т/Р позволяет получить представление о эффективности и равномерности действия препарата. АГП, назначаемые 1 раз в сутки, должны иметь Т/Р не менее 50% при выраженном гипотензивном эффекте и не менее 67% при незначительном пиковом эффекте.

Значение Т/Р, близкая к 100%, свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждая обоснованность дозы и однократного приема препарата.

Препараты с большим Т/Р имеют также максимальный эффект последствием могут контролировать АД при пропуске дозы. Значение Т/Р менее 50% свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотензии на пике действия препарата, что требует коррекции кратности приема и/или дозы лекарственного средства. Кроме того, низкий Т/Р может свидетельствовать о высокой вариабельности АД.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

понижающие тонус симпатической иннервации в различных органах

адреноблокаторы.

β-адреноблокаторы.

α-адреноблокаторы.

Смешанные адреноблокаторы.

Средства, влияющие на сосудодвигательный центр (центрального нейротропного действия).

Агонисты α₂-адренорецепторов.

Агонисты имидазолиновых рецепторов.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Блокаторы Ca^{2+} -каналов.

Лекарства, влияющие на ренин-ангиотензиновую и эндотелиновую системы.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Ингибиторы синтеза ренина.

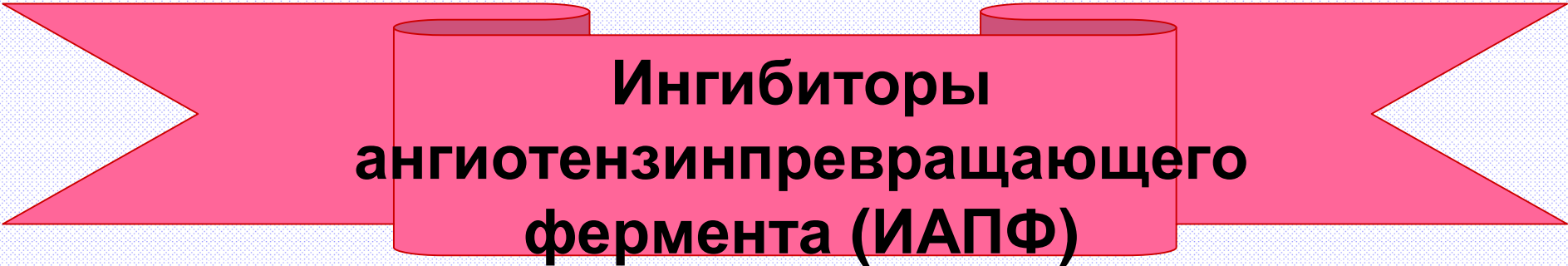
Блокаторы эндотелиновых рецепторов.

Диуретики.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

Петлевые диуретики.

Калийсберегающие диуретики.



**Ингибиторы
ангиотензинпревращающего
фермента (ИАПФ)**

механизм действия:

Уменьшение концентрации ангиотензина II в крови и тканях, за счет ингибирования АПФ, увеличение содержания брадикинина, за счет чего снижается тонус сосудов и артериальное давление

Взаимодействие ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой и фибринолитической систем



Сосудистый эндотелий

Фармакодинамика ИАПФ

- снижение уровня АТ II в крови и в тканях;
- уменьшение синтеза и высвобождения альдостерона из надпочечников;
- уменьшение разрушения и повышение уровня брадикинина и вазодилаторных простагландинов;
- уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон;
- уменьшение образования эндотелина-1 в эндотелии сосудов,
- улучшение функции эндотелия, приводящее к повышению высвобождения оксида азота.

БЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- ☐ артериальная и венозная вазодилатация (снижение постнагрузки и преднагрузки на миокард)
- ☐ снижение АД без развития тахикардии
- ☐ снижение общего периферического сопротивления
- ☐ уменьшение давления наполнения левого желудочка
- ☐ улучшение регионарного (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения

ОРГАНОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- ☐ кардиопротективное (предотвращение и обратное развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка)
- ☐ ангиопротективное (предотвращение гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток и обратное развитие гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки)

БЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ (2)

МОДУЛЯЦИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ:

- q снижение активности РААС (снижение уровня ангиотензина II, альдостерона)
- q снижение активности САС (снижение уровня норадреналина, вазопрессина)
- q повышение активности калликреин-кининовой системы (повышение уровня кининов и простагландинов I₂ и E₂)
- q повышение уровня ПНУП
- q повышение уровня ЭДФФ/NO

ПРОЧИЕ ЭФФЕКТЫ, ИМЕЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ:

- q усиление диуреза и натрийуреза
- q повышение уровня калия
- q повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина и улучшение метаболизма глюкозы
- q уменьшение частоты возникновения желудочковых и реперфузионных аритмий
- q потенцирование эндотелийзависимой вазодилатации
- q антиоксидантное действие
- q предотвращение развития толерантности к нитратам и усиление их вазодилатирующего действия

ИАПФ метаболические эффекты

Липидный профиль крови существенно не изменяется.

Снижается уровень мочевой кислоты в плазме крови при исходной гиперурикемии.

Классификация иАПФ по содержанию химических групп

Содержащие
сульфгидрильную
группу

- каптоприл

Содержащие
карбоксиалкильную
группу

- эналаприл
- периндоприл
- рамиприл
- лизиноприл
- квинаприл
- и т.д.

Содержащие
фосфинильную
группу

- фозиноприл

ИАПФ классификация

**I класс
липофильные
препараты**

**Активный
препарат,
метаболизируетс
я в печени
(каптоприл)**

**II класс
липофильные
пролекарства**

**Активизируются
после
метаболической
трансформации в печени
и других органах:
✓IIa - эналаприл,
периндоприл,
квинаприл (60% - почки);
✓IIб - мозексиприл,
фозиноприл, рамиприл
(почки, печень);
✓IIc – спираприл
(60% - печень).**

**III класс
гидрофильные
препараты**

**Активная
лекарственная
форма,
не метаболизируется
в организме и
выводится
почками
(лизиноприл)**

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ИАПФ

Лекарство	каптоприл, лизиноприл
Пролекарство	беназеприл, квинаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл, спираприл
Коротко-действующие	каптоприл, эналаприл
Длительно-действующие	беназеприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, спираприл
Воздействие на циркулирующую РААС	каптоприл, эналаприл
Влияние на тканевую и циркулирующую РААС	беназеприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, спираприл

Фармакокинетика иАПФ

Ингибиторы АПФ характеризуются нелинейной фармакокинетикой, при которой эффективность препарата и длительность его действия могут скачкообразно нарастать при увеличении дозы.

Дозы иАПФ подбирают эмпирически, начиная с наименьших из рекомендованных, под контролем артериального давления. АД необходимо измерять на максимуме действия препарата и в конце междозового интервала (обычно через 24 ч после приема АПФ длительного действия).

Степень снижения АД на пике действия иАПФ не должна превышать степень снижения АД в конце междозового интервала более чем в 1,5-2 раза.

Тереносимость иАПФ может быть оценена на 3-5-е сутки, а клиническая эффективность - не ранее чем через 10-14 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ИАПФ

Препарат	Период полувыведения (час)	Остаток концентрации к концу суток по отношению к макс. концентрации (%)
Каптоприл	4-5	7-8
Эналаприл	9-10	16-18
Фозиноприл	12-14	20-23
Периндоприл	14-16	33-34
Рамиприл	14-15	35-36

C. Chevillard et al., 1993

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Название препарата	Терапевтическая доза (мг /сут)	Частота приема
Каптоприл	50 - 150	2
Эналаприл	2,5 - 40	1-2
Лизиноприл	5 - 40	1
Цилазаприл	1,25 - 5	1-2
Рамиприл	1,25 - 20	1
Квинаприл	5,0 - 8,0	1-2
Беназеприл	2,5 - 5,0	1-2
Фозиноприл	10 - 40	1-2
Спироприл	12,5 – 50,0	1-2
Периндоприл	1,0 - 8,0	1

Долгосрочное применение ИАПФ наиболее показано больным АГ с:

столической дисфункцией ЛЖ (с/без клинических признаков ХСН);
Ж ;

харным диабетом; диабетической нефропатией.

