



Клиническая фармакология антигипертензивных препаратов

Давыдова

Ирина Владимировна

**доцент кафедры кардиологии и функциональ-
ной диагностики НМАПО им. П.Л.Шупика**

История применения антигипертензивных препаратов



ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(Рекомендации ЕОГ и ЕОК, 2013 г)

Препараты первого ряда

(2013 год)

- ◆ **Тиазидовые диуретики**
- ◆ **Бета-блокаторы**
- ◆ **Антагонисты кальция**
- ◆ **Ингибиторы АПФ**
- ◆ **Антагонисты рецепторов ангиотензина II**



Профилактика сердечно-сосудистых осложнений АГ

Для улучшения прогноза больных с АГ более важным является снижение АД per se, чем характер препаратов, которые для этого используются !

- Тиазидовые диуретики, ББ, АК, ингибиторы АПФ и БРА адекватно снижают АД и существенно снижают СС события.
- Каждый из этих классов препаратов имеет свои преимущества и ограничения, которые учитываются врачами при индивидуальном их выборе для лечения.

Диуретики в лечении
артериальной гипертензии:
какой выбрать?

Эволюция применения диуретиков при АГ

- Применяются при АГ почти 50 лет (первые – ртутные диуретики)
- Тиазидовые диуретики (появились в конце 50-х годов) – первые АГП препараты, апробированные в рандомизированных исследованиях (VA, 60-е и 70-е годы). В исследовании MRC : частота церебральных и васкулярных осложнений снижается при применении диуретиков на 31 и 44% соответственно
- Первые АГП средства, признанные препаратами 1-ой линии в официальных рекомендациях (JNC-I, 1977)
- Препараты 1-го выбора при изолированной САГ у пожилых лиц (SHER, 1991), при АГ в возрасте до 84 лет (STOP-2, 1999)
- Препараты 1-го выбора при не осложненной АГ (высокая cost-effectiveness!) – вместе с β -блокаторами, а также при АГ и СН (JNC-VI, 1997)
- Часто применяются при комбинированной терапии АГ, обязательно – при резистентной АГ

Диуретики в свете сердечно-сосудистого континуума



Сравнение эффективности диуретиков и других препаратов первой линии при АГ

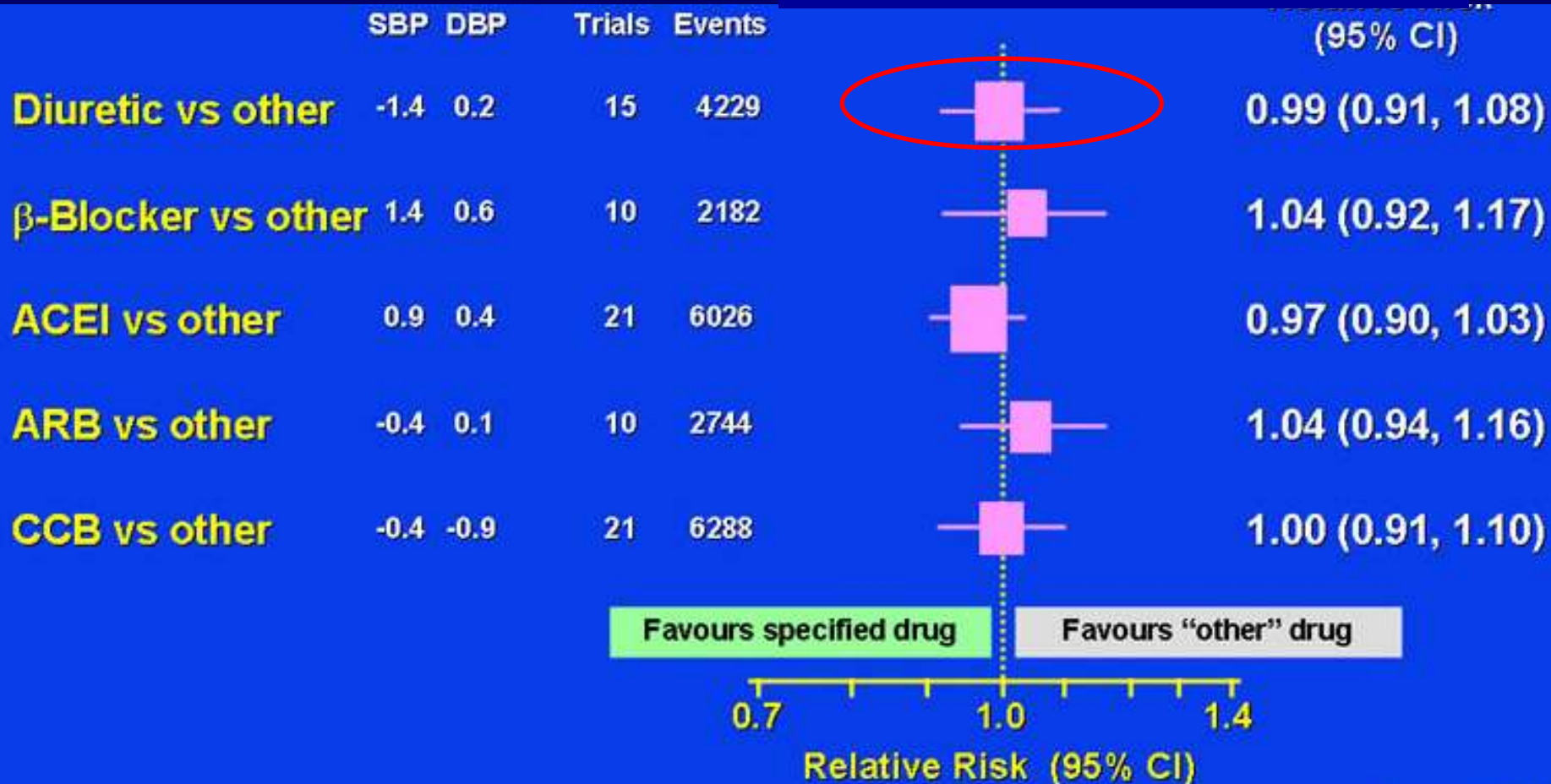
- Более эффективны при первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений АГ, в частности ИМ, чем β -блокаторы (SHER, 1991; MRC, 1992; STOP, 1991)
- У больных с АГ пожилого возраста не уступают БКК и ИАПФ (STOP-2, 1999)
- Не менее эффективны и имеют определенные преимущества в сравнении с новыми поколениями БКК пролонгированного действия (INSIGHT, 2000; NORDIL, 2000)
- Более эффективны, чем α -блокаторы (ALLHAT, 2000)
- Более эффективны в уменьшении выраженности гипертрофии ЛЖ, чем ИАПФ (VACS, 1997; LIVE, 1998)

«Диуретики в малых дозах – стандарт лечения АГ, и все новые классы препаратов надо сравнивать с диуретиками»

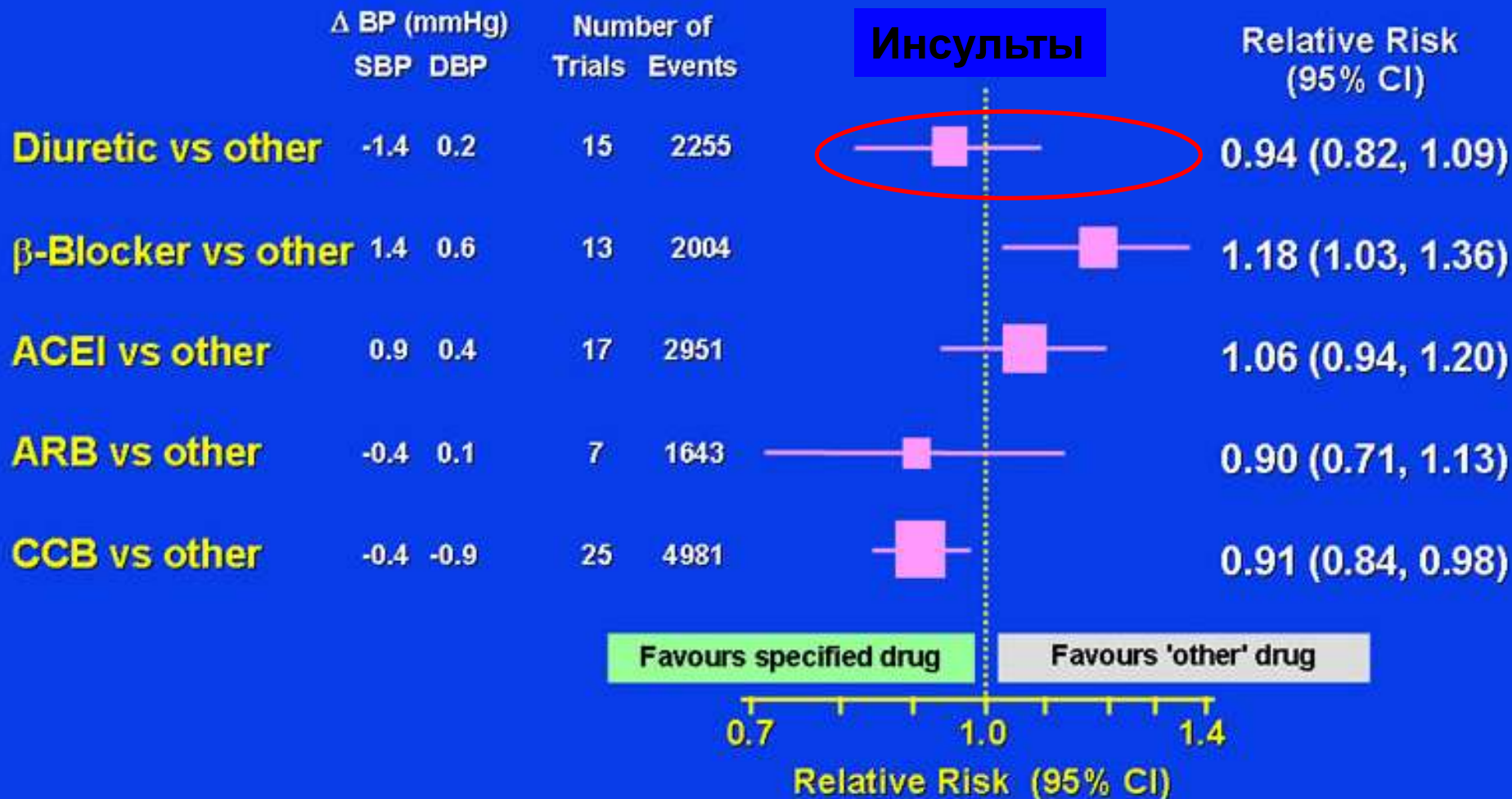
(C.Furberg, 2000)

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на осложнения ИБС

ИБС: ИМ и смерть

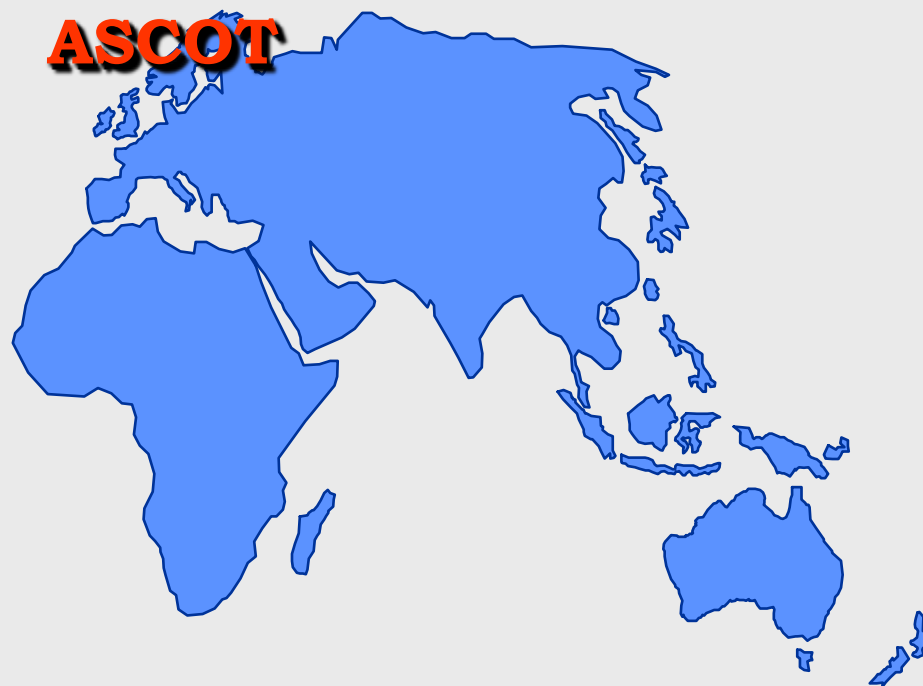


Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на частоту инсульта



Исследование ALLHAT

двойное слепое, сравнительное
исследование в параллельных группах с
жесткими конечными точками, завершилось в
2002 году



ALLHAT: влияние на конечные точки

Результаты:

- Отсутствие достоверных различий по первичной конечной точке

	Хлорталидон	Амлодипин	Лизиноприл
Пропорция пациентов			
• Целевое АД	68%	66%	61%
• На 1 ступени (5 лет)	80%	80%	72%

- Различия по вторичным точкам:

- В группе амлодипина чаще, чем в группе хлорталидона развивалась ХСН (7,80% vs. 5,70%)
- В группе лизиноприла был выше риск развития инсульта, ХСН и ИБС, чем в группе хлорталидона

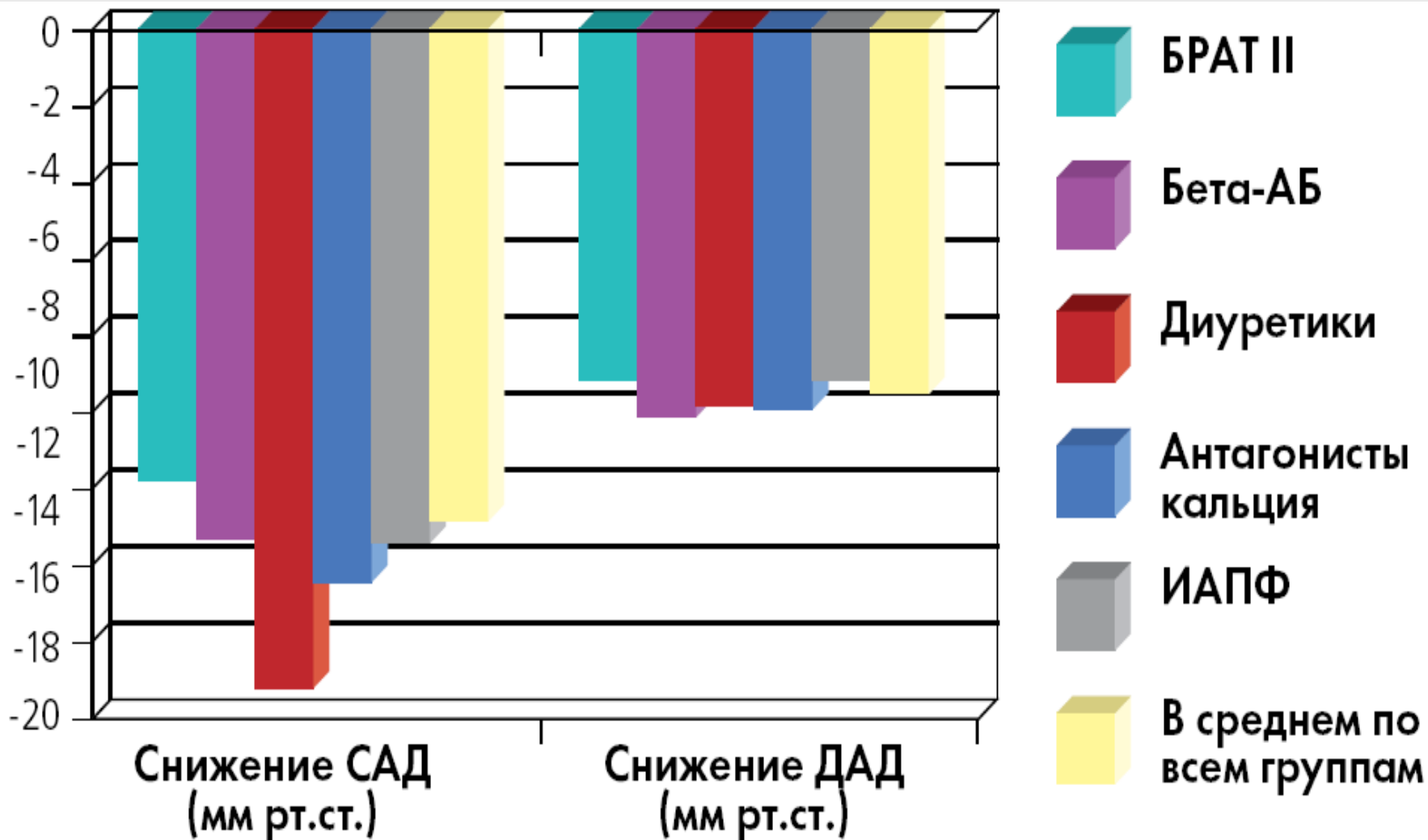
- хлорталидон оказался более эффективным в предотвращении ряда сердечно-сосудистых заболеваний



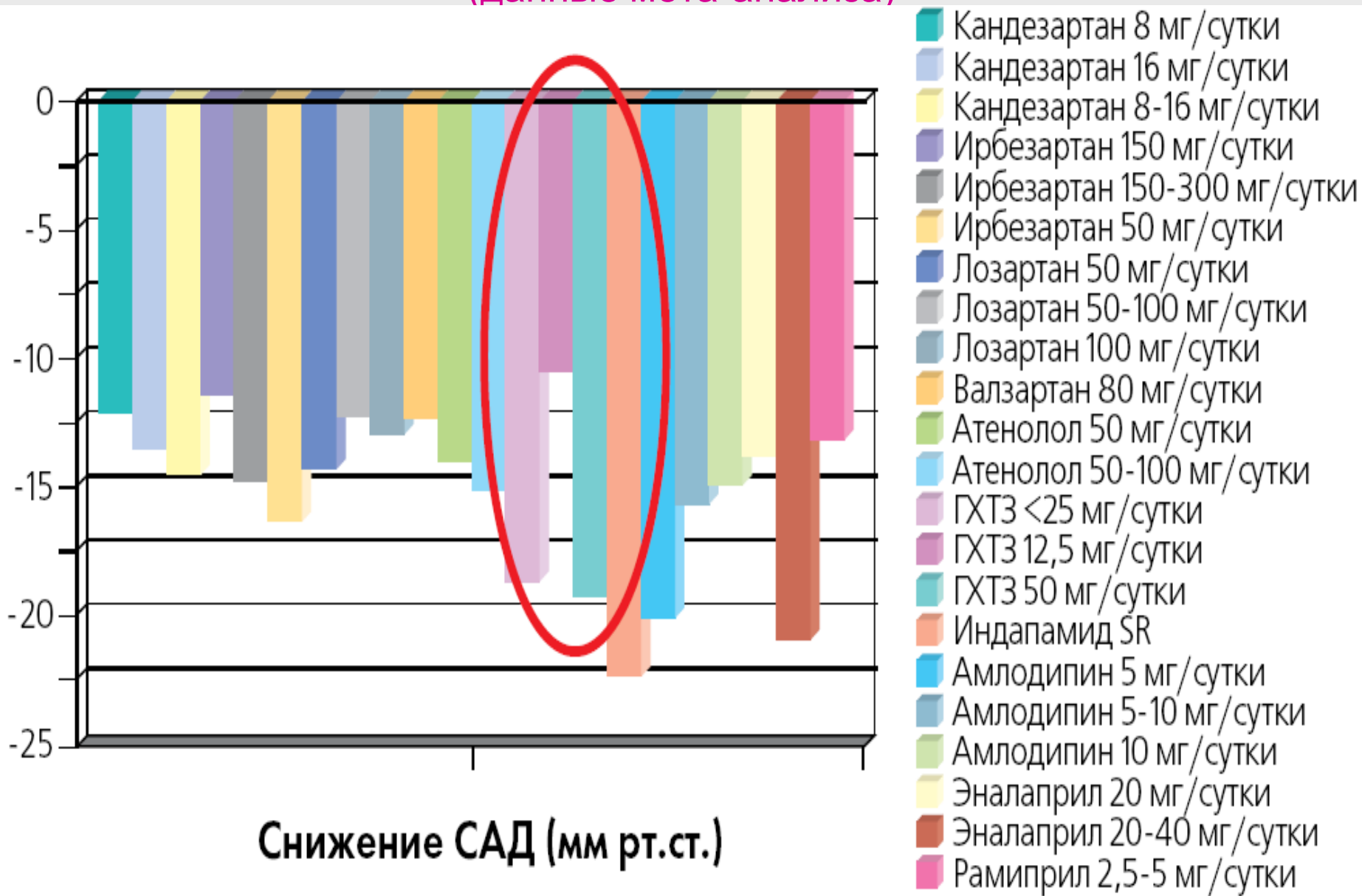
« тиазидоподобные диуретики должны назначаться первыми для лечения пациентов с артериальной гипертензией»

- Диуретики доказали достоверное превосходство перед амлодипином и лизиноприлом в уменьшении САД
- Диуретики доказали одинаковый прогноз по первичным точкам
- Диуретики доказали меньший риск развития сердечной недостаточности по сравнению с амлодипином
- Диуретики доказали достоверное снижение риска развития инсульта, сердечной недостаточности и сочетанной сердечно-сосудистой патологии по сравнению с лизиноприлом

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на степень снижения САД и ДАД (данные мета-анализа)



Влияние диуретиков на степень снижения САД и ДАД (данные мета-анализа)



История применения диуретиков при АГ

2000 г.

Индапамид (Арифон, Арифон ретард)

90 гг.

70-80 гг.

60-70 гг.

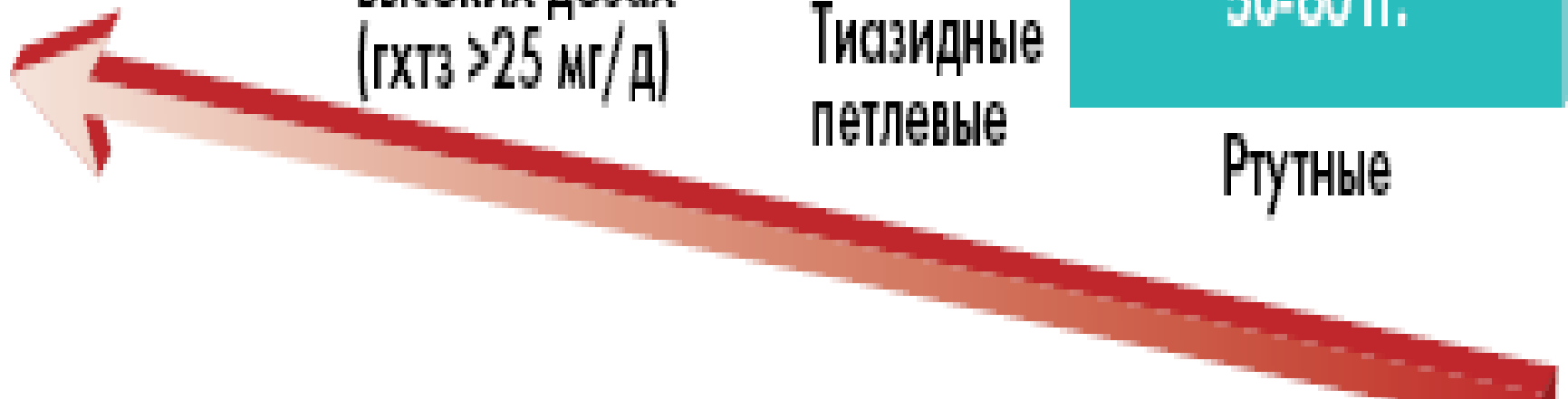
50-60 гг.