С; **Перенесенный инфаркт миокарда.**

ИН. Ренопаренхиматозная гипертензия.

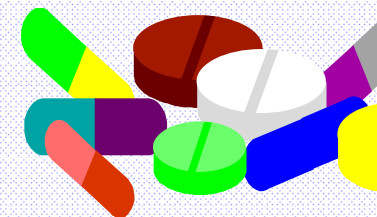
отеинурией/микроальбуминурией.

еросклерозом сонных артерий.

брилляцией предсердий.

етаболическим синдромом.

Перенесенный инсульт.



ИАПФ противопоказания к назначению

Двусторонний стеноз почечной артерии

Беременность, лактация

Стеноз артерии единственной почки

Тяжелая почечная недостаточность

Гиперкалиемия

Гемодинамически выраженный стеноз аортального или митрального клапана

Констриктивный перикардит

Декомпенсированное хроническое легочное сердце

ИАПФ побочные эффекты

ой кашель

отензия от первой дозы

уменьшения риска развития гипотензии рекомендуется:

нать лечение с малых доз препаратов;

48 часов до назначения иАПФ отменить диуретические препараты;

е приема первой дозы в течение нескольких часов больной должен находиться в пост

оневротический отёк. Отек Квинке.

еркалиемия ($>5,5$ ммоль/л). Вероятность развития повышается при одновременном назначении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, НПВП, у пациентов с сахарным диабетом, обструкцией мочевыводящих путей, интерстициальным нефритом.

теинурия и повышение содержания креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек обычно встречается у больных, перенесших в прошлом заболевание почек, а также у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий.

ыпания на коже, «синдром обожженного языка» (жжение языка, губ, горла, неба)

озный стоматит и язвы языка

тезия (потеря вкуса, металлический или сладковатый привкус, извращение вкуса)

тропения, агранулоцитоз, снижение гемоглобина и гематокрита

атотоксичность (холестаз, желтуха, повышение щелочной фосфатазы и трансаминаз) особенно эналаприл.