Тиазидные
(гхтз
25→12,5 мг/д)

Тиазидные в
высоких дозах
(гхтз ≥25 мг/д)

Тиазидные
петлевые

Ртутные



Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема в сутки	Примечание
Тиазидовые	диуретики		Более эффективны для лечения гипертензии, чем петлевые диуретики за
Гидрохлортиазид	12,5-50	1	исключением больных с креатинином >177мкмоль/л
Тиазидоподобные Ксипамид	диуретики 10-20 или 40-80		»---»
Хлорталидон	12,5-25	1	
Индапамид-ретард	1,5	1	
Петлевые	диуретики		При лечении больных с почечной или серде-
Торасемид	2,5-10	1-2	чной недостаточностью могут применяться большие дозы
Фуросемид	20-80	1-2	
Калийсберегающие Амилорид	диуретики 5-10		Не применяются, если креатинин сыворотки плазмы >220
Спиронолактон	25-50	2-3	мкмоль/л
Триамтерен	50-100	1-2	

Классификация диуретиков

- **Сильнодействующие** – вызывают экскрецию более 15-20% профильтрованного натрия (фуросемид, буметанид, пиретанид, торасемид, этакриновая кислота, индакринон).
- **С умеренно выраженным натрийуретическим действием** - вызывают экскрецию 5-10% профильтрованного натрия (тиазиды: хлортиазид, гидрохлортиазид и тиазидоподобные: хлорталидон, клопамид, индапамид, ксипамид).
- **Слабодействующие** - вызывают экскрецию менее 5% профильтрованного натрия (калийсберегающие: амилорид, триамтерен, спиронолактон, ацетазоламид).

Клиническая фармакология диуретиков

Фармакодинамика	Уменьшают объем циркулирующей крови и снижают чувствительность стенок артериол к прессорным влияниям		

Клиническая фармакология диуретиков

	Тиазиды и тиазидо-подобные	Петлевые	Антагонисты альдостерона
Начало действия	24-48 ч (мочегонный эффект к 1-му часу)	12-24 ч (мочегонный эффект через 30-45 мин)	24-48 ч
Максимум действия	2-3 недели нед. (мочегонный эффект к концу 2-го часа)	7-10 дней	2-4
Период последействия	5-7 дней	4-5 дней	7-10 дней

Фармакокинетика и фармакодинамика диуретиков

Carter BL. Hypertens.2004. 43: 4-9

Препарат	Начало эффекта, ч	Пик действия, ч	Период полувыведения, ч	Длительность действия, ч
ГХТЗ	2	4-6	6-9 при однократном 8-15 при постоянном	12 при однократном 16-24 при постоянном
Хлорталидон	2-3	2-6	40 при однократном 45-60 при постоянном	24-48 при однократном 48-72 при постоянном
Арифон ретард	1	нет	18-24	>32 часов

Механизм антигипертензивного действия диуретиков

	Тиазидовые диуретики	Тиазидоподобные
Накопление в сосудистой стенке	Нет	Да (80%)
Реабсорбция Na и воды	↓↓↓	↓
Уменьшение сосудистого сопротивления	↓	↓↓↓
Действие норадреналина и ангиотензина II на сосудистую стенку	↑	↓
Синтез сосудорасширяющих простагландинов	?	↑
Содержание внутриклеточного Ca ²⁺	?	↓

У каких категорий пациентов с
АГ диуретики могут стать
средствами **первого выбора** с
позиций доказательной
медицины?

Предикторы назначения диуретиков

Класс	Показания
Тиазидовые и тиазидо-подобные	<ul style="list-style-type: none">•Систолическая дисфункция ЛЖ•Гипертензия в пожилом возрасте•Изолированная (склеротическая) гипертензия•Гипертензия у лиц африканского происхождения•Гипертензия у женщин•Остеопороз•Нефролитиаз
Петлевые	<ul style="list-style-type: none">•АГ (торасемид)•Почечная недостаточность•Застойная сердечная недостаточность
Антагонисты альдостерона	<ul style="list-style-type: none">•Застойная сердечная недостаточность•Гипертензия после ИМ•Гиперальдостеронизм

Клиническая фармакология диуретиков (продолжение)

	Тиазиды и тиазидоподобные	Петлевые	Антагонисты альдостерона
Побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none">• Гипокалиемия• Гиперхолестеринемия• ↓ толерантности к глюкозе (развитие диабета)• Гиперурикемия• Ухудшение функции почек	<ul style="list-style-type: none">• Гипокалиемия• ↓ толерантности к глюкозе (развитие диабета)	<ul style="list-style-type: none">• Аменорея• Гинекомастия• Импотенция

Противопоказания к назначению диуретиков

Абсолютные

Подагра

**Почечная
недостаточность**

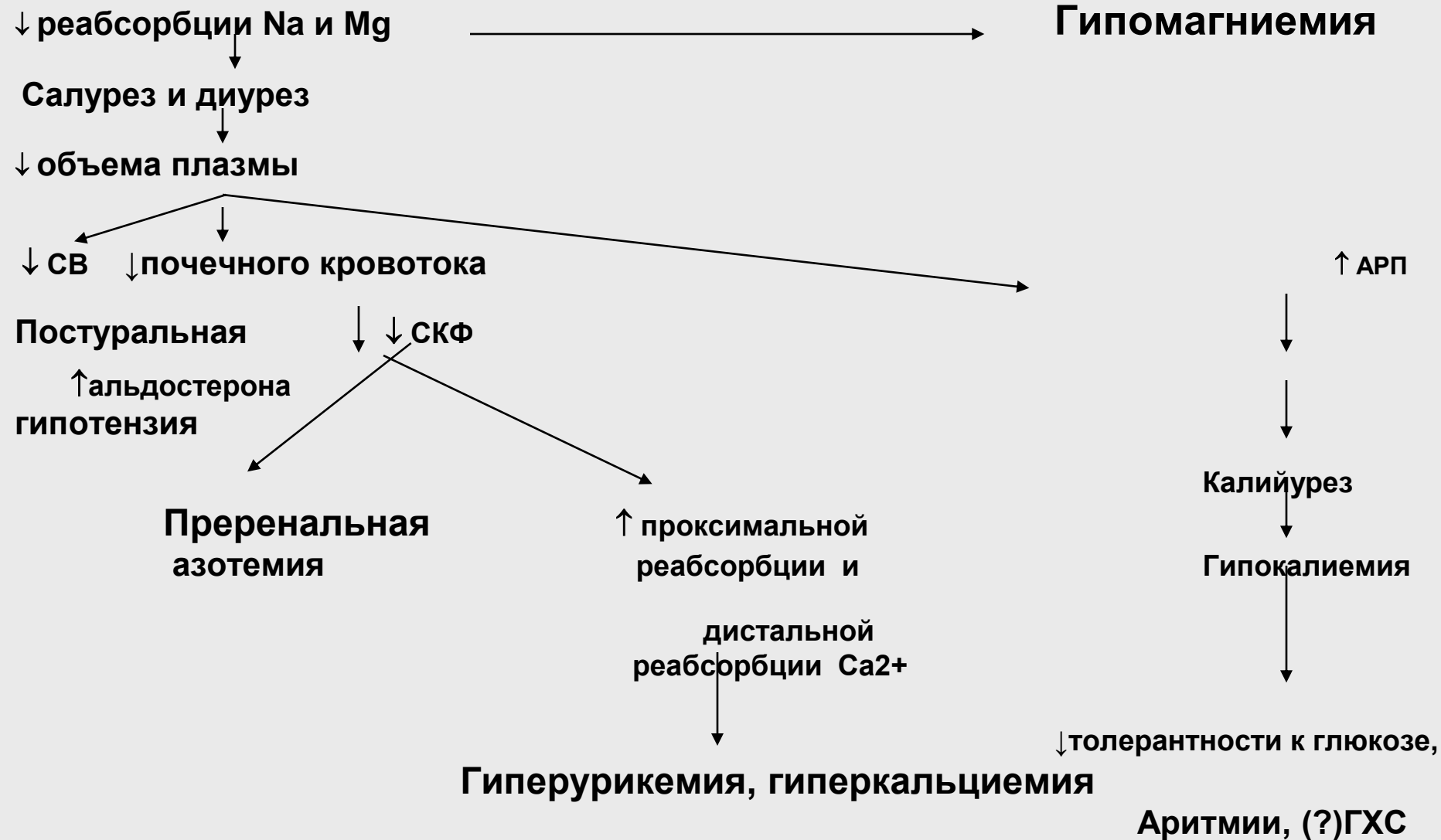
Гипокалиемия

Относительные

Беременность

Сахарный диабет I типа

Осложнения диуретической терапии



Лечение АГ разными дозами тиазидовых диуретиков и риск остановки сердца

Лечение	RR (95 % ДИ)
Тиазид 100 мг	2,4 (0,7-8,0)
Тиазид 50 мг	1,1 (0,5-2,5)
Тиазид 25 мг	0,7 (0,2-2,5)
Тиазид 50 мг + КСДиур	0,5 (0,1-2,2)
Тиазид 25 мг + КСДиур	0,3 (0,1-1,0)

D.Siscovick et al., 1994

Модификация высокого кардиоваскулярного риска: не создавать новые факторы риска (диабет)



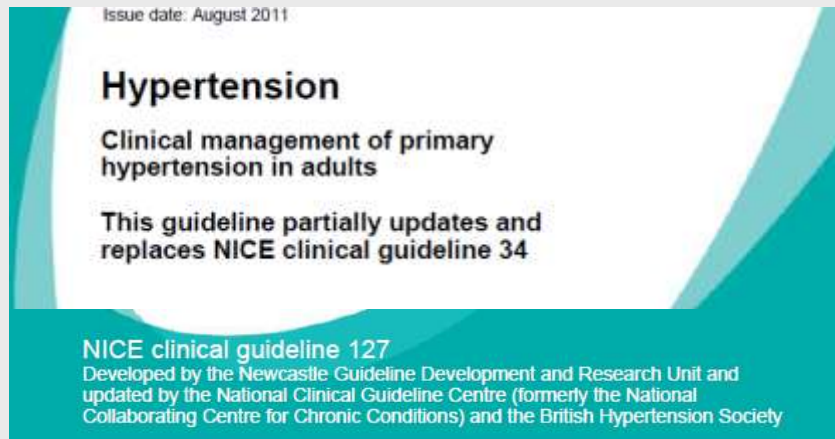
Влияние различных классов АГ препаратов на показатели чувствительности к инсулину, липидного обмена:

	Чувствительность к инсулину	Гликемия	Триглицериды	Общий холестерин	Калий
Бета блокаторы	-	-	-	=	=
Тиазидные мочегонные (малые дозы)	-/=	-/=	-/=	-/=	-/=
Тиазидные мочегонные (большие дозы)	-	-	-	-	-
Индапамид	=	=	=	=	-/=
иАПФ	+/=	=	=	=	+/=
АРА	+/=	=	=	=	+/=
Альфа блокаторы	+	=	+/=	+/=	+

- Негативное, + благоприятное, = нейтральное действие

Рекомендации NICE, 2011г

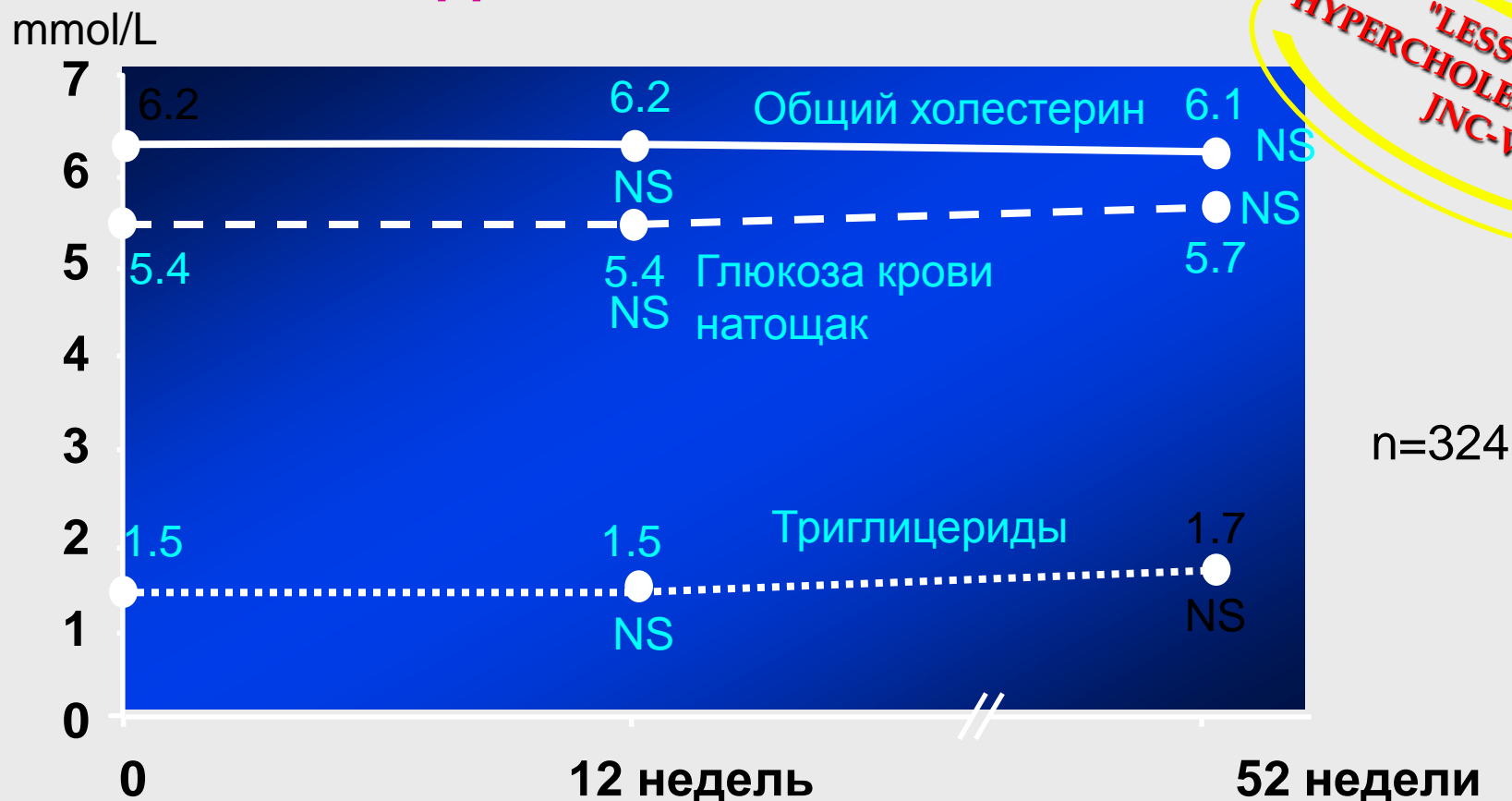
(Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании)



1.6.9 If diuretic treatment is to be initiated or changed, offer a thiazide-like diuretic, such as chlortalidone (12.5–25.0 mg once daily) or indapamide (1.5 mg modified-release once daily or 2.5 mg once daily) in preference to a conventional thiazide diuretic such as bendroflumethiazide or hydrochlorothiazide. [new 2011]

Рекомендовано отдавать предпочтение хлорталидону или индапамиду перед классическими ТД бендрофлюметиазидом и ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ!

Индапамид Ретард нейтрален по отношению к липидному и углеводному обмену даже при длительном лечении



1. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. *J Hypertens*. 1998;16:1677-1684.
2. JNC-VI. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-2446.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ИШЕМИЯ

КОРОНАРНАЯ
БОЛЕЗНЬ

МИКРОВАСКУЛЯР-
НАЯ СТЕНОКАРДИЯ

ОСТРЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ

(↑ в 3 раза)

АРИТМИИ

ВНЕЗАПНАЯ
СМЕРТЬ

(в 5 раз)

ДИСФУНКЦИЯ
ЖЕЛУДОЧКОВ

СИСТОЛИ-
ЧЕСКАЯ

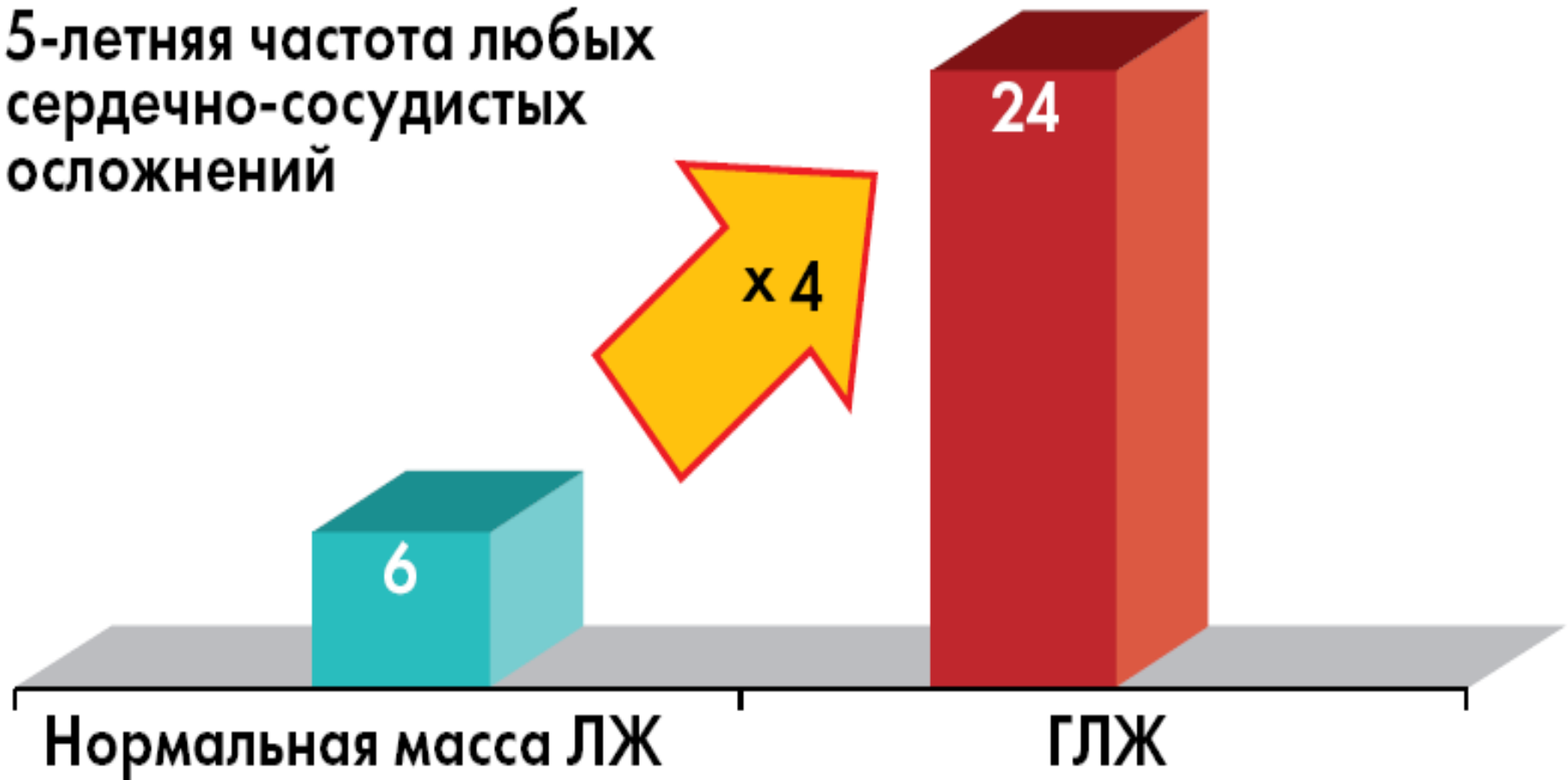
ДИАСТОЛИ-
ЧЕСКАЯ

ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

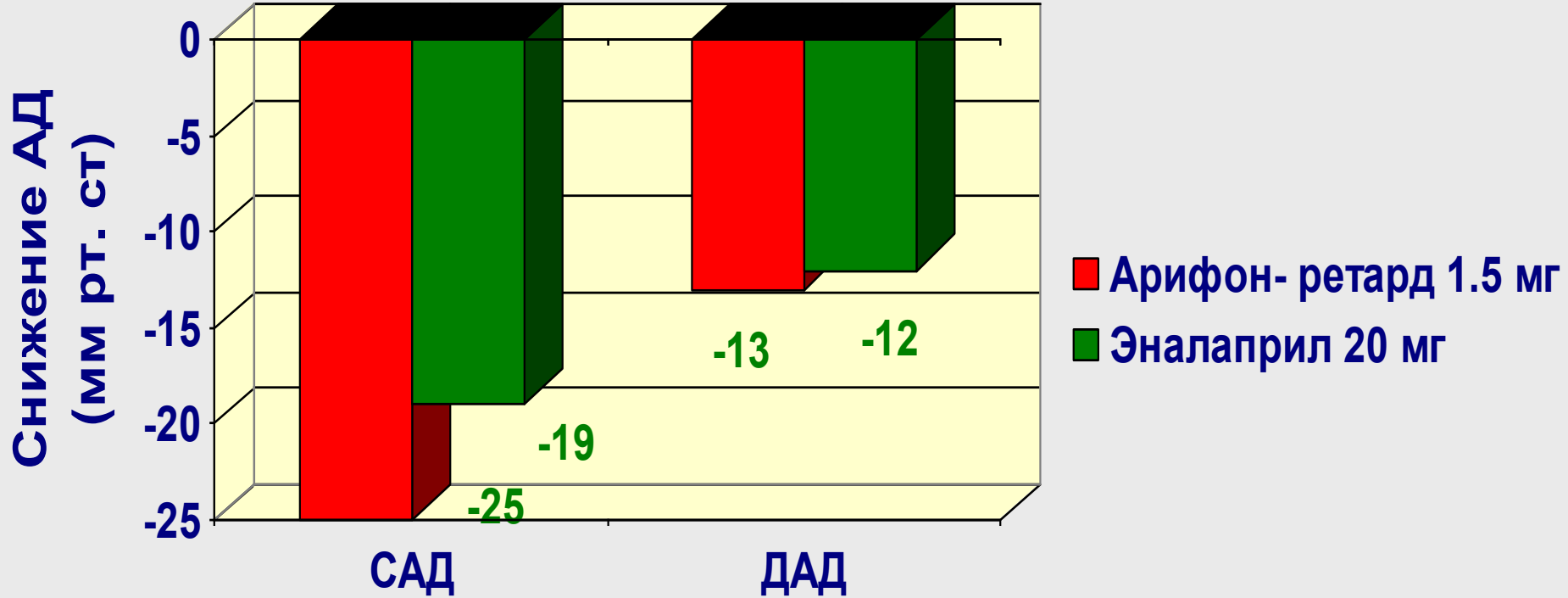
(↑ в 10 раз)

ГЛЖ увеличивает риск осложнений в 4 раза

5-летняя частота любых сердечно-сосудистых осложнений



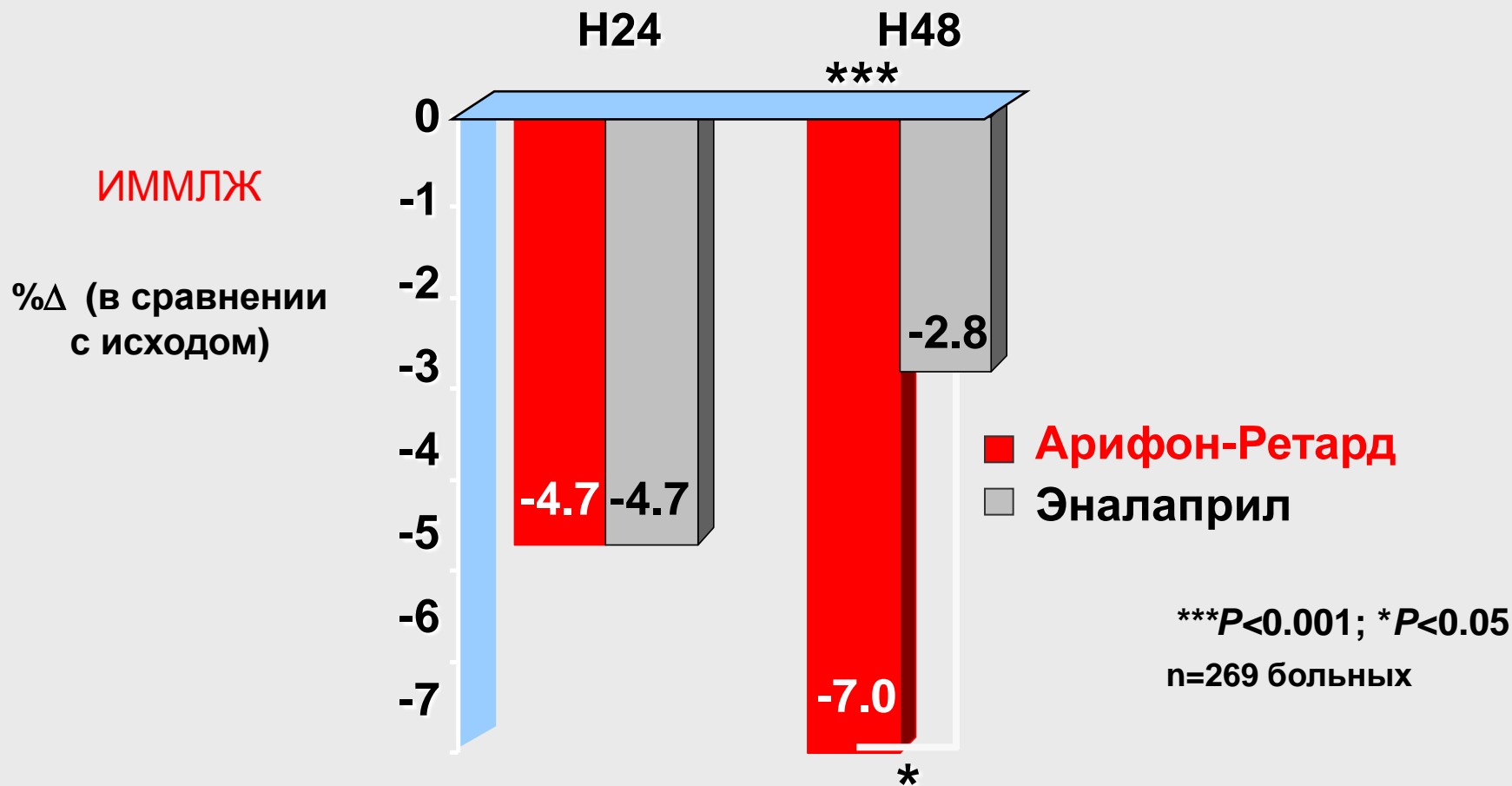
LIVE: антигипертензивный эффект индапамида-ретард и эналаприла



Gosse P., et al., 1999

N=411,
продолжительность
лечения 9±4 мес,

Индапамид Ретард эффективно уменьшает гипертрофию левого желудочка



Итоги исследования LIVE (1999)

- Индапамид-ретард 1,5 мг и эналаприл 20 мг в сутки равно эффективны в снижении АД
- Индапамид-ретард 1,5 мг более эффективный, чем эналаприл 20 мг, в снижении ГЛЖ
- В отличие от эффекта снижения АД, выраженность регресса ГЛЖ при лечении эналаприлом на протяжении года уменьшилась
- Регресс ГЛЖ при применении Индапамида-ретард происходил за счет уменьшения толщины стенок и диаметра ЛЖ и не был связан со степенью снижения АД

Индапамид Ретард достоверно уменьшает микроальбуминурию



N=283
пациенты с
артериальной
гипертензией
и сахарным
диабетом 2 типа

* $p < 0,05$

Терапия отечного синдрома различного генеза (кардиальные, ренальные, гепатогенные отеки)

Декомпенсированные пациенты (ХСН, ХПН), наличие отеков,
резистентность к диуретикам (фуросемид)



Преодоление резистентности к петлевым диуретикам «нефроновой
блокадой»

(комбинация фуросемида и диуретиков с различными
ренально-тубулярными механизмами действия)



петлевой диуретик + тиазиды

- метаболический ацидоз
- выраженная калиурия
- потеря натрийуретического эффекта
и последующее уменьшение СКФ на
30% в течение 3-8 дней



**петлевой диуретик +
Ксипамид**

- диуретический эффект сохраняется без
уменьшения СКФ
- у пациентов с тяжелой ХПН-СКФ 10-30
мл/мин



Добавление Ксипамида

обеспечивает стойкий диуретический эффект у пациентов с
отеками различного генеза, устойчивыми к действию фуросемида

Режим дозирования:

- Для лечения АГ- *min.* эффективная доза: **5 мг**
средне терапевтические дозы:
10-20 мг 1 раз/сут, утром.
- Лечение отеков **20-40-80 мг** в сутки.
- Максимальная суточная доза - **80 мг.**

*Уникальная форма Snap Tab- таблетка
разделяется одним нажатием.*

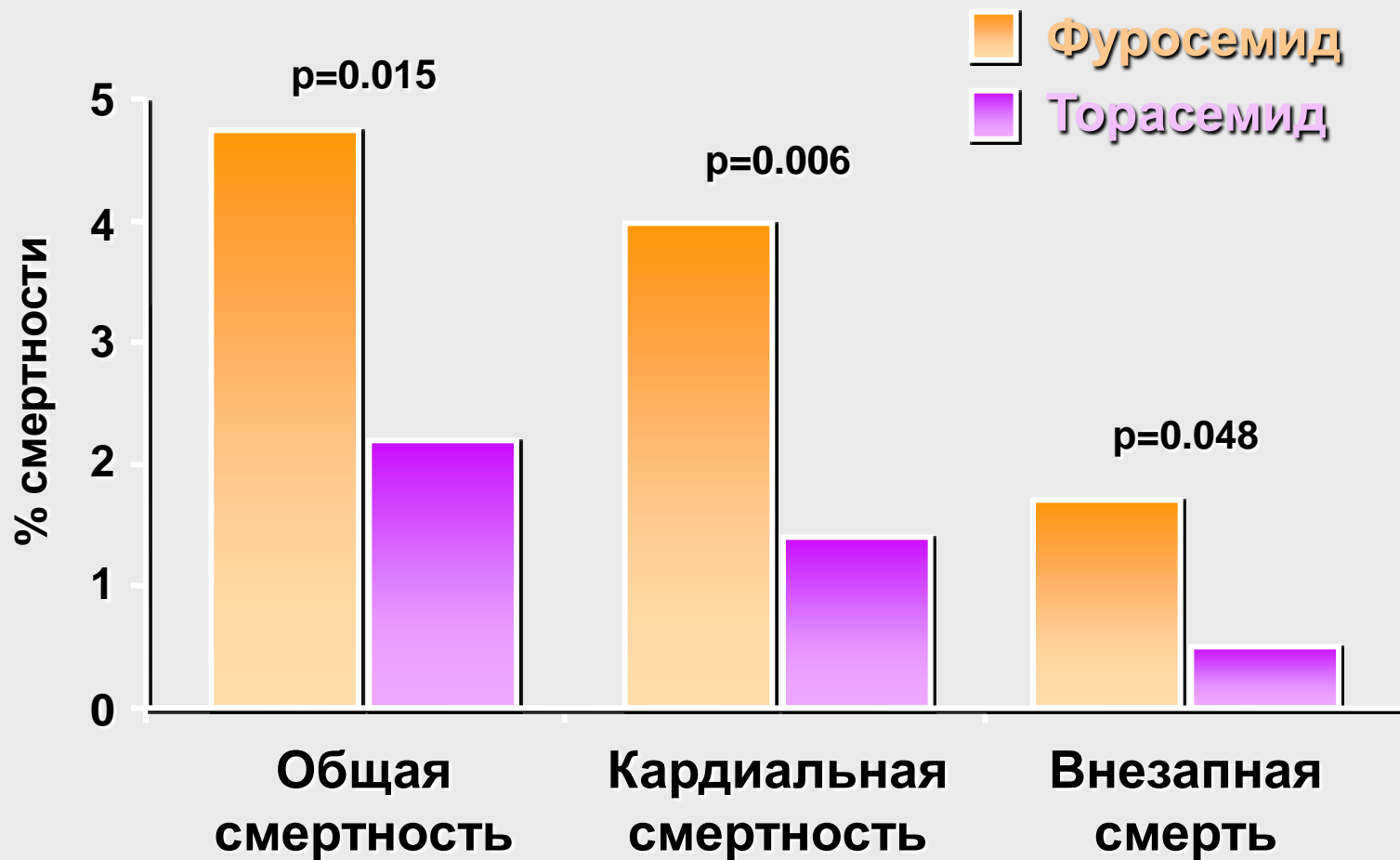
ТОРАСЕМИД принципиально новый петлевой диуретик

- **Длительное действие (12-24 часа)**
- **Стабильная биодоступность 80 – 90% (не снижается при СН !!!)**
- **Отсутствие «феномена рикошета»**
- **Минимальное калийуретическое действие**
- **Отсутствие ототоксичности**
- **Обладает свойствами блокатора рецепторов альдостерона.**
- **Всасывание не зависит от приема пищи**

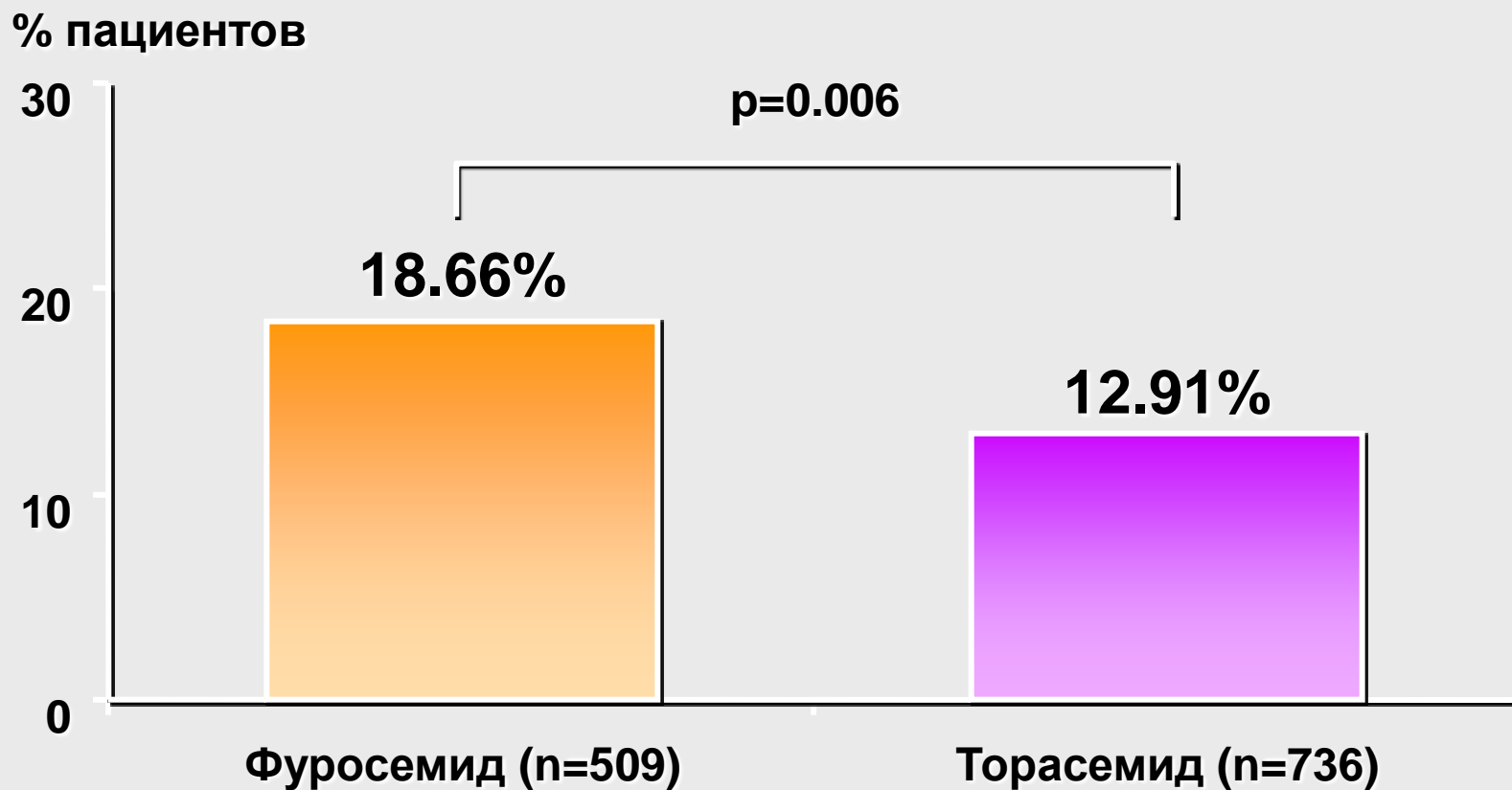
Исследование TORIC

- Сравнительный анализ торасемида и других диуретиков
- Проанализировано 1305 пациентов леченных торасемидом ($n=778$; средняя доза 10 mg) или фуросемидом ($n=527$; средняя доза 40 mg)
- Стандартная базовая терапия СН
- Наблюдение 9,5 мес.

Исследование TORIC: показатели смертности



Количество пациентов со значительным нарушением уровня К в крови*



*калий < 3.5 или > 5.0 mmol/L

Исследование TORIC: результаты

В сравнении с фуросемидом ТОРАСЕМИД обеспечил:

- 53.9% снижение общей смертности
- 64.5% снижение кардиальной смертности
- 69.9% снижение внезапной смерти
- Нет различий во внекардиальной смертности
- Доказано значительное улучшение функц. класса СН по NYHA
- Превосходный эффект на метаболизм калия плазмы

ТОРАСЕМИД в лечении АГ

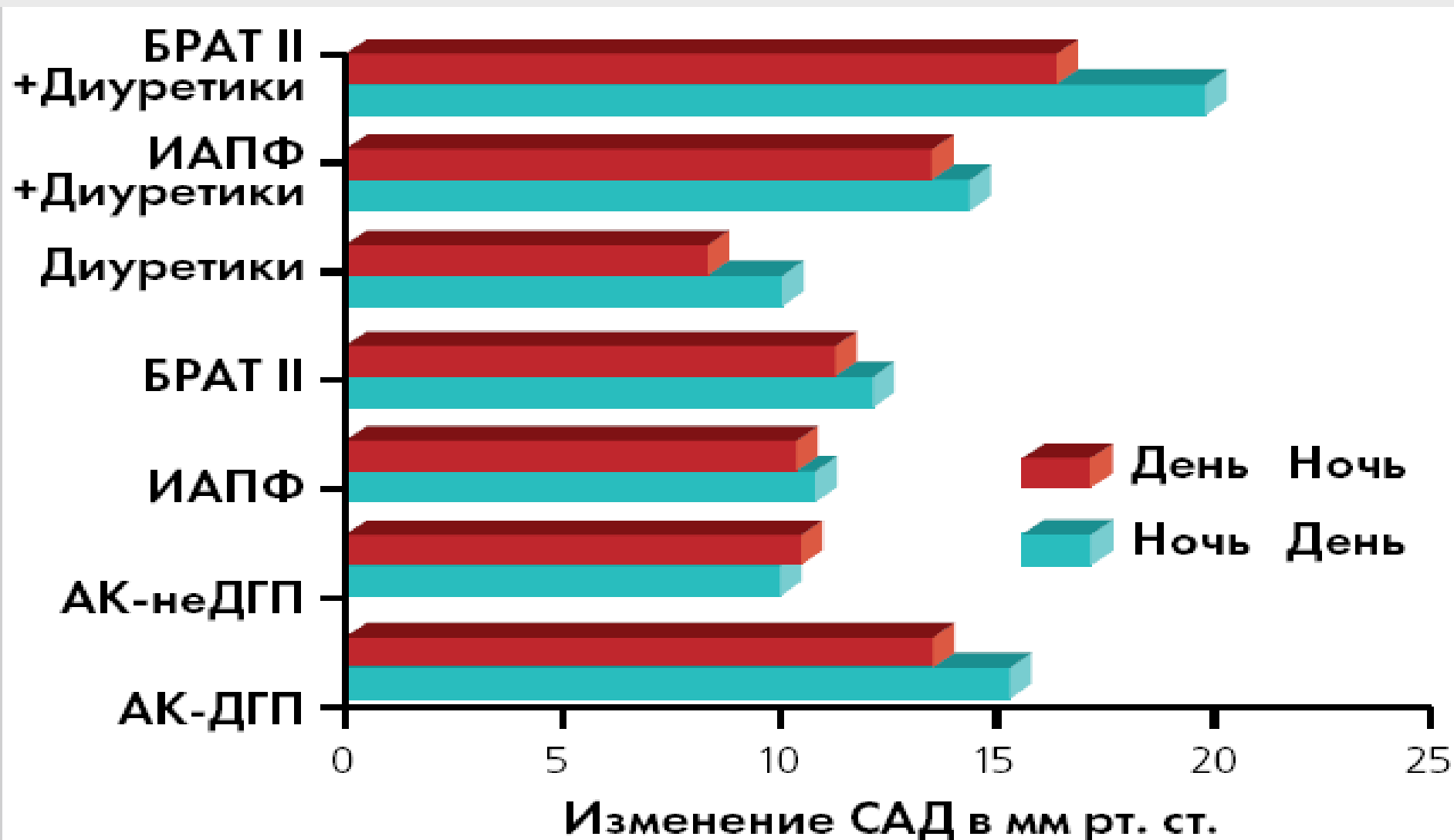
- Рекомендуемая доза – 2,5 – 5 мг 1 раз в сутки
- Гипотензивный эффект 2,5 мг Торасемида сопоставим с 25 мг гидрохлортиазида и 25 мг хлорталидона (Reyes et al., 1990, Porcellati et al., 1990)
- Гипотензивный эффект 2,5-5 мг Торасемида сопоставим с 2,5 - 5 мг ипдапамида (Spannbrucker et al., 1988)
- Торасемид в дозе 2,5 – 10 мг при длительном приеме (48 нед)

не оказывает влияния на показатели липидного обмена
(Achhammer, 1990, Baumgart et al., 1990)

- Торасемид в дозе 2,5 мг не влияет на показатели углеводного обмена у пациентов с СД II типа (Piesche and Bölke , 1993)
- Торасемид в дозе 2,5 мг не влияет на активность ренина плазмы, показатель гематокрита, вес пациента, что предполагает гипотензивный эффект, не связанный с натрийуретическим действием (Dupont, 1988)

Влияния антигипертензивной терапии на уровень АД в дневные и ночные часы

(данные мета-анализа, Weiner, Rieckmann & Pickering, 2005)



Тиазидные диуретики – самые доступные (по цене) из современных антигипертензивных препаратов

Лечение	Диуретики	β -блокаторы	Антагонисты Ca ⁺⁺	иАПФ
1 день	0,007 \$	0,2 \$	0,8 \$	0,5 \$
1 месяц	1-3 \$	5-24 \$	18-56 \$	19-46 \$
5 лет	55 \$	637-1212 \$	1495-4026 \$	1095-1820 \$

ДИУРЕТИКИ - один из наиболее ценных классов антигипертензивных средств.

Основные отличия диуретиков:

- Высокая эффективность
- Хорошая переносимость
- Доказанное положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность
- Низкая и умеренная стоимость

Большинство описанных побочных реакций отмечены при применении высоких доз диуретиков.

Обычное лечение АГ не предполагает использование калийсберегающих и петлевых диуретиков, кроме торасемида.

Место бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: потерянные позиции или новое звучание?