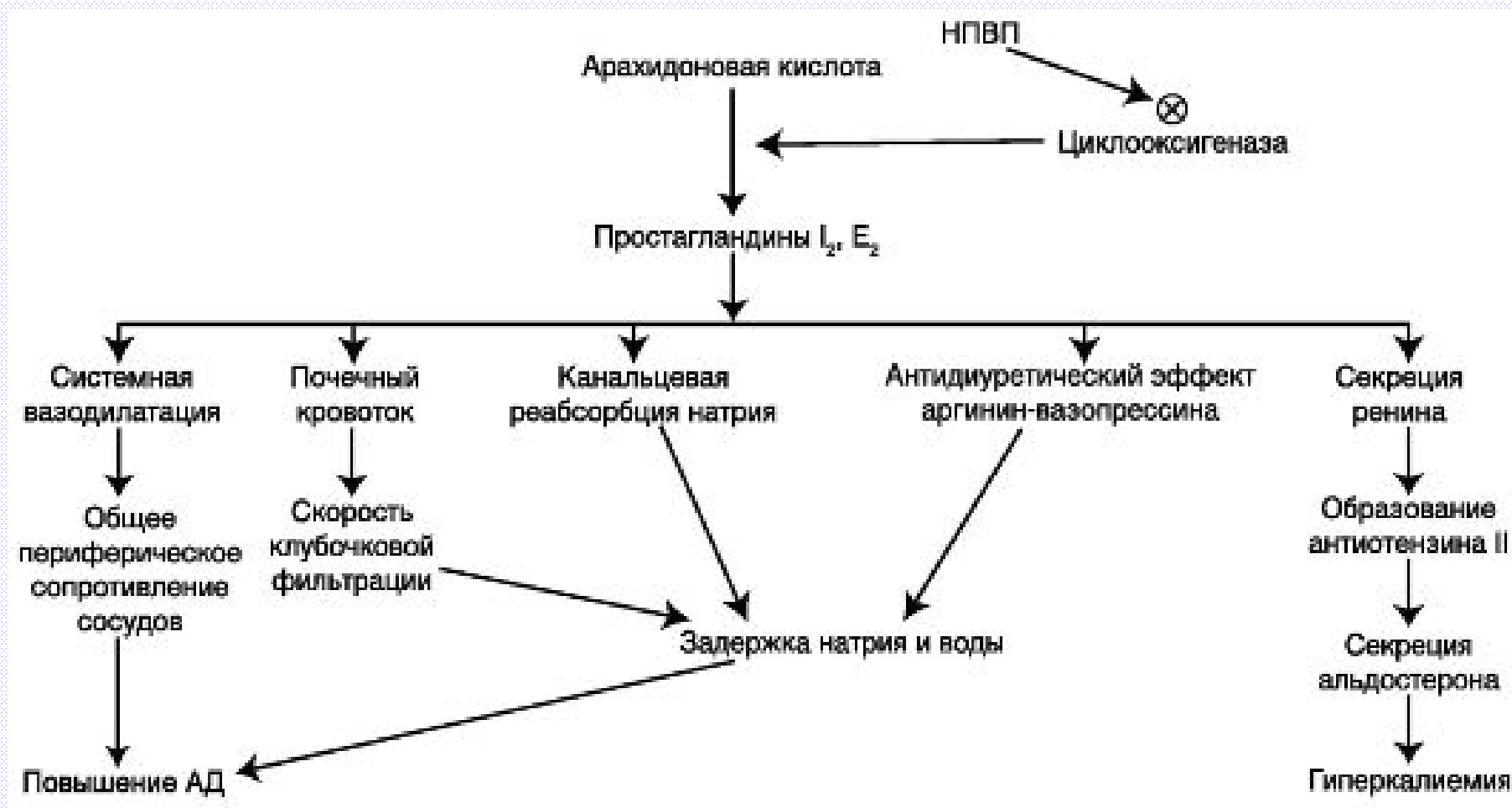
Взаимодействия

следует избегать одновременного назначения больным, получающим иАПФ, β -адреноблокаторы и диуретики, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так как последние блокируют синтез простагландинов и могут вызывать задержку жидкости в организме с обострением болевания.

Наиболее опасными считаются индометацин и рофекоксиб, наименее безопасной - ацетилсалициловая кислота.

Предполагаемые механизмы ослабления эффектов гипотензивных препаратов под влиянием НПВП

(Преображенский Д. В. и др., 2002)



Доказательная база

исследования (HOPE, PART-2, QUIET, SCAT, сумма
включено 12124 пациента) показали **абсолютно
эффективность ИАПФ перед плацебо по влиянию
на сердечно-сосудистые исходы.**

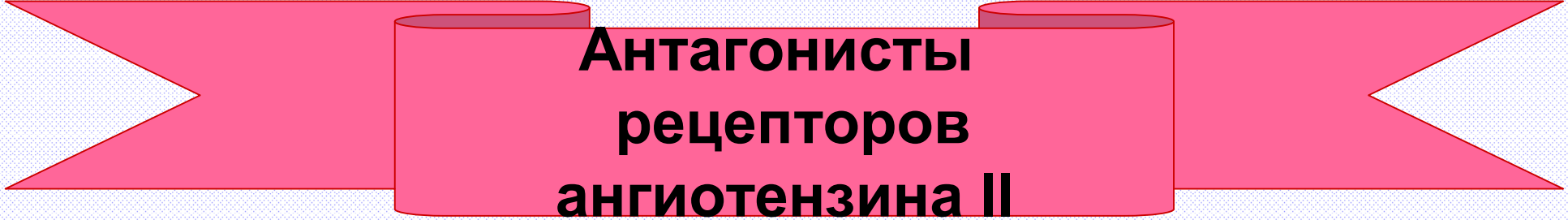
В том же исследовании PROGRESS у больных
перенесших в течение последних 5 лет транзиторную
ишемическую атаку, инсульт (ишемический
или геморрагический), применение ИАПФ периндоприла
или лизинасина привело к снижению частоты повторного
инсульта на 28 %, ИМ – на 38 %, геморрагического инсульта
на 50 % и инвалидности – на 50 % и у лиц, страдающих АГ,
пациентов с нормальным АД, в сравнении с группой
плацебо.