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(Рекомендации Европейского Общества гипертензии и
Европейского Общества кардиологов, 2013 г)

Препараты первого ряда (2003 год, 2009)

- ◆ Тиазидовые диуретики
- ◆ Бета-блокаторы
- ◆ Антагонисты кальция
- ◆ Ингибиторы АПФ
- ◆ Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Препараты первого ряда (2013 год)

- ◆ Тиазидовые диуретики
- ◆ Бета-блокаторы
- ◆ Антагонисты кальция
- ◆ Ингибиторы АПФ
- ◆ Антагонисты рецепторов ангиотензина II

СВЯЗЬ СМЕРТНОСТИ И ЧСС



ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ β- АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

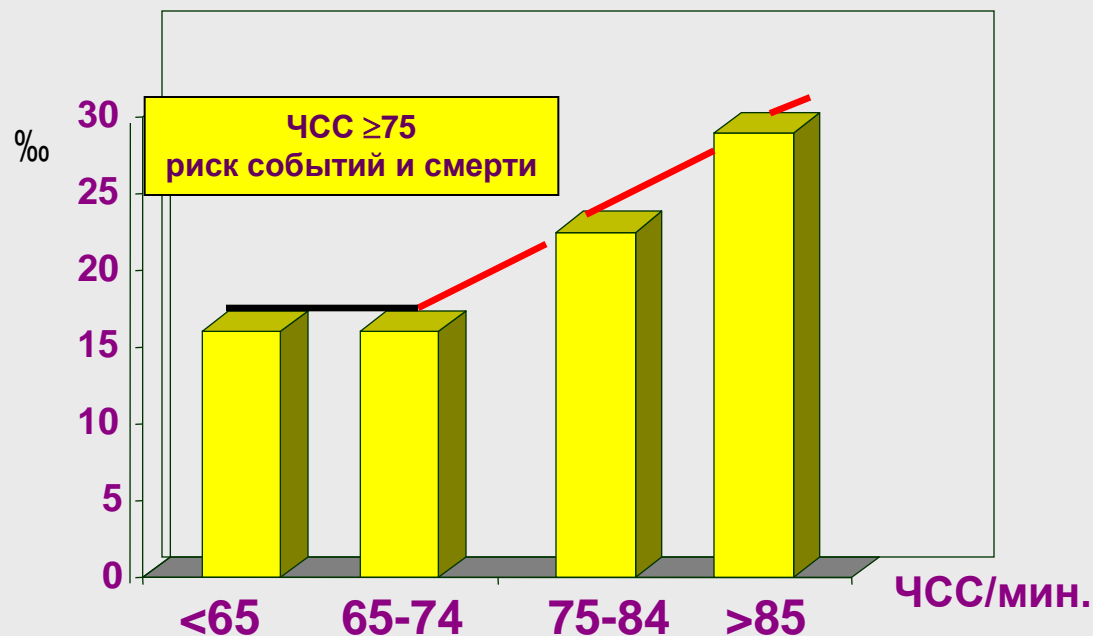
- 1895: антигипертензивный эффект экстракта из надпочечников
- 1910: "симпатомиметики" (H. Dale)
- 1948: открытие α- и β-адренорецепторов (R. Ahlquist)
- конец 1950-х: фармакологическая блокада α- и β-адренорецепторов
- 1962: появление первых препаратов β-АБ
- 1967: открытие подтипов β₁- и β₂-рецепторов (A. Lands)
- конец 1960-х: концепция селективной β-адреноблокады
- 1988: присуждение Нобелевской премии по медицине J. Black - автору концепции β-адреноблокады

ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

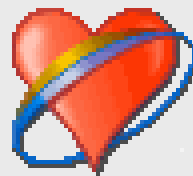
- Начало 1960-х: лечение стенокардии и аритмий
- 1964: антигипертензивное действие β-АБ
- 1960-70: гипертрофическая КМП, пролапс МК, мигрень, глаукома, тиреотоксикоз
- С 1984: антигипертензивные средства 1-го выбора, наряду с диуретиками (JNC-III), при неосложненной АГ и АГ после ИМ (JNC-VI, 1997)
- 1980-90-е: лечение и вторичная профилактика ИМ и ВКС
- С 1993: улучшение прогноза больных с ХСН (MDC, US Carvedilol, CIBIS-II, MERIT-HF)

Значение ЧСС у больных с АГ

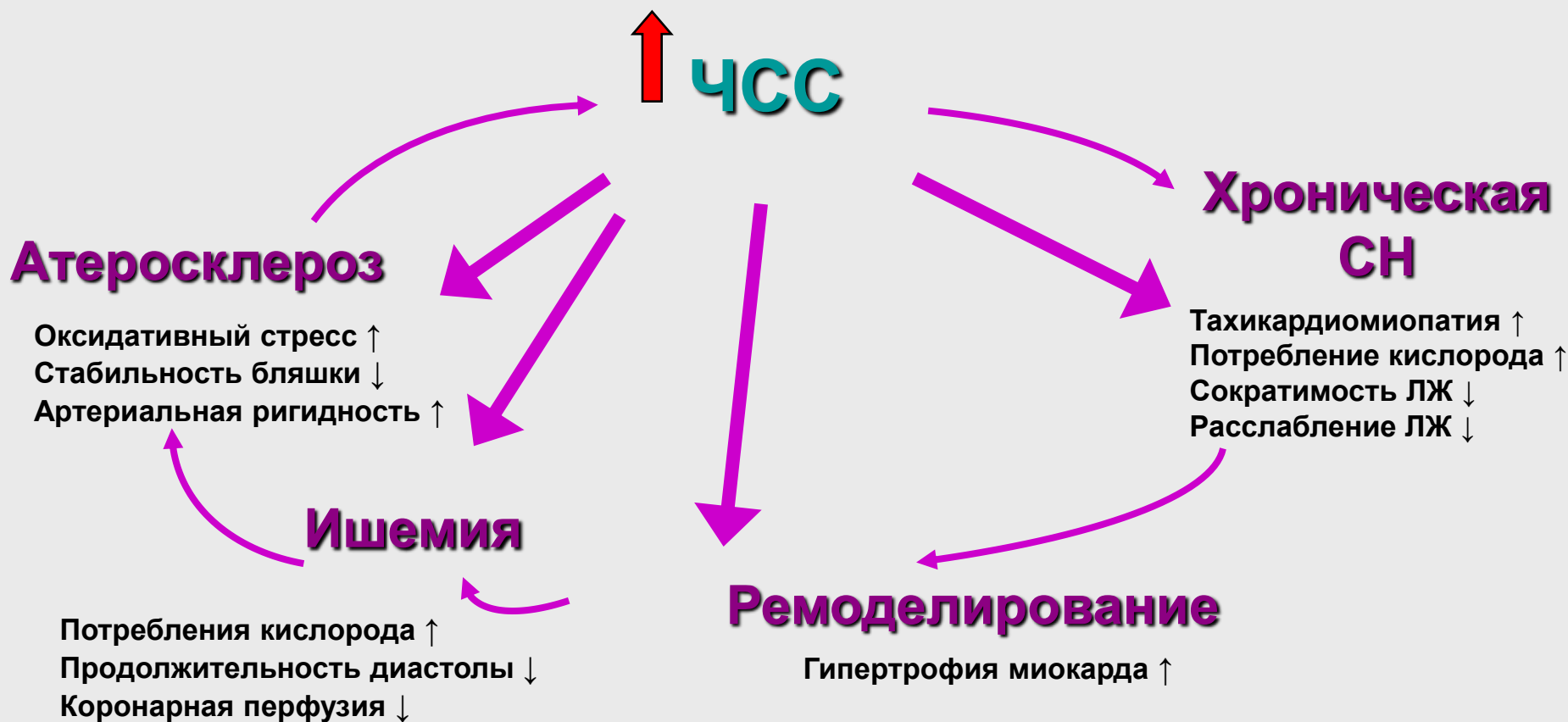
Фремингемское исследование
Частота сердечно-сосудистых событий (n=5070)



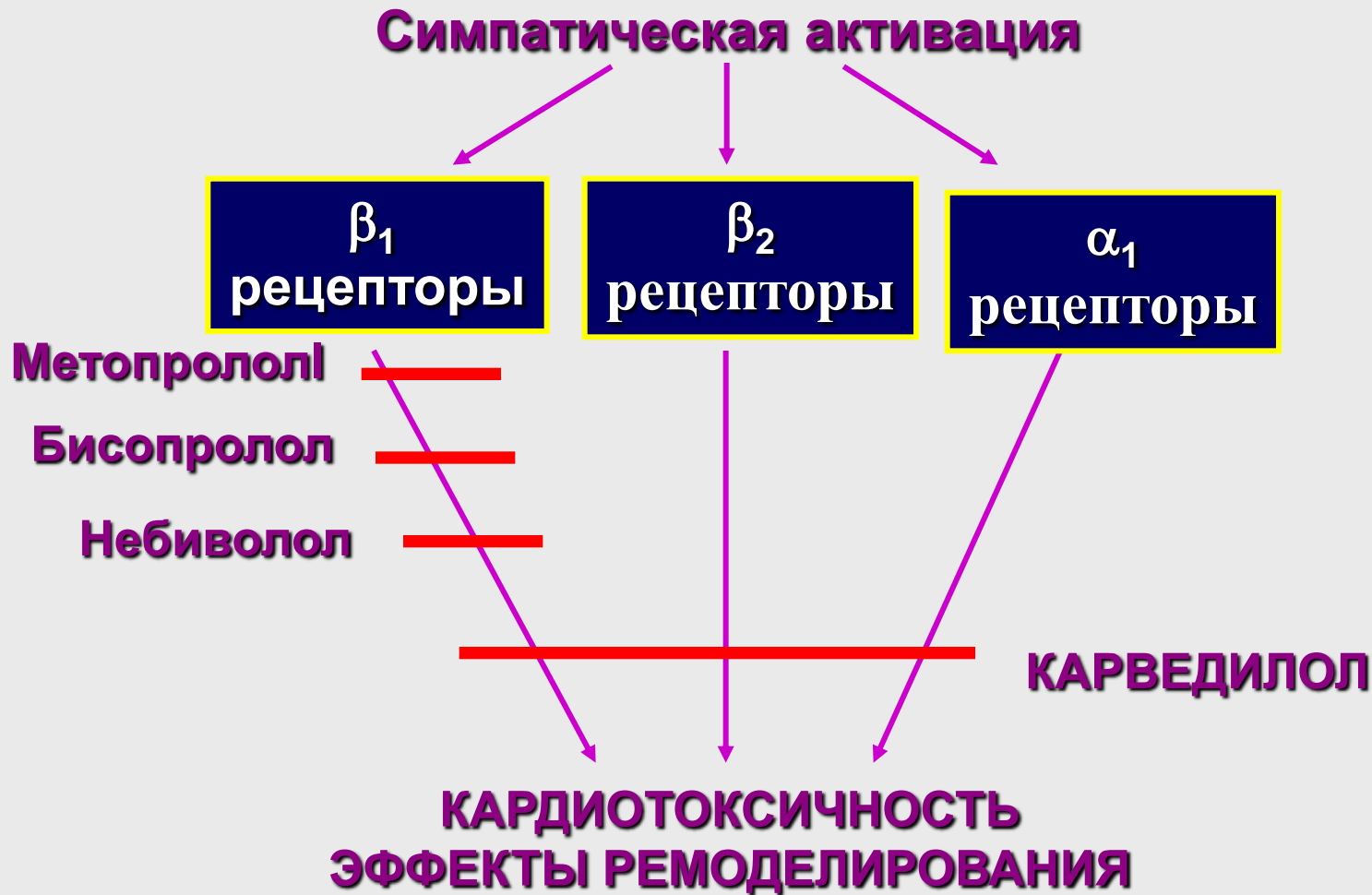
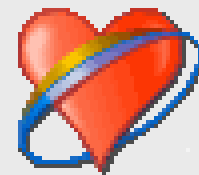
Повышение ЧСС у больных с АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смерти



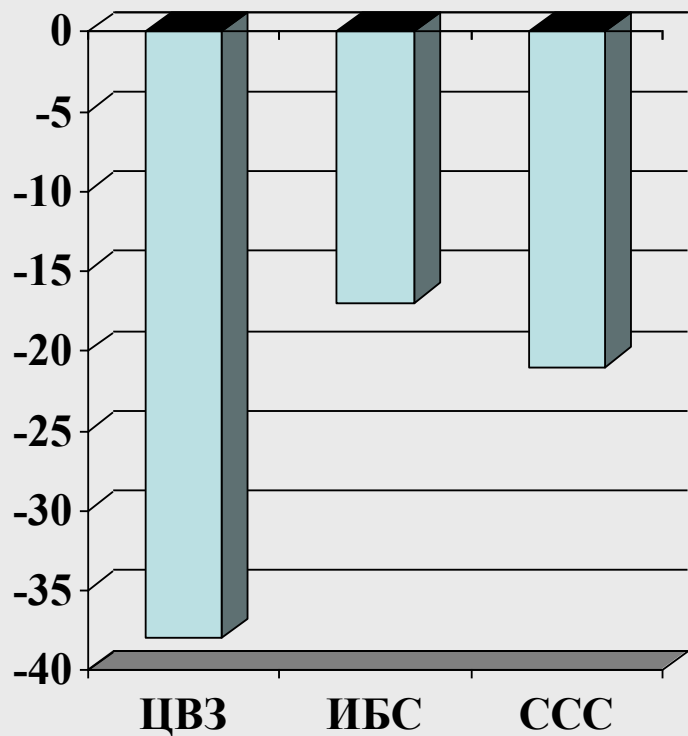
Отрицательное влияние повышения ЧСС на СС систему



АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ БЛОКАДА С ПОМОЩЬЮ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ



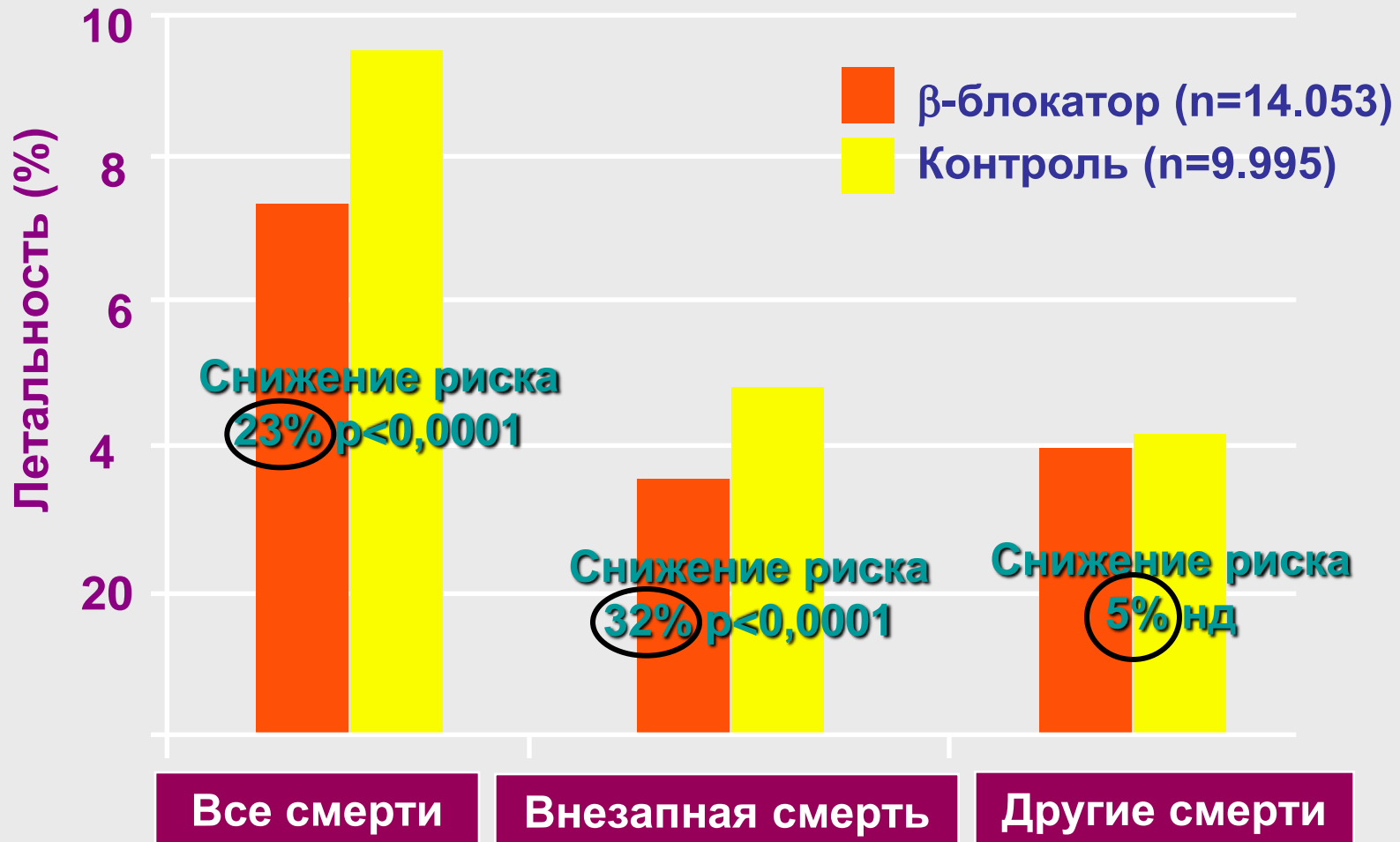
ДОКАЗАННЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-АБ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



- Снижение риска общей смертности на **43%**, инсульта на **25-47%** (в т.ч. фатального), ИМ и сердечно-сосудистой смертности на **27%**, в том числе и у пожилых (SHEEP, STOP-Hypertension, MRC, HELP)
- Столь же эффективны, как диуретики (IPPPSH, MAPHY, MRC), иАПФ (CAPPP), антагонисты кальция (CONVINCE)
- Эффективны у больных с СД (UK-PDS)

Длительное применение β -блокаторов после ОИМ

(Held and Yusuf, 1993)



β-блокаторы уменьшают смертность больных, перенесших ИМ с СД 2 типа

- 12 272 пациентов

- **Смертность:** ≥ 2 раза

→ При отсутствии

β-блокаторов - 38,5%

→ При лечении

β-блокаторами - 18,5%

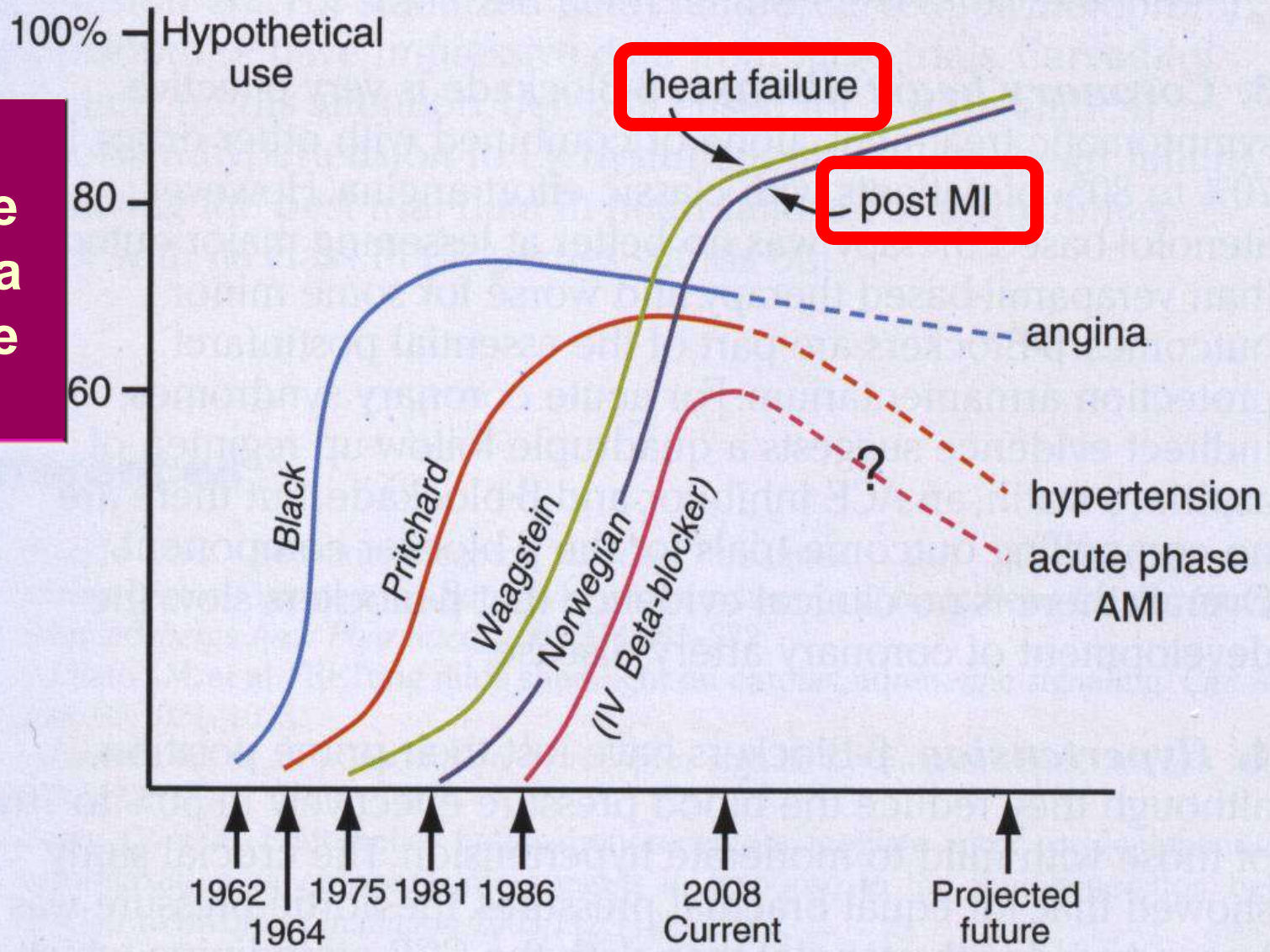


CHANGING PATTERNS OF β -BLOCKER USE

Horowitz 2008



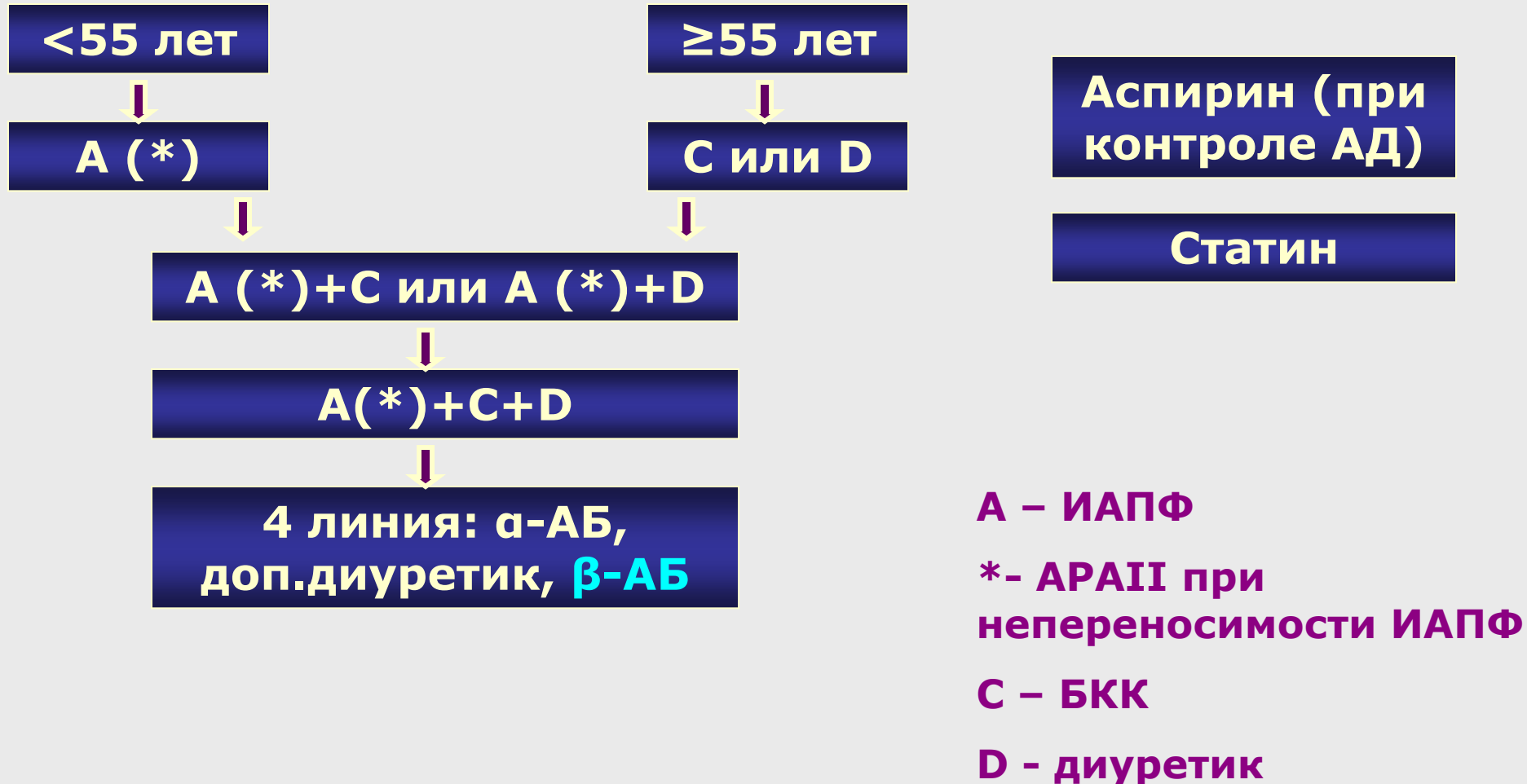
**β -АБ –
изменение
позиций за
последние
годы**



Весь класс β -АБ попал под сомнение

VHS-NICE – ABCD \rightarrow ACD

После ASCOT-BPLA: новые рекомендации по лечению АГ



Бета-блокаторы – закат эпохи ?

«Данные о том, что β -АБ уступают другим классам анти-АГ препаратов в отношении влияния на прогноз при АГ касаются, в первую очередь, **атенолола**.

Относительно других β -АБ (**метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол**) сколько-нибудь весомые данные доказательной медицины о менее выраженных благоприятных эффектах... не представлены...»

Zancetti A., 2006

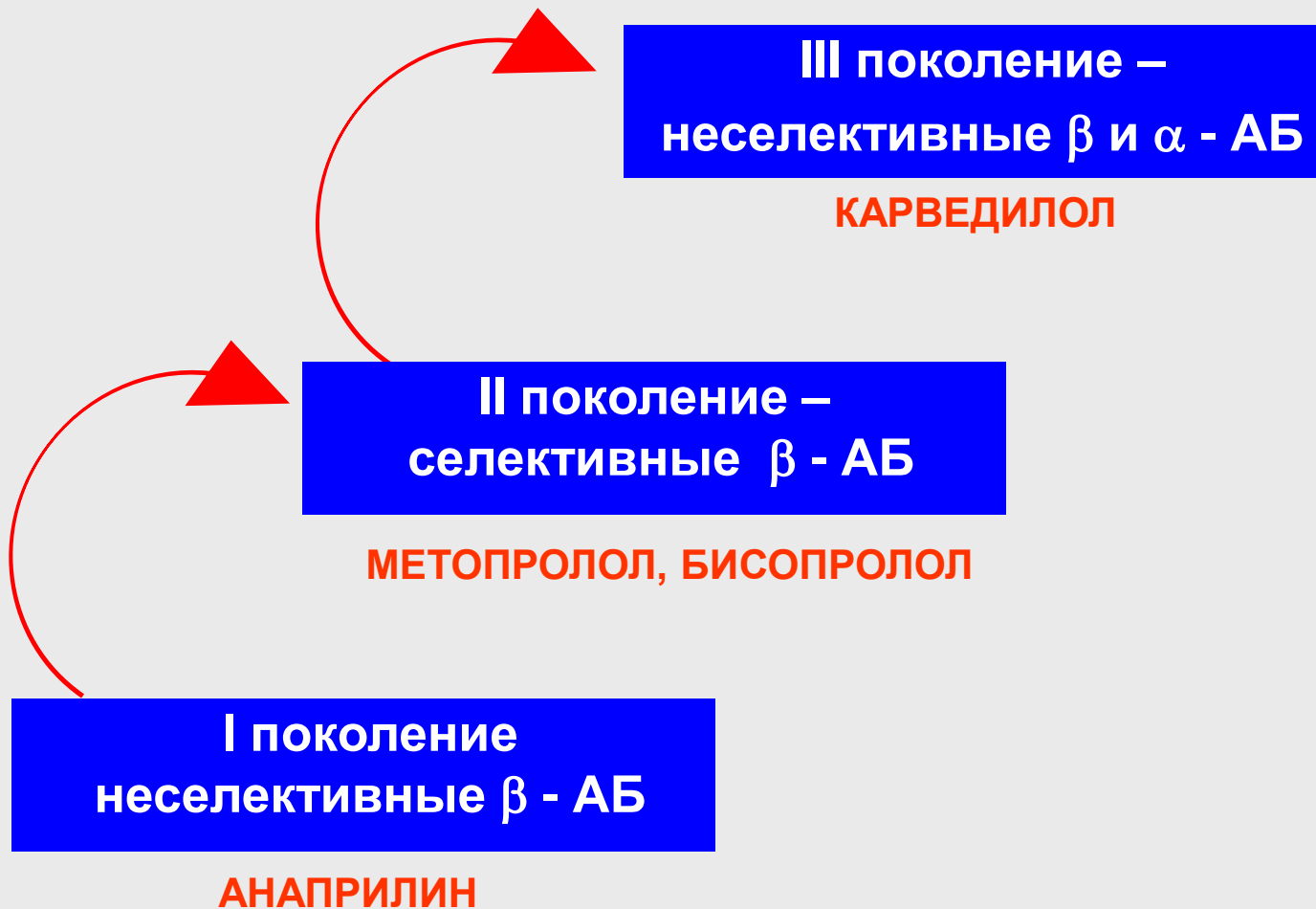
Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c,
Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g,
Denis Clément^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k,

cardiovascular protection in the long run. When discussing β -blockers, however, it should not be ignored that they are not a homogeneous class, and that vasodilating β -blockers, such as celiprolol, carvedilol, and nebivolol, appear not to share some of the negative properties described for other compounds. For instance, celiprolol

Нельзя игнорировать, что ББ не гомогенный класс и что вазодилатирующим ББ, таким как целипролол, карведилол и небиволол не присущ ряд негативных свойств, описанных у других молекул

Эволюция β -адреноблокаторов



Классификация β - адреноблокаторов

I. Неселективные:

- ВСА (-): надолол, пропранолол, соталол, тимолол
- ВСА (+): окспренолол, пиндолол, пенбутолол

II. Селективные:

- ВСА (-): атенолол, бисопролол, метопролол, эсмолол
- ВСА (+): ацебутолол, целипролол
- Стимуляция синтеза NO: небиволол

III. С α -блокирующей активностью: лабеталол, буциндолол, карведилол

Проблемы при применении традиционных β -блокаторов:

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

Вывод: предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-блокаторам

Кардиоселективность β -блокаторов

- Низкий риск развития побочных эффектов
- Возможность лечения пациентов с диабетом, атеросклерозом, заболеваниями легких и периферических артерий
- Возможность лечения мужчин (не вызывает нарушений сексуальной функции)



Механизмы антигипертензивного действия β -блокаторов

- уменьшение сердечного выброса
- торможение секреции ренина
- перестройка барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса

НО!

Вазоконстрикция
+ β_1 блокада – сужение
коронарных сосудов

Побочные действия β -адреноблокаторов

Сердечно-сосудистые:

Снижение ЧСС

А-В блокада

Брадикардия

Похолодание

конечностей

Феномен Рейно

Метаболические

Признаки гипогликемии

Тремор

Тахикардия

Потливость

Центральные эффекты

Утомляемость

Головная боль

Бессоница

Депрессия

Легочные

Обструкция дыхательных путей

Противопоказания при БА и ХОЗЛ

только с бронхоспазмом

Сексуальная дисфункция

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов (Рекомендации Американской ассоциации сердца, 2009 и Европейского общества кардиологов, 2013)

I. Абсолютные

- Бронхиальная астма
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 48-50 уд/мин)
- А-В блокада высокой степени (водитель ритма) !!!
- Синдром слабости синусового узла
- Тяжелая декомпенсированная сердечная недостаточность
- Симптоматическая гипотензия

II. Относительные

Заболевания без бронхоспастического синдрома

Депрессия

Заболевания периферических сосудов

СИНДРОМ ОТМЕНЫ

Увеличение плотности β -адренорецепторов (феномен апрегуляции)

Способность влиять на обмен тиреоидных гормонов с накоплением ТЗ в плазме

Повышается реактивность сердца на стимулы симпатoadреналовой системы:

появление беспокойства, дрожи в теле, внезапного повышения давления, учащения ЧСС и приступов стенокардии, отрицательная динамика ЭКГ

Наиболее тяжелые последствия синдрома отмены - ОИМ и ВКС

Для его предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10 - 14 дней.

50% ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ НЕОБХОДИМЫ
БЕТА-БЛОКАТОРЫ (В Т.Ч. ПАЦИЕНТЫ, КОТОРЫЕ
ПЕРЕНЕСЛИ ИМ) НЕ ПОЛУЧАЮТ АДЕКВАТНУЮ
ТЕРАПИЮ

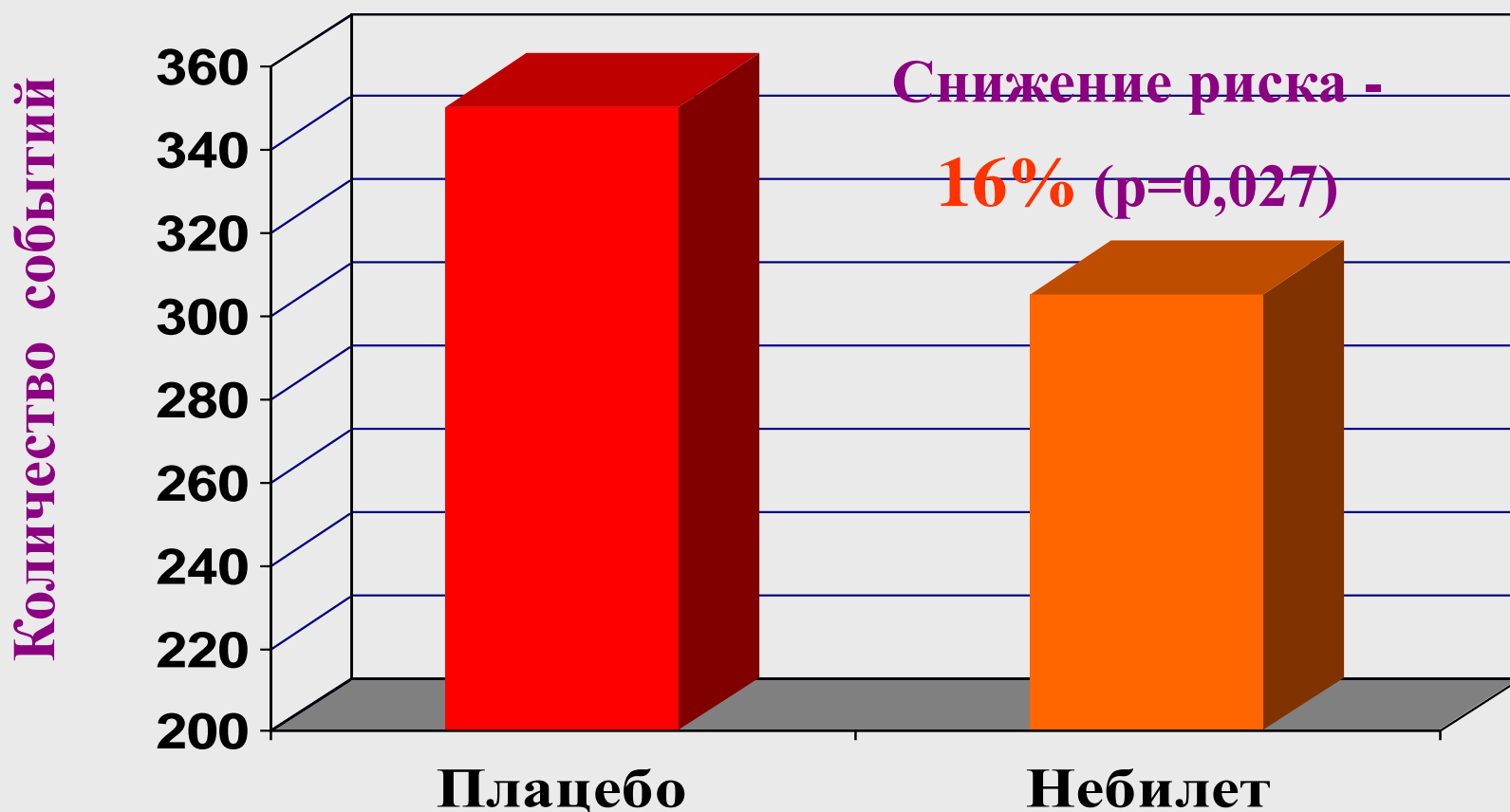
ПРИ ЭТОМ ТОЛЬКО **5%** ИЗ НИХ ИМЕЮТ
РЕАЛЬНЫЕ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ
НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ БЕТА-БЛОКАТОРОВ

ОПАСЕНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ** (100% пациентов имеют 1 или несколько коморбидных состояний)
- ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ В СТАДИИ РЕМИССИИ**
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**
- ОБЛИТЕРИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ**
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ (СИСТ. АД НИЖЕ 90 ММ РТ. СТ.)**
- ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ**

Снижение риска сердечно-сосудистой смертности и кардиоваскулярных госпитализаций

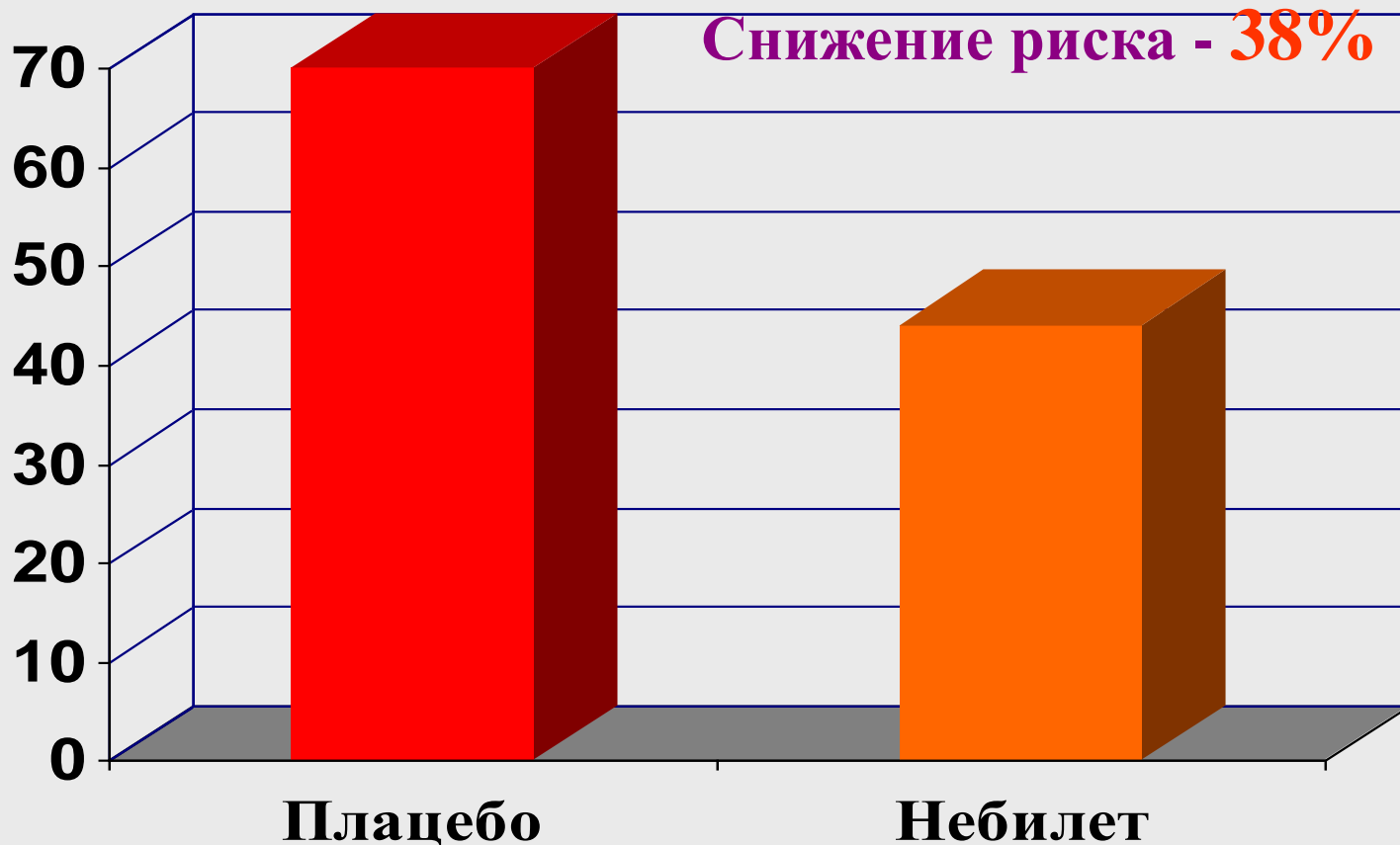
N = 2128



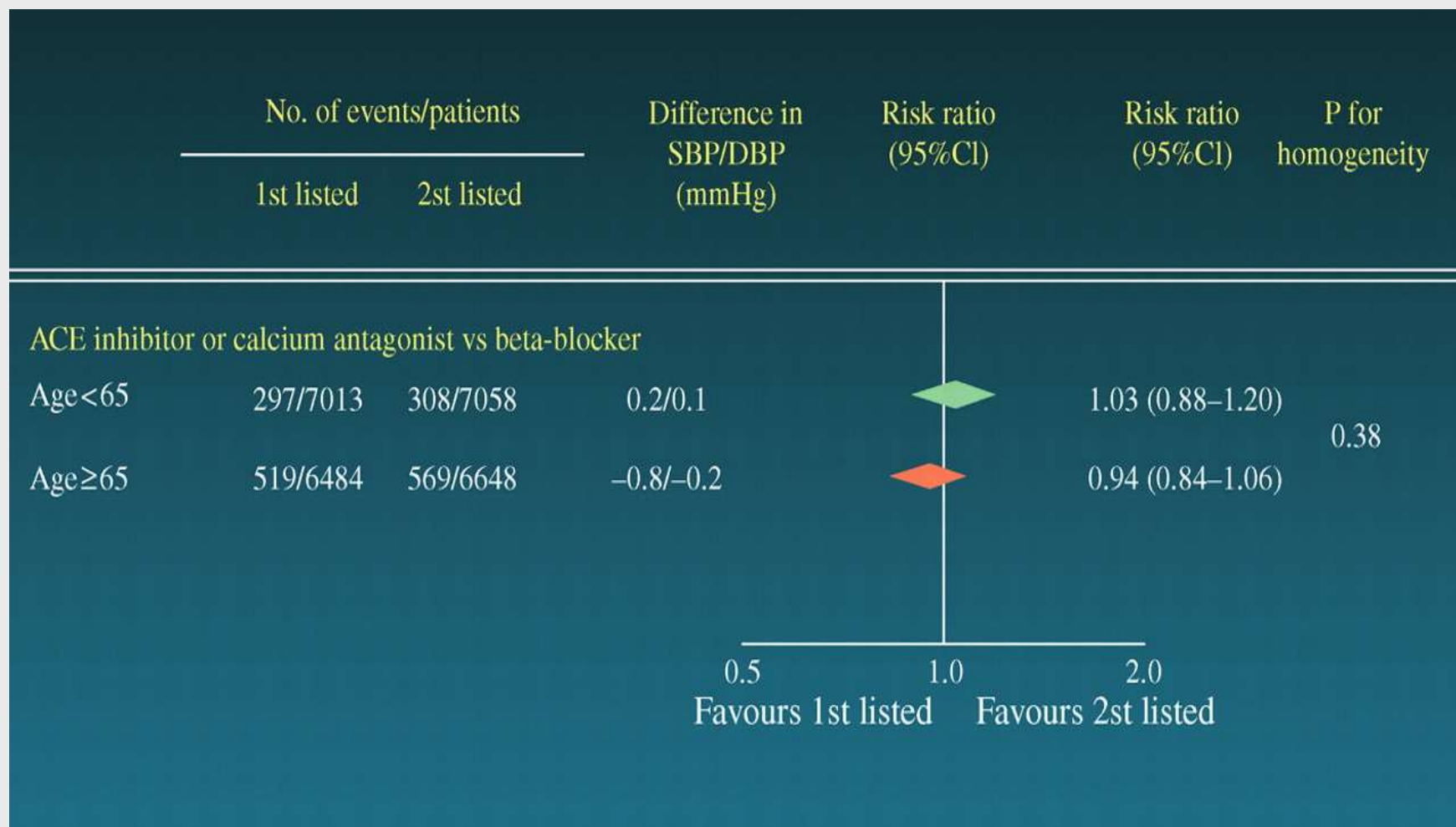
Снижение риска внезапной смерти в исследовании SENIORS

N = 2128

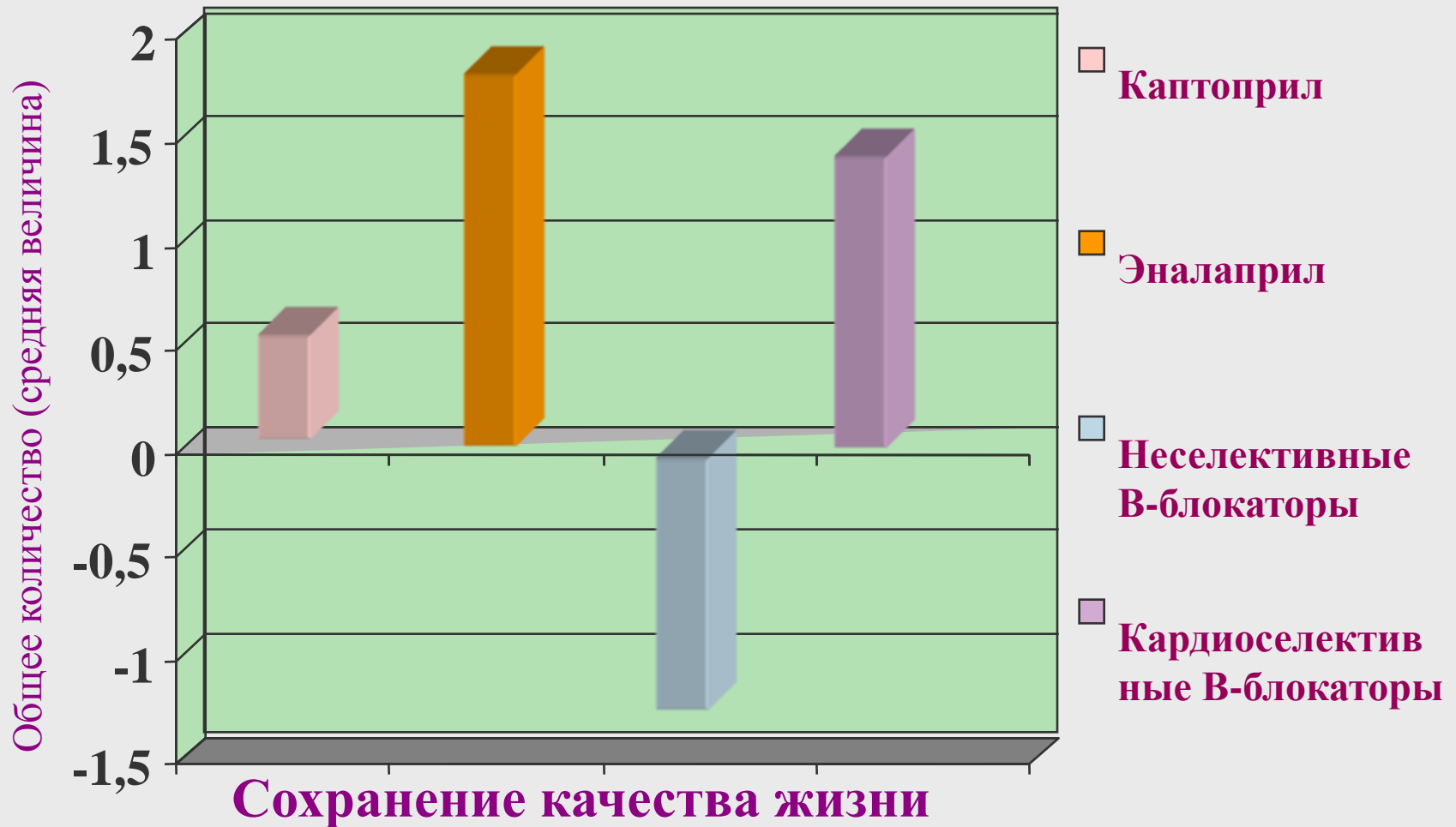
Количество умерших
(внезапная сердечная смерть)



Сравнение β -адреноблокаторов с др. препаратами по предотвращению сердечно-сосудистых событий у ПОЖИЛЫХ и МОЛОДЫХ пациентов



Влияние β -блокаторов на качество жизни



ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ В ГРУППЕ С ХОЗЛ:

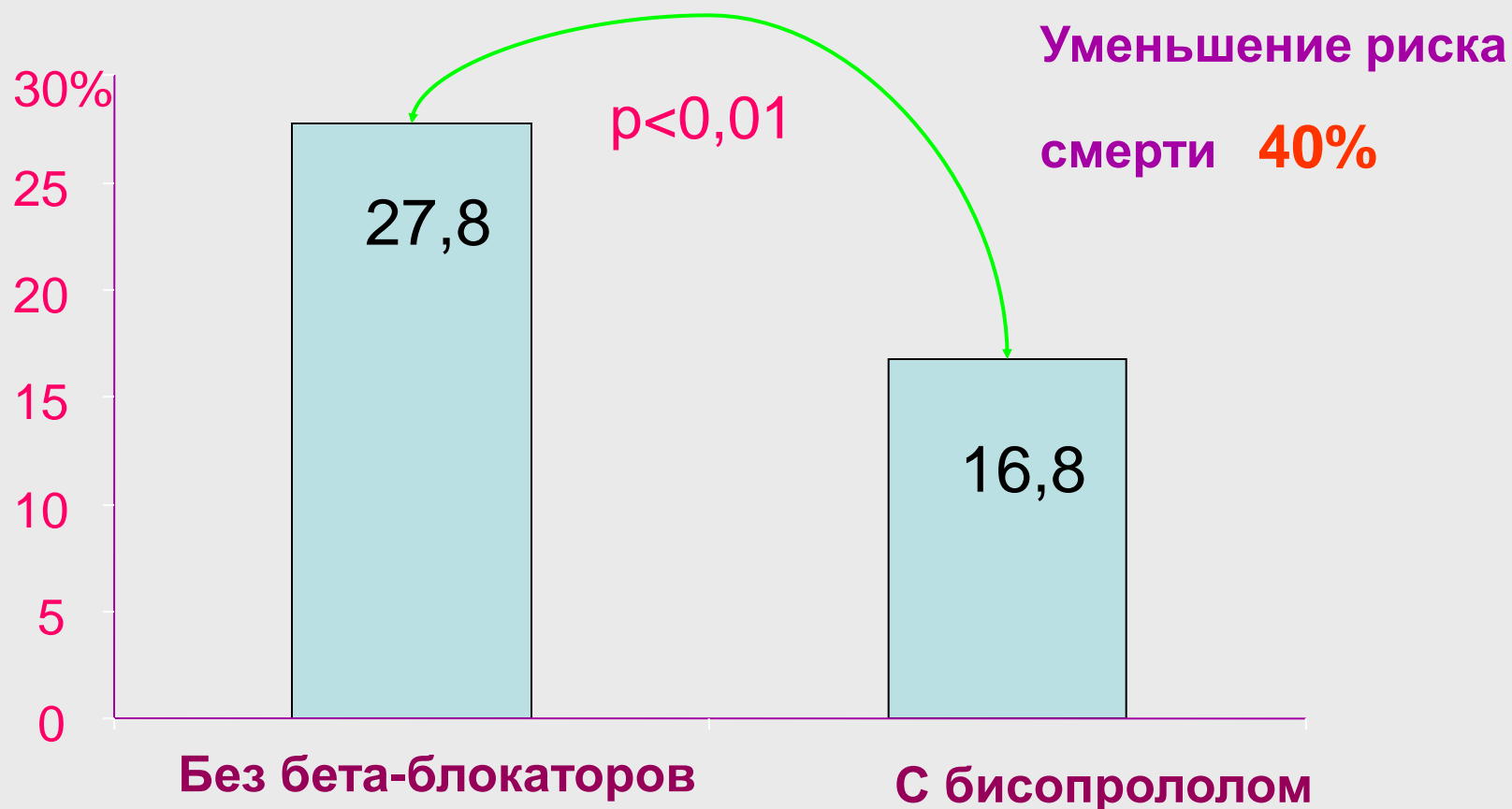
ОТ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – 34%

ОТ ИБС – 37%

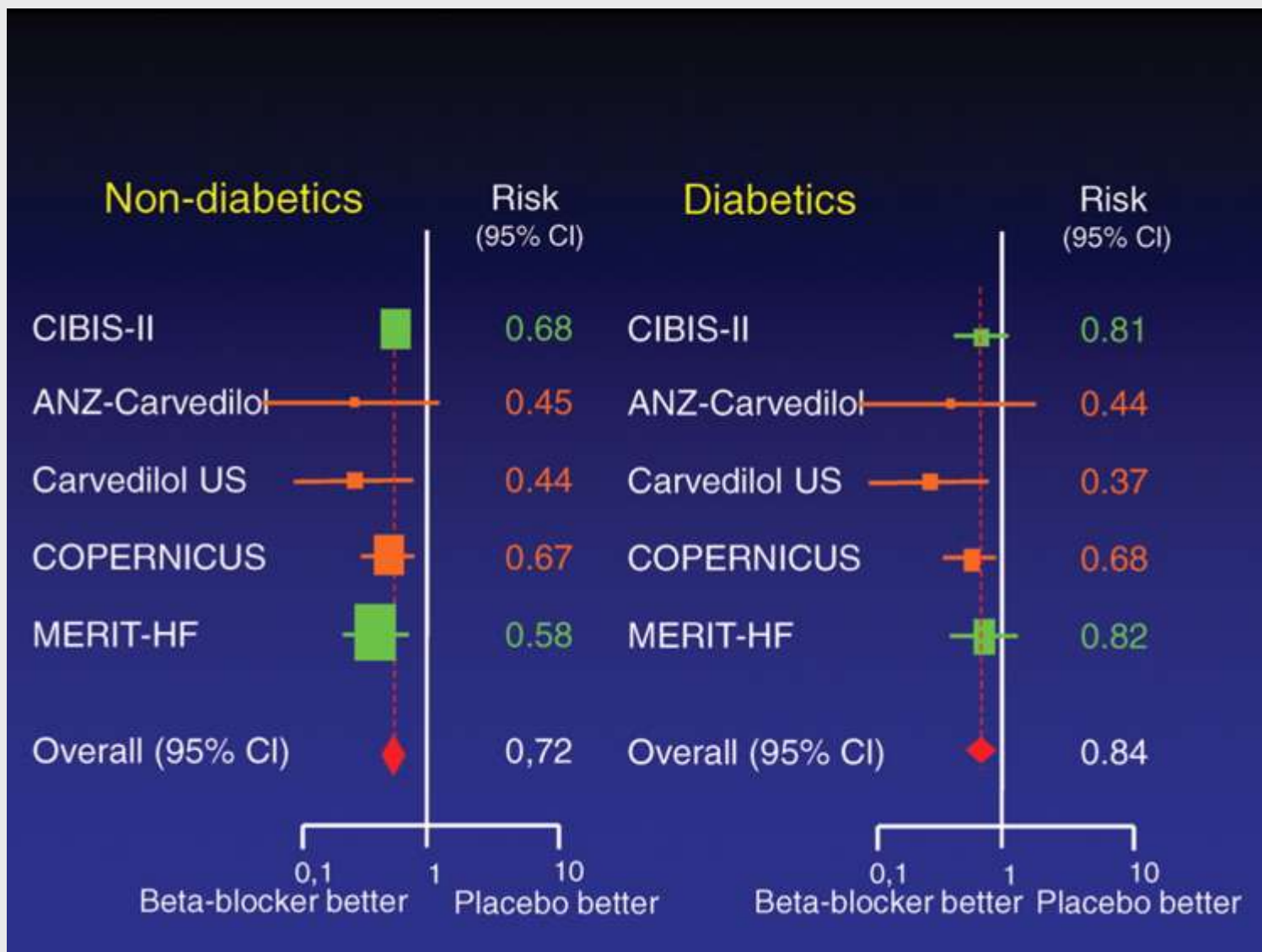
**ПРИ АДЕКВАТНОМ НАЗНАЧЕНИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ
ПАЦИЕНТАМ С ХОЗЛ И ИБС СМЕРТНОСТЬ В ГРУППЕ СНИЖАЕТСЯ**

НА 15-43%

ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА НА ПРОТЯЖЕНИИ 2 ЛЕТ



ДИАБЕТ - БЕТА-БЛОКАТОРЫ СНИЖАЮТ ОБЩУЮ СМЕРТНОСТЬ НА 16%



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

† 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

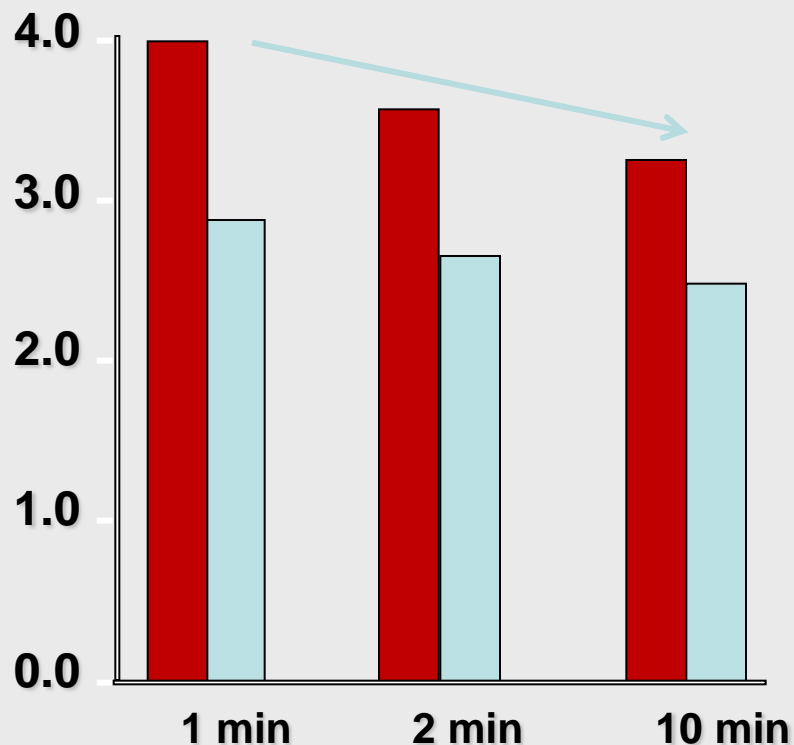
7.8 Metabolic syndrome (Box 19)

been investigated. As mentioned in sections 4.4.5, 5.5 and 6.2.1, unless required by specific indications, β -blockers should be avoided in subjects with the metabolic syndrome because of their adverse effect on the incidence of new onset diabetes as well as on body weight,⁷¹⁵ insulin sensitivity and the lipid profile.⁷¹⁶ However, these effects appear to be less pronounced or absent with the new vasodilating β -blockers such as carvedilol and nebivolol.^{572,717}

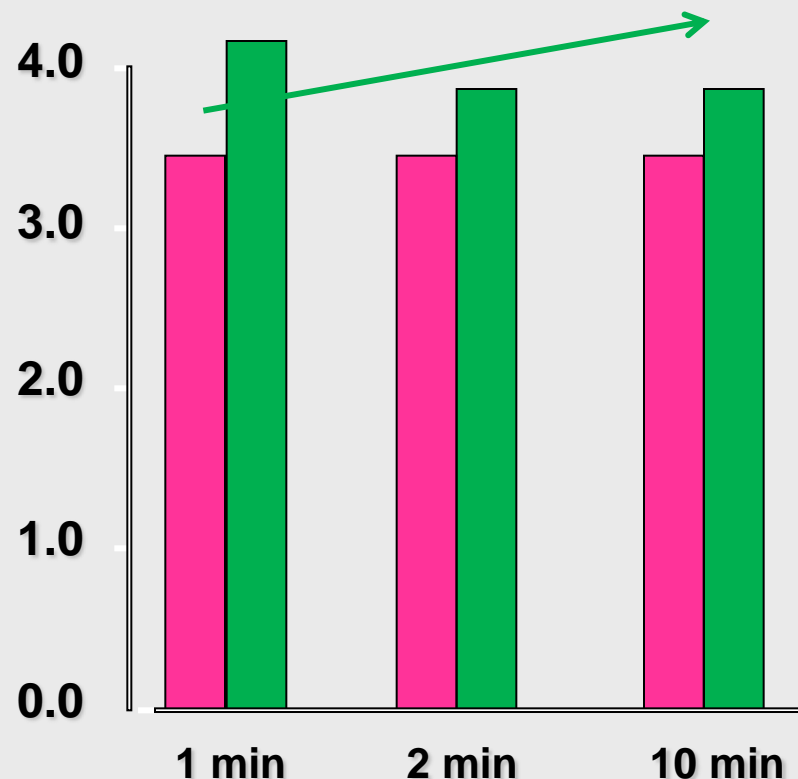
Diabetes mellitus and other dysmetabolic entities also characterise

Эффекты пропранолола и карведилола на периферический кровоток

Кровоток в сосудах НК
(ml blood/100 ml tissue/min)



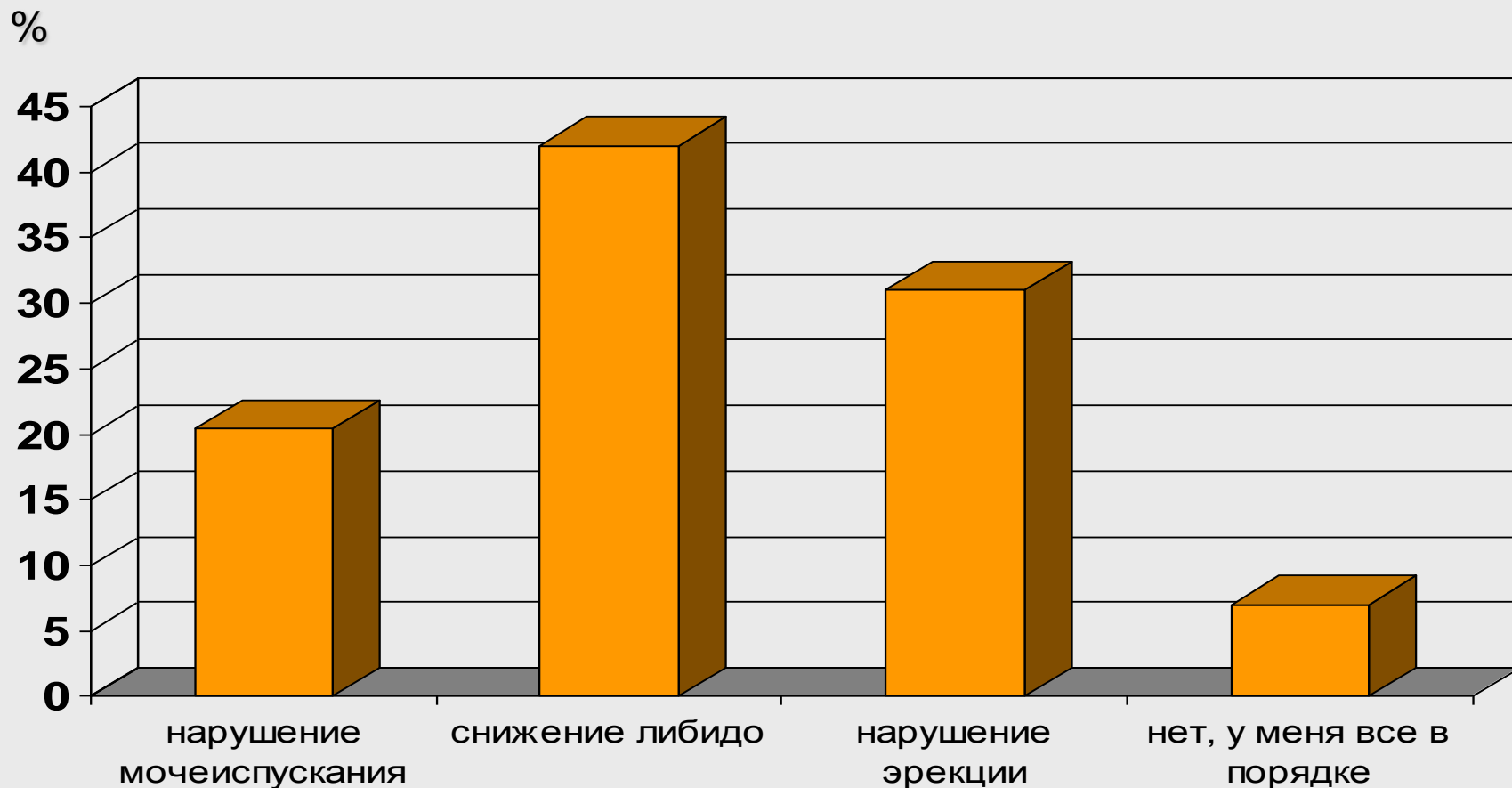
Кровоток в сосудах НК
(ml blood/100 ml tissue/min)



■ До пропранолола
■ После пропранолола

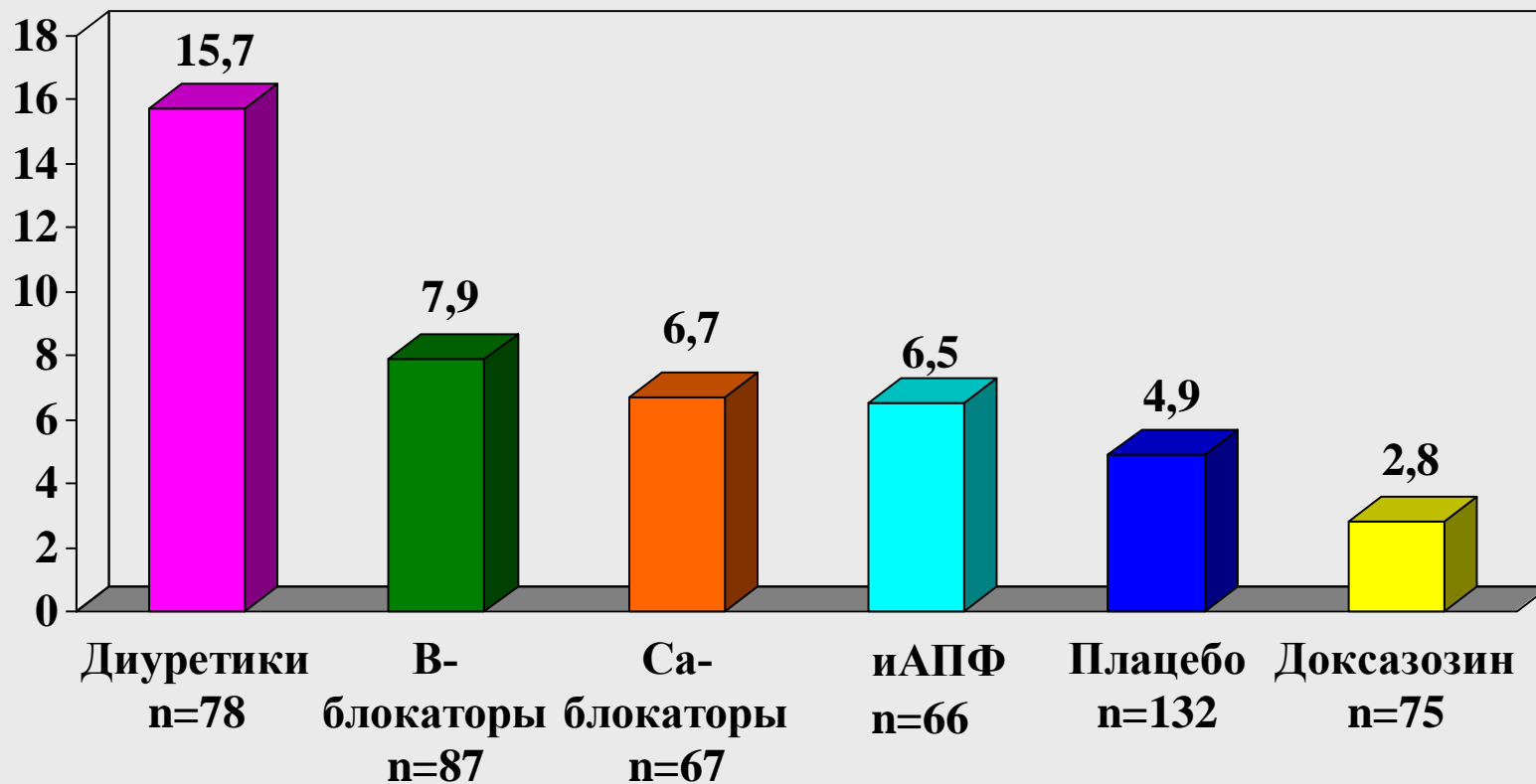
■ До карведилола
■ После карведилола

Распространённость сексуальных проблем у больных в кардиологической клинике (721 мужчина)



Влияние антигипертензивных препаратов на эректильную функцию (2^x – летнее лечение)

Случаи(%)



Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c,
Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g,
Denis Clément^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k,

Hypertension and erectile dysfunction

Erectile dysfunction is a prevalent condition in hypertensive patients and a predictor of future cardiovascular events. Screening and treatment of erectile dysfunction improves management of cardiovascular risk factors. After initiating therapy with phosphodiesterase (PDE) 5 inhibitors, patients are more likely to take antihypertensive medication and BP control is improved [272].

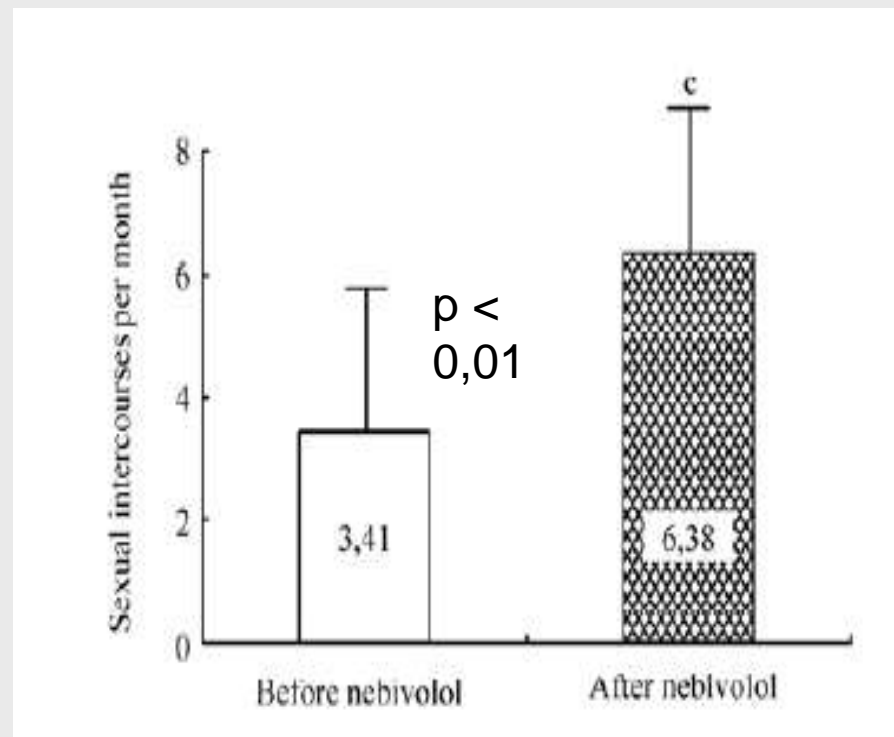
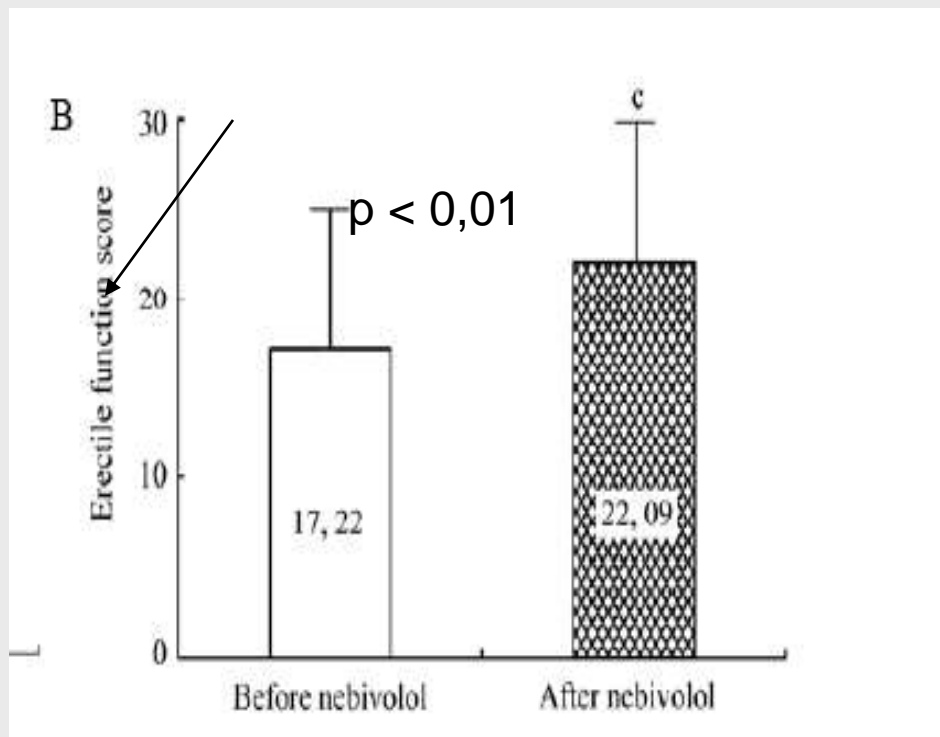
Older antihypertensive drugs (diuretics, β -blockers, centrally acting) exert negative effects, whereas newer drugs have neutral or beneficial effects (calcium antagonists, ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, nebivolol) [273].