Доказательная база

следование CAPPP эффективность ИАПФ в отношении предотвращения всех сердечно-сосудистых осложнений (летальных и нелетальных ИМ и инсультов) и других причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была сопоставима с другими антигипертензивными препаратами первого ряда

IVER-2 - преимущества ИАПФ перед диуретиками по влиянию на количество сердечно-сосудистых осложнений и смертей от всех причин при одинаковом снижении САД и ДАД у пациентов с АГ. По остальным первичным и вторичным точкам (в т.ч. частоте развития ХСН) различия носили характер тенденции в пользу ИАПФ.

статистически: спасение 1 жизни на 32 леченных ИАПФ больных любого пола.



Антагонисты рецепторов ангиотензина II

**имеют преимущества перед другими
гипотензивными средствами в случае:**

Диабетической нефропатии

**Наличию побочных эффектов (кашля) – при применении
ИАПФ**

**Сердечной недостаточности (применяются наравне с
ИАПФ)**

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

иотензинпревращающий фермент является далеко не единственным компонентом, обеспечивающим образование АТ-II в организме (на его долю приходится не более 20% АТ-II), в то время как остальные 80% синтезируются под действием других ферментов (химазы и др.).

Одним из эффективных подходов к торможению чрезмерной активности АС является блокада ангиотензиновых рецепторов. В настоящее время существует достаточно большая группа лекарственных препаратов, блокирующих рецепторы 1-го типа к ангиотензину II.

Механизм гипотензивного действия связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые реализуются через АТ₁-рецепторы. Блокада АТ₁-рецепторов приводит к расширению периферических сосудов, снижению ОПСС и АД; кроме того, снижается секреция альдостерона в результате чего уменьшается реабсорбция Na⁺ и воды, ОЦК и АД. Предотвращаются пролиферативные эффекты ангиотензина II в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Антагонисты AT_1 -рецепторов (БАР) нарушают механизм отрицательной обратной связи, регулирующий синтез и высвобождение в кровь ангиотензиногена и ренина. Поэтому при длительном назначении препаратов данной группы в крови повышается содержание ангиотензиногена, ренина, ангиотензина I.

В условиях блокады препаратами AT_1 -рецепторов образующийся ангиотензин II не может с ними взаимодействовать, что вызывает дополнительную стимуляцию AT_2 -рецепторов приводящую к повышению синтеза и высвобождения эндотелиального вазодилатирующего фактора (ЭРФ), PGI_2 , усилению артериальной вазодилатации

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Механизм антигипертензивного действия - блокада AT1-рецепторов, которая предотвращает констрикторное действие ангиотензина II

Механизму действия близки с ИАПФ

Отличия от ИАПФ не вызывают кашель и гипоневротический отек

Сравнительная характеристика эффектов ингибиторов АПФ и блокаторов AT_1 -рецепторов

(Кобалава Ж. Д., 2000, с изменениями и дополнениями)

Блокаторы AT_1 -рецепторов	Ингибиторы АПФ
Полная блокада негативного действия ангиотензина II	Неполная блокада негативного действия ангиотензина II
Повышение защитных эффектов ангиотензина II, реализуемых через AT_2 -рецепторы	Снижение защитных эффектов ангиотензина II, реализуемых через AT_2 -рецепторы
Повышение активности ренина плазмы крови	
Повышение уровня ангиотензина II	Снижение уровня ангиотензина II
Влияние на уровень брадикинина до конца не изучено	Увеличение содержания брадикинина

Антагонисты рецепторов ангиотензина II дозировка и кратность приема

- **Валсартан 80-320 мг в сутки, 1 раз в день**
- **Ирбесартан 150-300 мг в сутки, 1 раз в день**
 - **Кандесартан 8-32 мг в сутки, 1 раз в день**
 - **Лозартан 50-100 мг в сутки, 1 раз в день**
- **Телмисартан 20-80 мг в сутки, 1 раз в день**

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

своей антигипертензивной активности БАР сопоставимы с другими антигипертензивными средствами первой очереди и отличаются лучшей переносимостью. Кроме того, у пациентов с АГ, получающих БАР (в частности, валсартан) вероятность развития новых случаев фибрилляции предсердий ниже на 17%, а риск персистирующей фибрилляции предсердий - на 32%, чем у пациентов, получающих блокаторы кальциевых каналов (в частности, амлодипин).