В Европейских рекомендациях по АГ 2009 г. впервые появился раздел «АГ и эрект дисфункция». Указано, что все бета-блокаторы, за исключением **Небивалола** имеют негативное влияние на эректильную функцию

Перевод пациентов с других бета-блокаторов* на Небивалол доказанно улучшает эректильную функцию

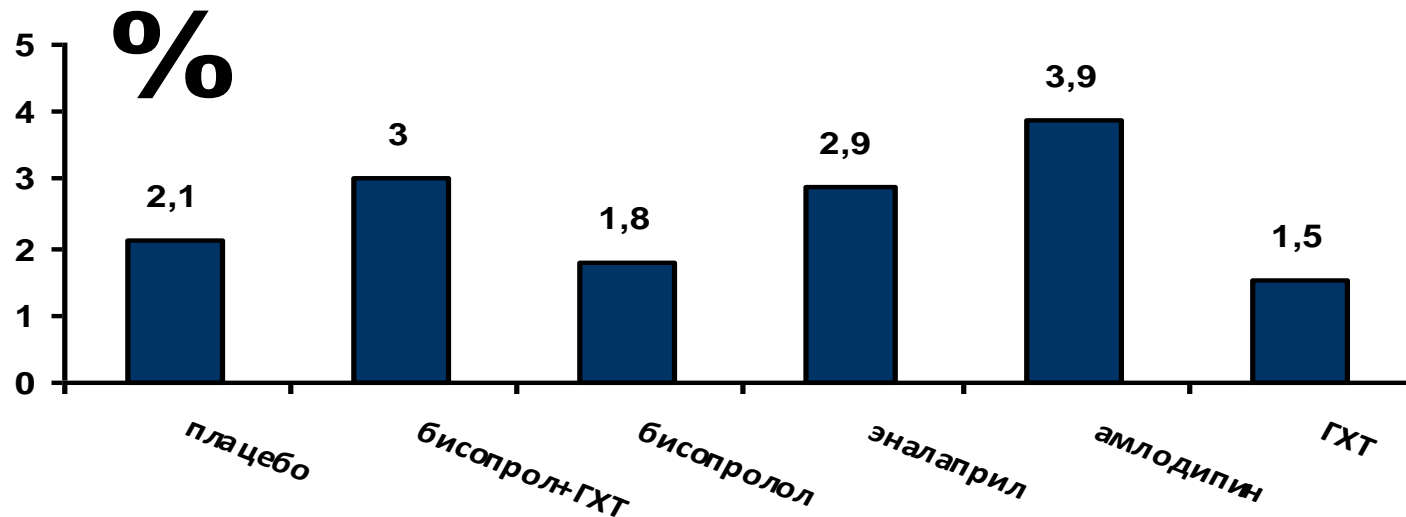
Суммарный показатель эректильной функции

Среднее количество сексуальных контактов в месяц



Бисопролол не вызывает эректильной дисфункции

Частота возникновения эректильной дисфункции на различной антигипертензивной терапии



ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА КАРВЕДИЛОЛА ВСТРЕЧАЕТСЯ КРАЙНЕ РЕДКО

- Согласно FDA, на фоне приема **карведилола** только 0,2% имели эректильную дисфункцию:
- 40-49 лет - 2 человека
- 50-59 лет - 5 человек
- старше 60 - 12 человек



В Украине главной причиной не
назначения врачами адекватных доз
бета-блокаторов является не развитие
побочных эффектов препаратов, а
опасение за их проявление (!),
прежде всего, чрезмерного снижения
ЧСС и АД

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА

« Эффективной считается доза β -адреноблокаторов, под влиянием которой ЧСС в покое уменьшается до 55-60 уд/мин. При более тяжелой стенокардии ЧСС можно снижать до 50 уд/мин и менее при условии, что при этом не наблюдается других побочных эффектов»

Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c, Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g, Denis Clément^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k,

Пересмотр Европейских рекомендаций 2009

6.2 Pharmacological therapy

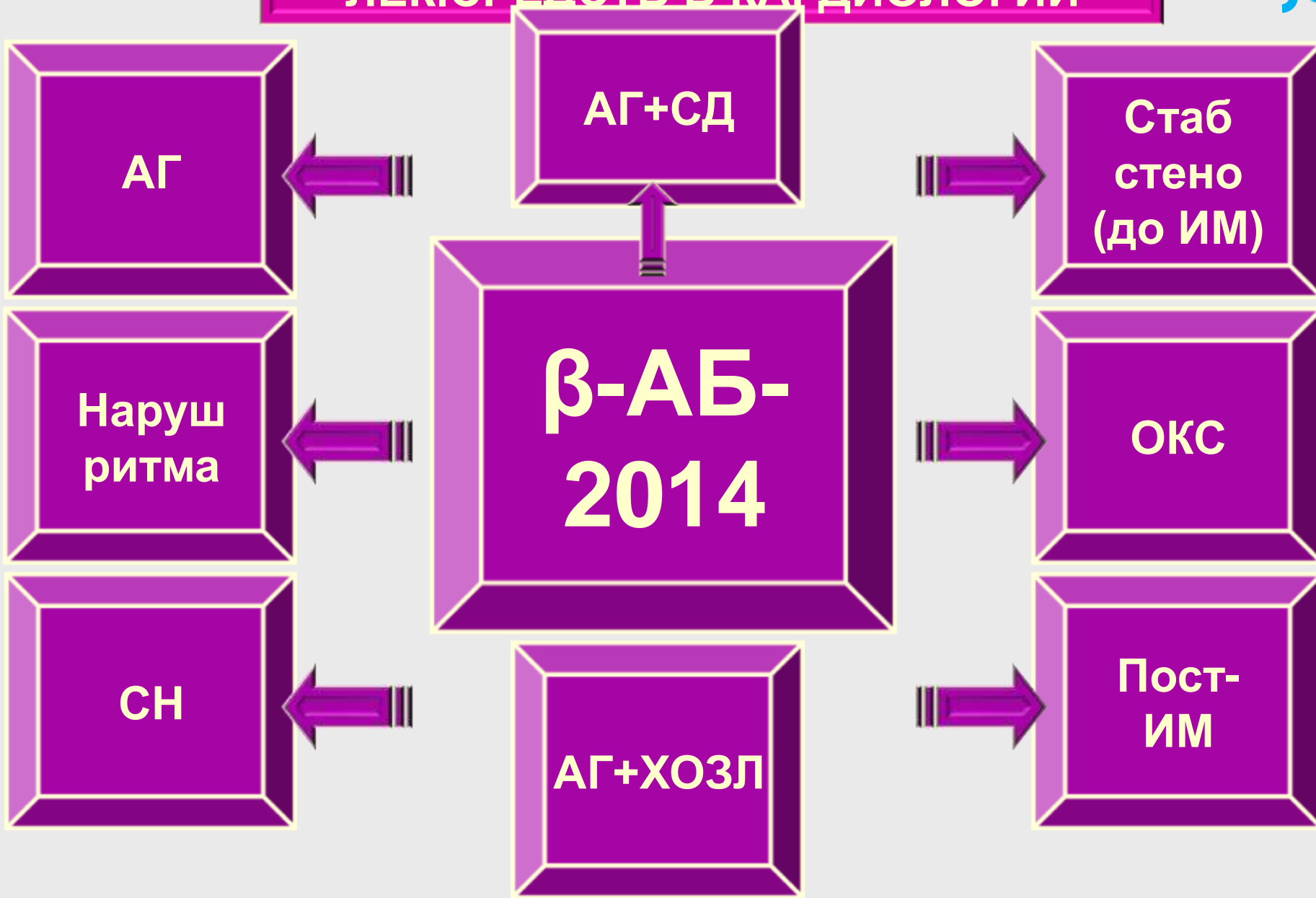
drome and its major components, i.e. abdominal obesity, high normal or impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance, conditions that make the risk of incident diabetes higher.^{569,570} This applies also to thiazide diuretics, which have dyslipidaemic and diabetogenic effects when used at high doses.⁴⁵⁵ Thiazides have often been administered together with β -blockers in trials showing a relative excess of new diabetes, thus making a distinction between the contribution of the two agents difficult. It may not apply, however, to vasodilator β -blockers, such as carvedilol and nebivolol, which have less or no dysmetabolic action, as well as a reduced incidence of new onset diabetes compared with classical β -blockers.^{571,572} β -blockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists are less effective in

Карведилол и Небивалол разрешены к применению у пациентов с СД и метаболическим синдромом!

7.8 Metabolic syndrome

been investigated. As mentioned in sections 4.4.5, 5.5 and 6.2.1, unless required by specific indications, β -blockers should be avoided in subjects with the metabolic syndrome because of their adverse effect on the incidence of new onset diabetes as well as on body weight,⁷¹⁵ insulin sensitivity and the lipid profile.⁷¹⁶ However, these effects appear to be less pronounced or absent with the new vasodilating β -blockers such as carvedilol and nebivolol.^{572,717}

**β-АБ - ОДНА ИЗ ВЕДУЩИХ ГРУПП
ЛЕК.СРЕДСТВ В КАРДИОЛОГИИ**



Особые показания для отдельных классов антигипертензивных препаратов

Состояние высокого риска, особые показания	Рекомендуемые препараты					
	Диуретики	Бета-блокаторы	АПФ-І	БРА	БКК	Антагонисты альдостерона
Сердечная недостаточность	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Перенесенный инфаркт миокарда		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Высокий риск ишемической болезни сердца		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Диабет		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Хроническое заболевание почек			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Предупреждение повторного инсульта	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

**Антигипертензивная
терапия: блокаторы
кальциевых каналов –
препараты первой линии или
первого выбора?**

Механизм антигипертензивного действия антагонистов кальция

- **прямой** – блокада поступления ионов Ca^{2+} в клетку через медленные кальциевые каналы
- **непрямой** – улучшают функцию эндотелия сосудов, регулируя выделение ими вазодилататорных (NO, брадикинин, простаглицлин E) и вазоконстрикторных (AT II, Pг $\text{F}_{2\alpha}$, эндотелин-1) медиаторов



Вазодилатация

Классификация Блокаторов Кальциевых Каналов по механизму действия

Прямые: лекарственные средства, связывающие Ca на уровне мембран (*верапамил, дилтиазем и др.*)

Непрямые: лекарственные средства с внутриклеточным механизмом действия на метаболизм кальция (*папаверин, циннаризин*)

Смешанные: препараты, обладающие способностью мембранного и внутриклеточного воздействия на ток Ca (*нифедипины, амлодипин, никардипин, фелодипин, нитрендипин*)

Классификация Блокаторов Кальциевых Каналов по селективности

Тканеселективные: *нифедипин, нитрендипин, фелодипин*

Тканенеселективные: *верапамил, дилтиазем, бепредил*

Классификация Блокаторов Кальциевых Каналов в зависимости от химической структуры

- Производные **фенилалкиламина**: *верапамил, галлопамил и др.*
- Производные **дигидропиридина**: *нифедипин, нитрендипин, амлодипин, фелодипин, исрадипин и др.*
- Производные **бензотиазепина**: *дилтиазем, кардил*
- Производные **пиперазина**: *циннаризин, флунаризин)*

Классификация Блокаторов Кальциевых Каналов по поколениям

Первое поколение

нифедипин, дилтиазем и верапамил

- непредсказуемая реакция на прием препарата, связанная со значительной вариабельностью его концентрации в плазме крови
- выраженный эффект первого прохождения через печень

Побочные эффекты:

тахикардия, сердцебиение, головная боль, вызванные быстрой системной вазодилатацией и активацией симпатико-адреналовой системы, кратковременность действия

отрицательное ино- и хронотропное действие, замедление AV проведения (для верапамила и дилтиазема), обусловленное низкой тканевой селективностью препаратов

Классификация Блокаторов Кальциевых Каналов по поколениям

Второе поколение

IIa – ретардные формы

IIb – препараты с иной химической структурой

- Высокая вазоселективность**
- Меньше влияют на сократимость миокарда**
- Меньше влияют на проводимость**
- Биодоступность этих препаратов невелика**

Побочные эффекты

**Меньшая частота и выраженность побочных эффектов
благодаря более медленному наступлению
максимального действия и более длительному действию**

Классификация Блокаторов Кальциевых Каналов по поколениям

Третье поколение

**амлодипин, лерканидипин,
лацидипин**

- **высокая биодоступность (60–80%) и незначительными различиями в минимальной и максимальной концентрациях в течение суток;**
- **сверхдлительное действие (24–36 ч).**

Тканевая специфичность БКК

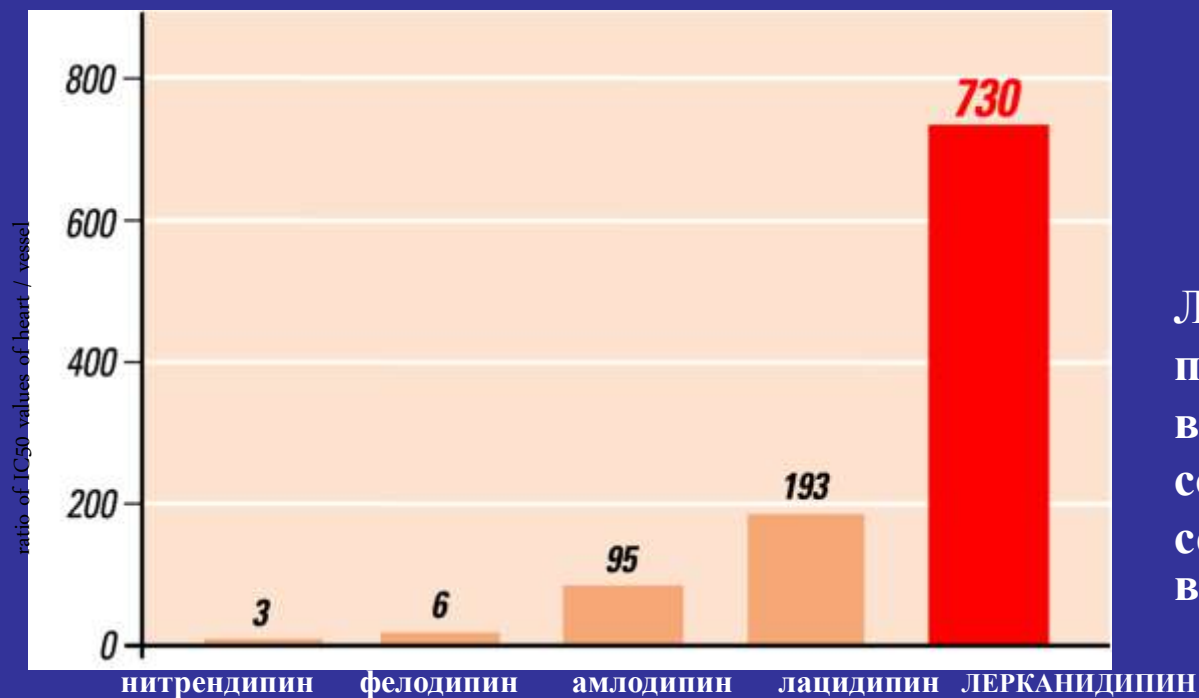
	Миокард	Стенка сосуда	Проводящая система	Скелетная мускулатура
Верапамил	+++	+	+	-
Дилтиазем	++	+	+	-
Нифедипин	+	++	-	-



Целенаправленное действие



Самая высокая сосудистая селективность – целенаправленное воздействие на периферические сосуды



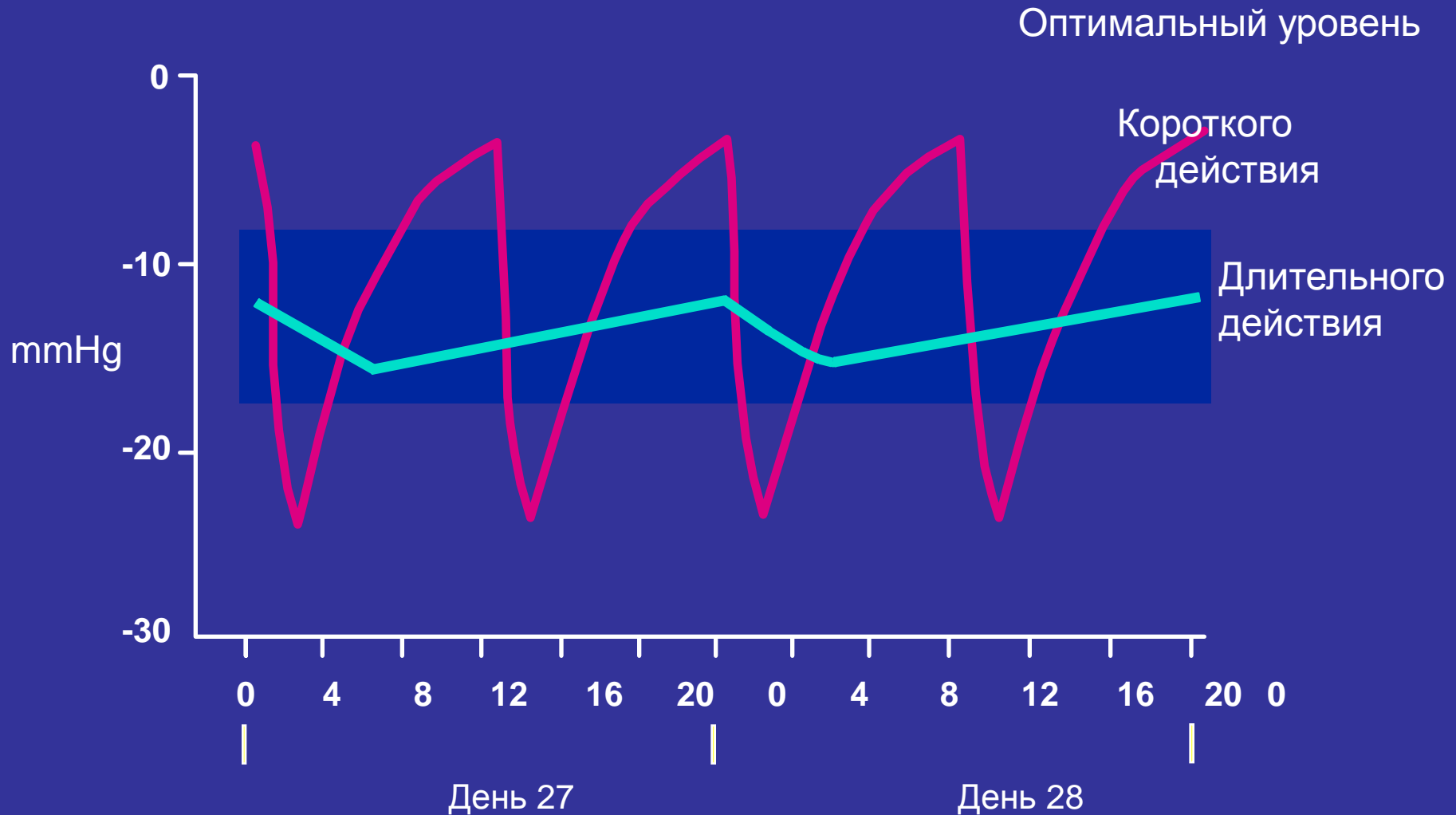
Лерканидипин показал самый высокий индекс сосудистой селективности среди всех антагонистов Са.

NB! Применение дигидроперидинов короткого действия у больных с нестабильной стенокардией и в постинфарктном периоде может вызвать увеличение общей смертности

Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised double-blind placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Br. Heart J. 1986; 56: 400 – 413.

2. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326–1331.