Максимальный антигипертензивный эффект БАР развивается к 3-4-й неделе лечения, а по некоторым данным и позже. Важно отметить, что БАР не нарушают физиологический ход кривой суточного (день-ночь) течения, для них не характерна ни гипотензия первой дозы, ни резкое повышение АД после внезапной отмены препарата. Установлена сопоставимая антигипертензивная эффективность и переносимость БАР у пациентов различного возраста (включая лиц старше 65 лет), пола и этнической принадлежности.

Показания к применению БАР при АГ

сердечная недостаточность.

перенесенный инфаркт миокарда.

диабетическая нефропатия.

протеинурия/микроальбуминурия.

гипертрофия левого желудочка.

фибрилляция предсердий.

метаболический синдром.

переносимость иАПФ.

Абсолютные противопоказания к применению БАР при АГ

беременность.

двусторонний стеноз почечных артерий.

гиперкалиемия.

риск **побочных эффектов**, которые могут развиваться при применении БАР, небольшое - изредка могут быть:

головная боль, головокружение, общая слабость, тошнота.

Блокаторы синтеза ренина

лискирен (Расилез).

ним из подходов к блокаде РААС является ее угнетение на более раннем этапе активации (образование ренина) с помощью специфических ингибиторов синтеза ренина.

препараты данной группы обладают способностью селективно блокировать превращение ангиотензиногена в АГ-I, что определяет их специфичность. За счет этого происходит снижение уровней ангиотензина I и ангиотензина II в крови и сопутствующее снижение периферического артериального давления.

Максимальное снижение активности ренина плазмы наблюдается уже через 1 ч после приема препарата (300 мг) и продолжается в течение 24 ч. При курсовом введении выраженность указанного эффекта не уменьшается.

Режим дозирования

Применяется независимо от приема пищи, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза Расилеза составляет 150 мг 1 раз в сутки. Развитие антигипертензивного эффекта наблюдается через 2 недели после начала терапии в дозе 150 мг 1 раз в сутки. При недостаточном контроле АД доза препарата может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с нарушениями функции почек (при скорости клубочковой фильтрации > 30 мл/мин) и печени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) от легкой до умеренной степени коррекции дозы препарата не требуется.

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата не требуется.

Взаимодействия

Комбинированная терапия Расилезом с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) и диуретиками хорошо переносится пациентами и позволяет достичь дополнительного снижения АД.

Вероятность взаимодействия алискирена с другими лекарственными средствами низкая.

Было выявлено клинически значимого взаимодействия алискирена с энокумаролом, атенололом, целекоксибом, фенофибратом, глитазоном, аллопуринолом, изосорбида 5-мононитратом, лозартаном, дигоксином, рамиприлом и гидрохлоротиазидом.

Поскольку при совместном применении алискирен не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику аторвастатина, валсартана, розувастатина, амлодипина, при одновременном назначении изменения дозы Расилеза или вышеперечисленных препаратов не требуется.

Побочные реакции

со стороны пищеварительной системы: часто - диарея.

дерматологические реакции: иногда - кожная сыпь.

со стороны лабораторных показателей: редко - на фоне монотерапии наблюдалось незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита (в среднем на 0.05 моль/л и 0.16% соответственно), не требовавшее отмены лечения, незначительное повышение концентрации калия в сыворотке крови (0.9% в сравнении с 0.6% при приеме плацебо); не наблюдалось клинически значимых изменений показателей общего холестерина, ЛПВП, а также триглицеридов, глюкозы и мочевины.

аллергические реакции: в отдельных случаях - ангионевротический отек.

Противопоказания к применению

желые нарушения функции почек (сывороточный креатинин 50 мкмоль/л для женщин и >177 мкмоль/л для мужчин и/или эрость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин);

фротический синдром;

новаскулярная гипертензия;

гулярное проведение процедуры гемодиализа;

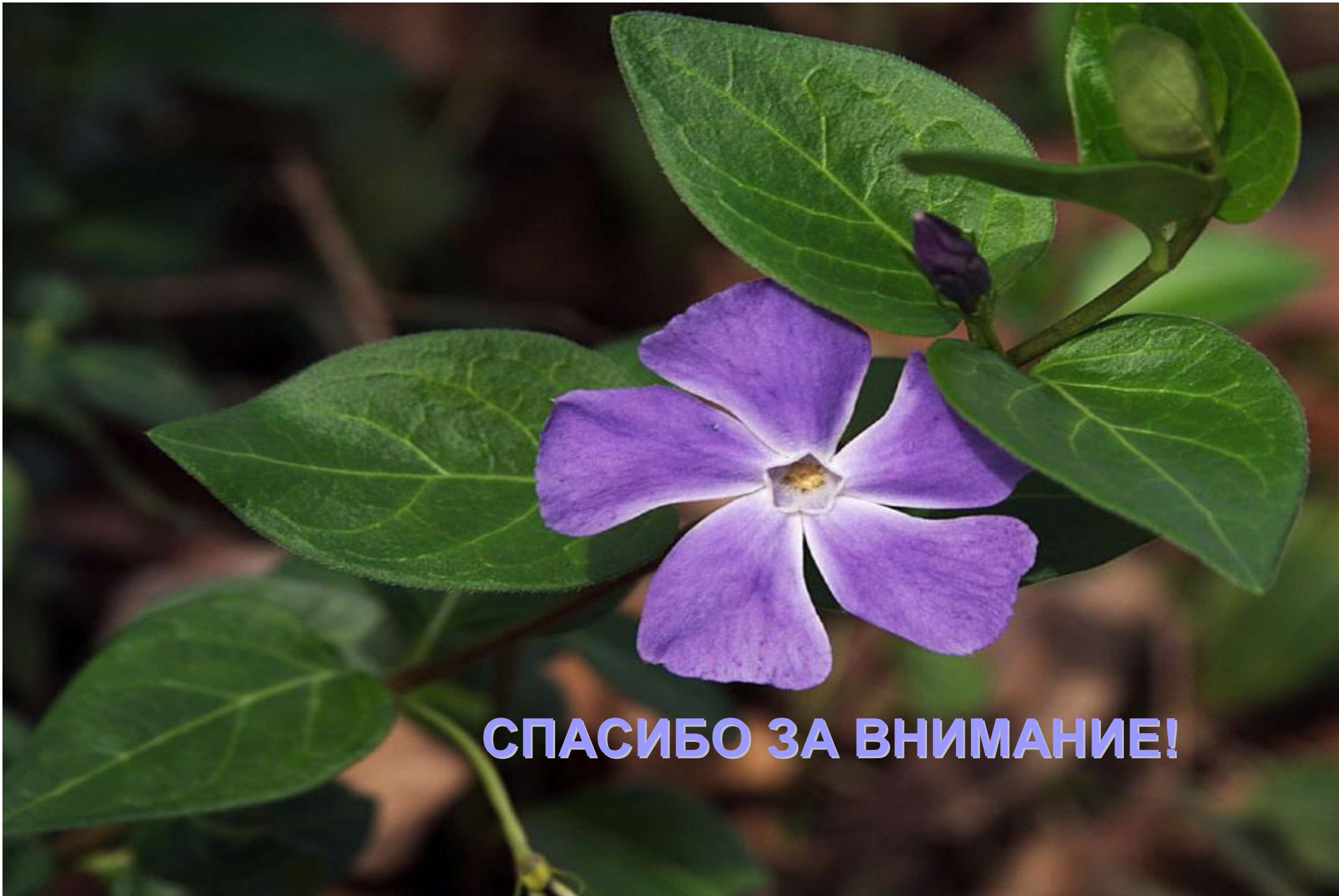
рушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по кале Чайлд-Пью);

тский и подростковый возраст до 18 лет;

вышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью

- следует назначать препарат пациентам с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки,
- сахарным диабетом,
- сниженным ОЦК,
- гипонатриемией, гиперкалиемией,
- пациентам после трансплантации почки.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!