Влияние препаратов короткого и длительного действия на вариабельность АД



Влияние пролонгированных форм Нифедипина на частоту неблагоприятных исходов

Исследование STONE (1996)*

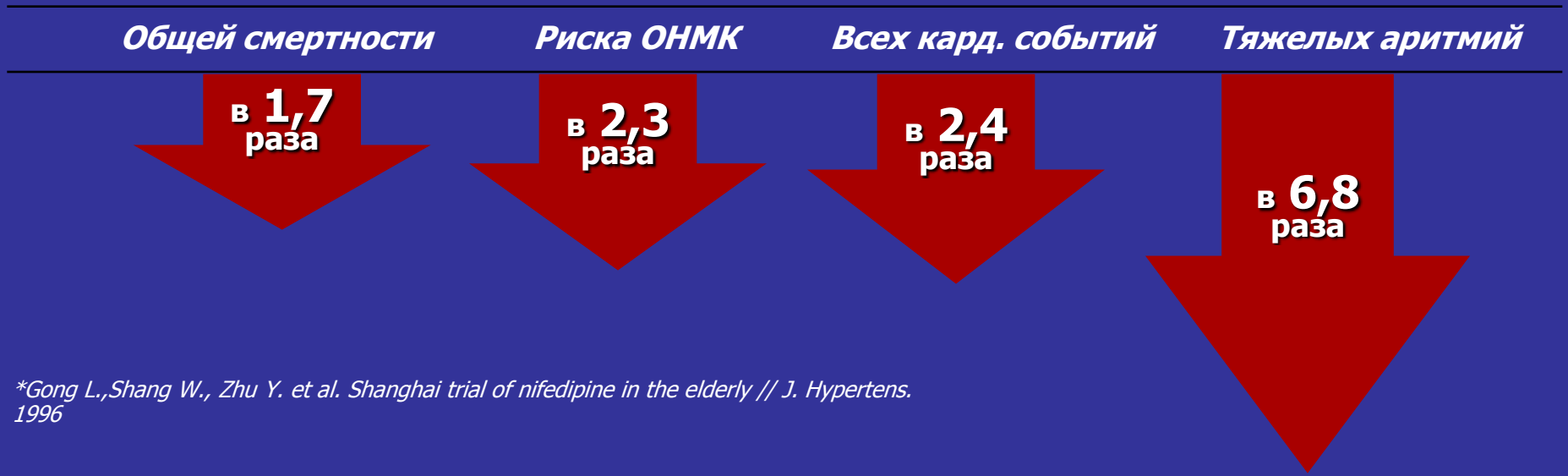
Шанхайское исследование применения нифедипина у пожилых пациентов

лечение пролонгированной формой нифедипина в сравнении с плацебо в течение 30 месяцев 1666 больных в возрасте 60-79 лет



Результаты

достоверное уменьшение при приеме пролонгированного нифедипина



**Gong L., Shang W., Zhu Y. et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly // J. Hypertens. 1996*

ВЛИЯНИЕ БКК НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

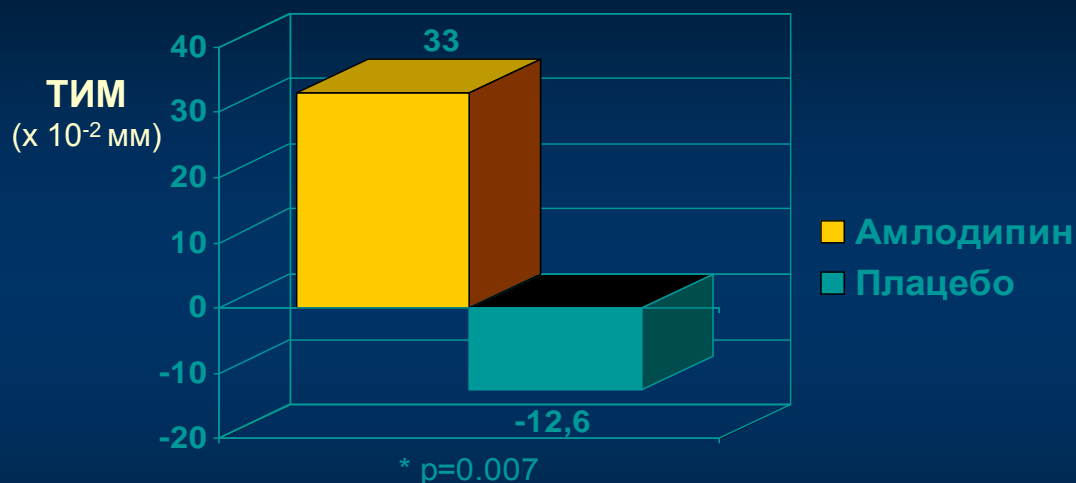
Trial	n/years	Medcines	New cases of DM
INSIGHT	6575/4	Nifedipine vs diuretic	↓ 23%
ALLHAT	24000/4	Amlodipine vs diuretic vs iACE	↓ 18%
ASCOT	19342/6	Amlodipine/iACE vs Diuretic/BB	↓ 30%
INVEST	22576/4	Verapamil/trandalopril vs BB/diuretic	↓ 15%

Антиатеросклеротические эффекты

PREVENT

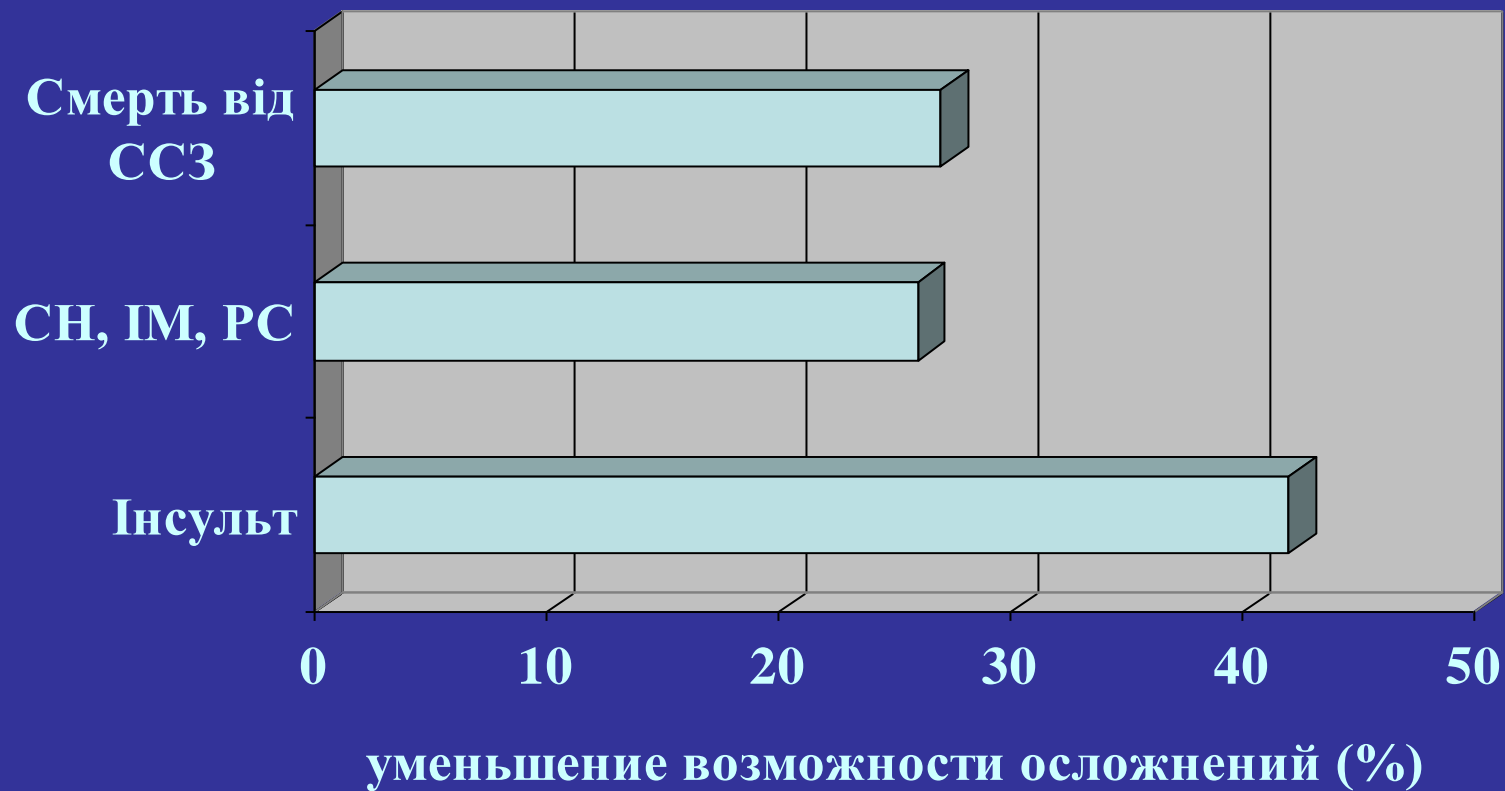
Результаты:

- Достоверное замедление увеличения ТИМ стенки артерий в группе амлодипина



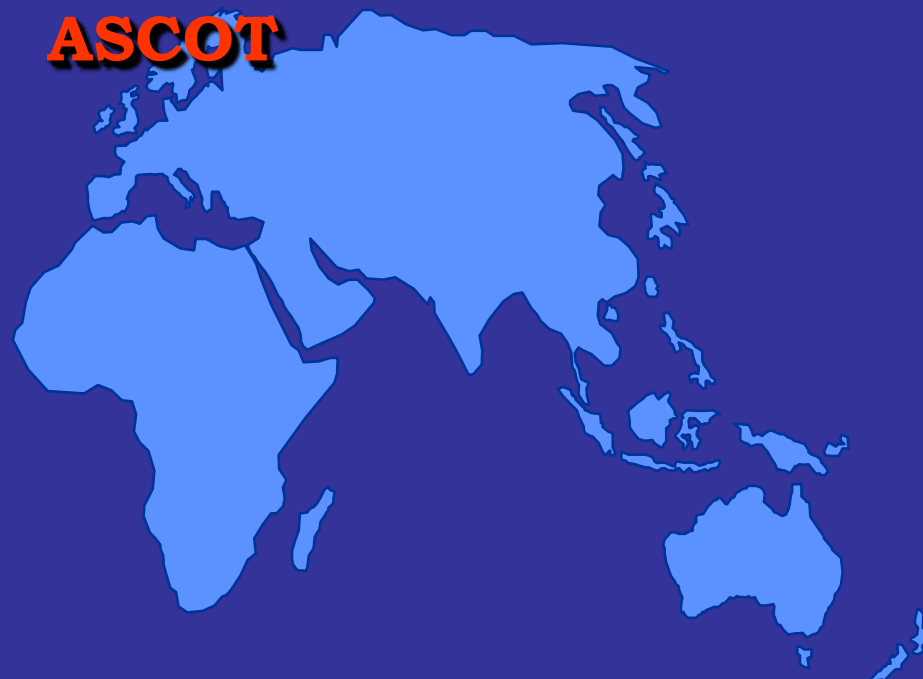
- Отчетливое ↓ частоты нестабильной стенокардии и необходимости в проведении коронарной реваскуляризации (p<0,02) в группе амлодипина

Профилактика осложнений изолированной систолической АГ на фоне БКК (Syst-Eur)

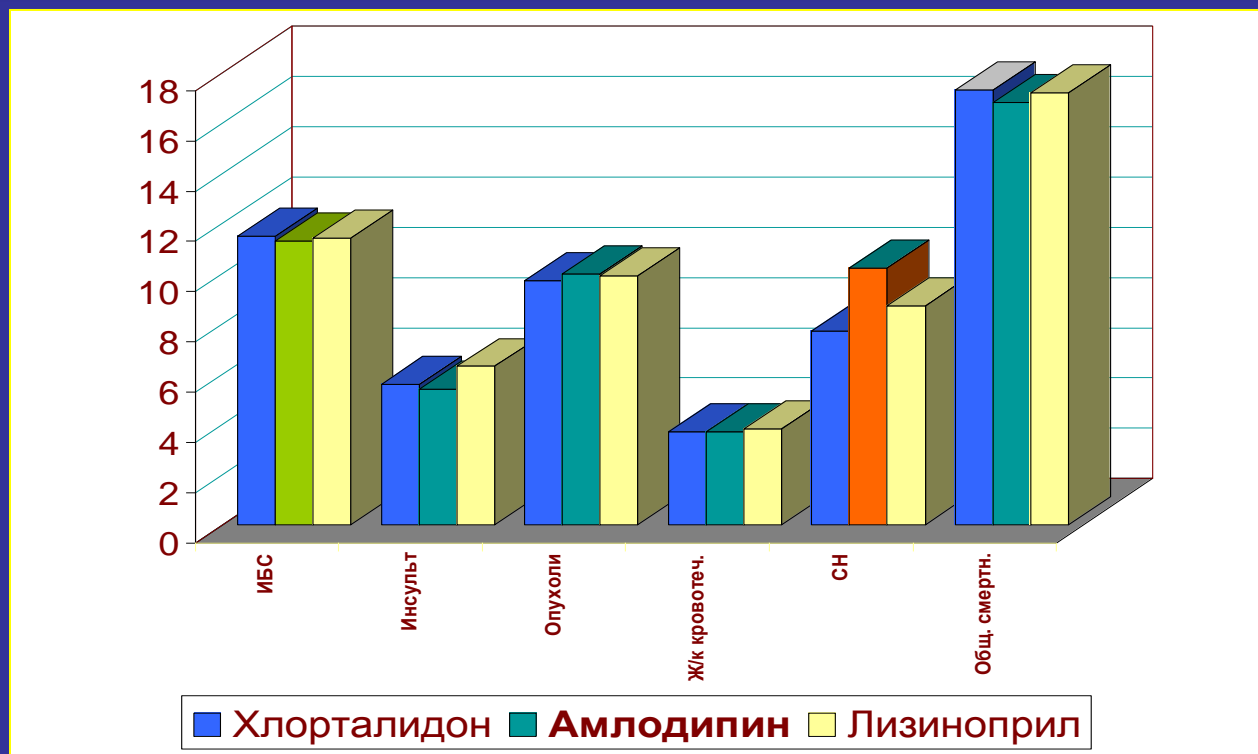


Исследование ALLHAT

двойное слепое, сравнительное
исследование в параллельных группах с
жесткими конечными точками, завершилось в
2002 году



БКК – устойчивые позиции при АГ



ALLHAT-2002 - 42000 б-х с АГ:
«...безопасность БКК (амлодипин) убедительно подтверждена. Эффективный контроль АД, ↓ с/с риска. Хорошие перспективы»



† 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

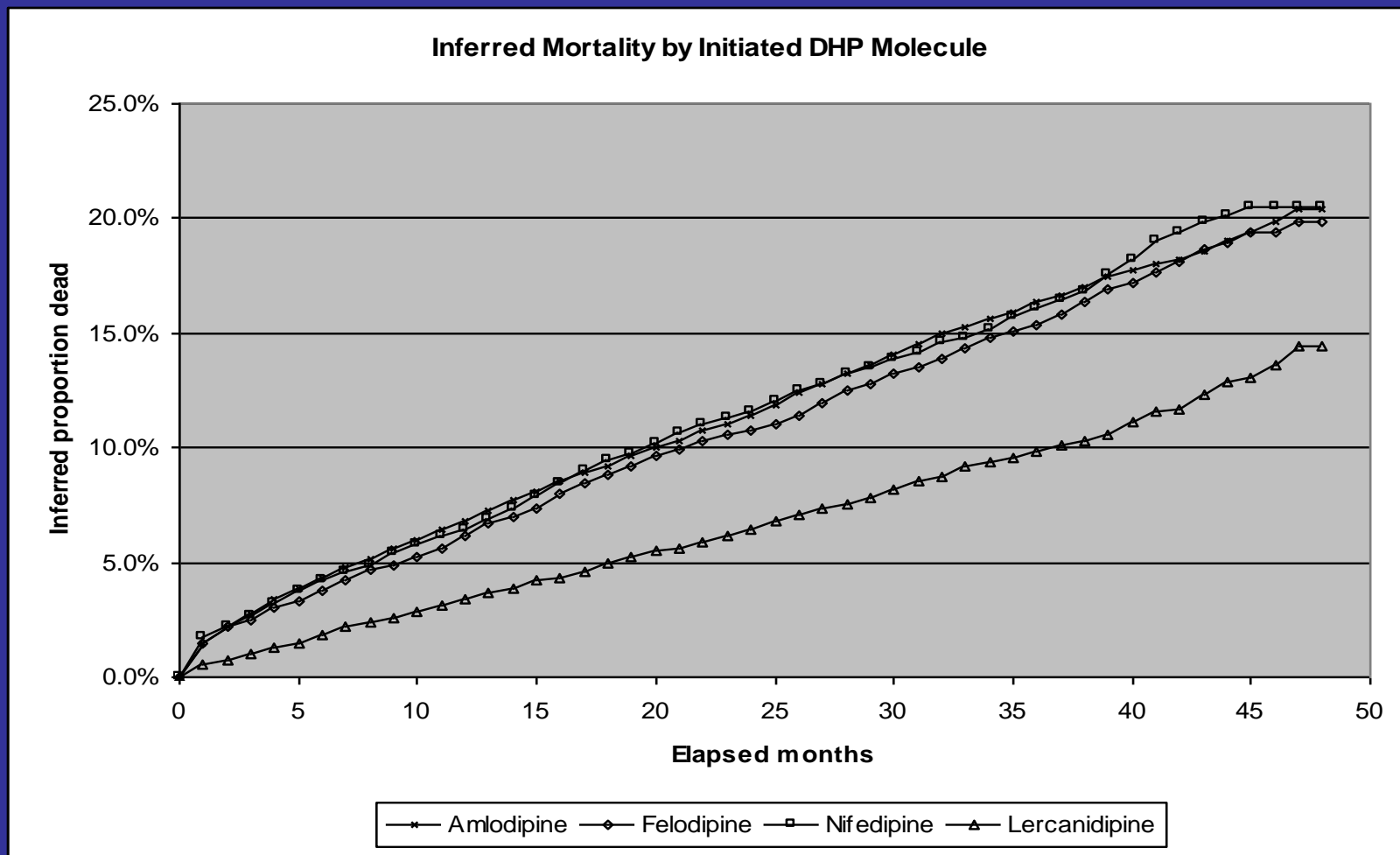
The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

4.4.3 ACE inhibitors versus calcium antagonists

Comparisons of these two drug classes as performed in the BPLTT meta-analysis are based on a total of almost 26000 patients from 6 studies.²⁹² The results show the odds ratio expressing relative benefits of the two regimens to be close to unity and non-significant for total coronary events, cardiovascular mortality, total mortality as well as coronary heart disease. Protection against stroke was, on the other hand, significantly more effective for calcium antagonists, whilst protection against heart failure was better for ACE inhibitors.

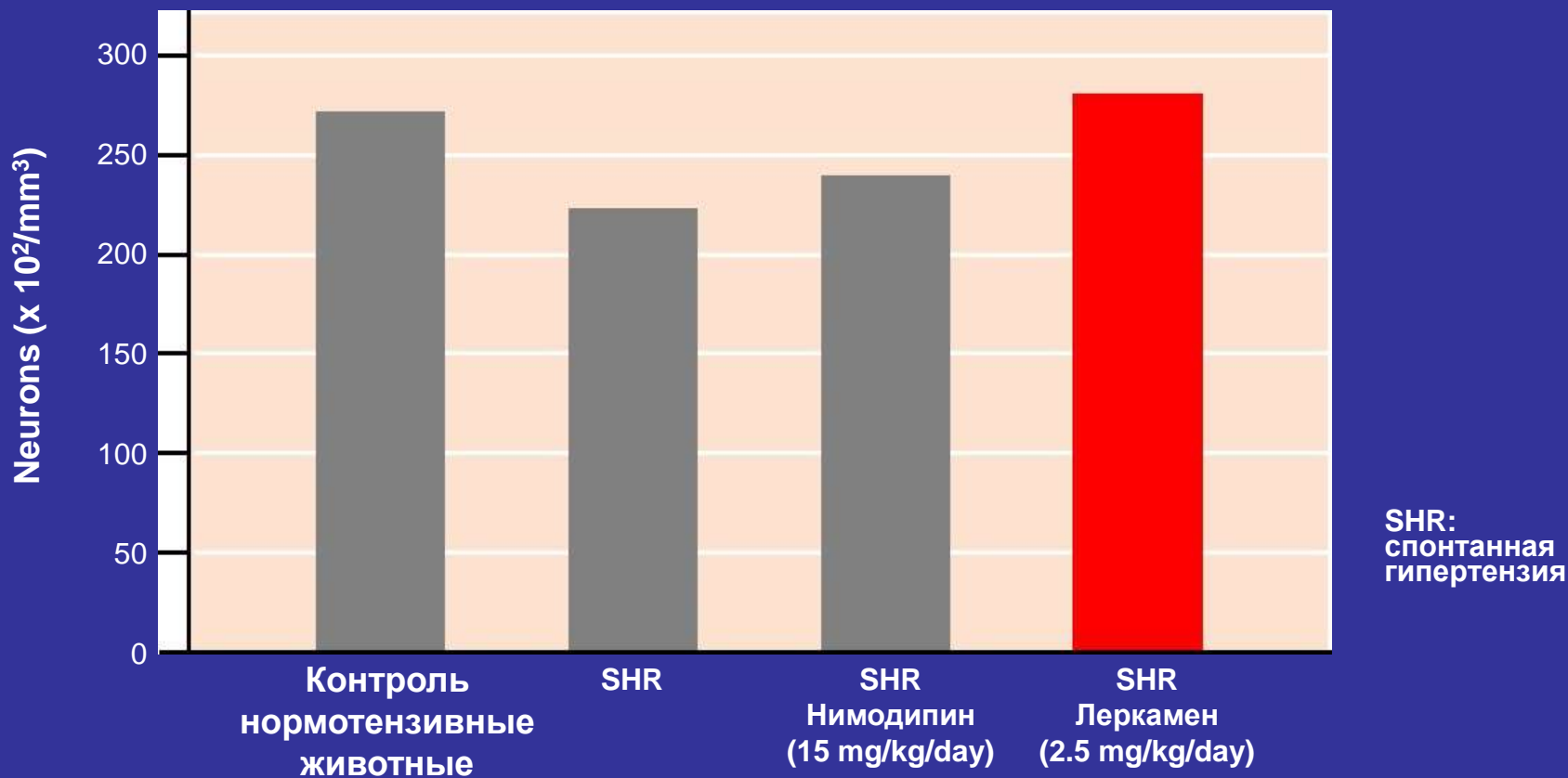
Предупреждение инсультов значительно более эффективно при использовании антагонистов Ca в сравнении с иАПФ

Показатели 4 летней смертности пациентов с АГ на фоне применения ЛЕРКАМЕНА и других дигидропиридиновых антагонистов кальция



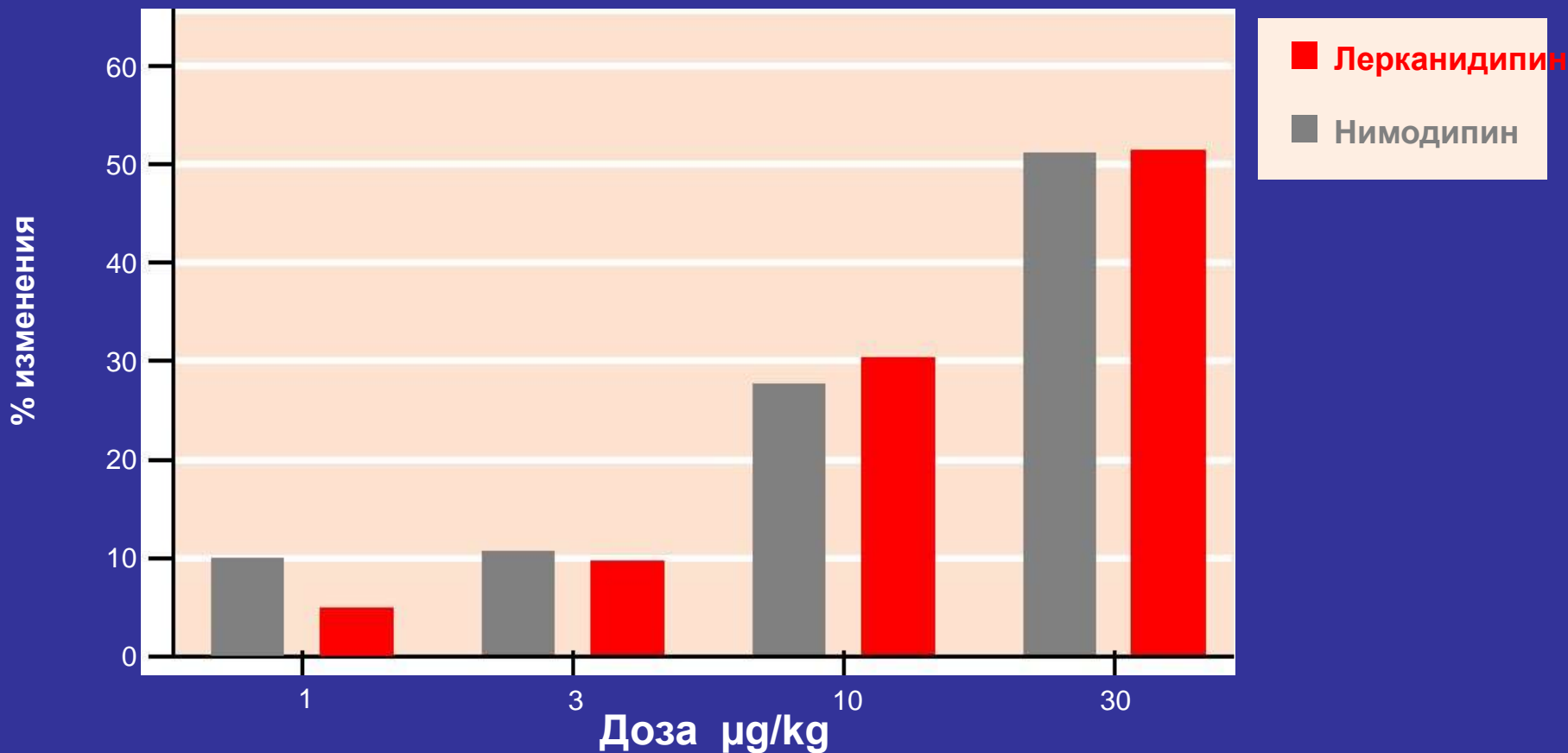
Лерканидипин: новые возможности защиты органов-мишеней

Уменьшение гибели нейронов головного мозга

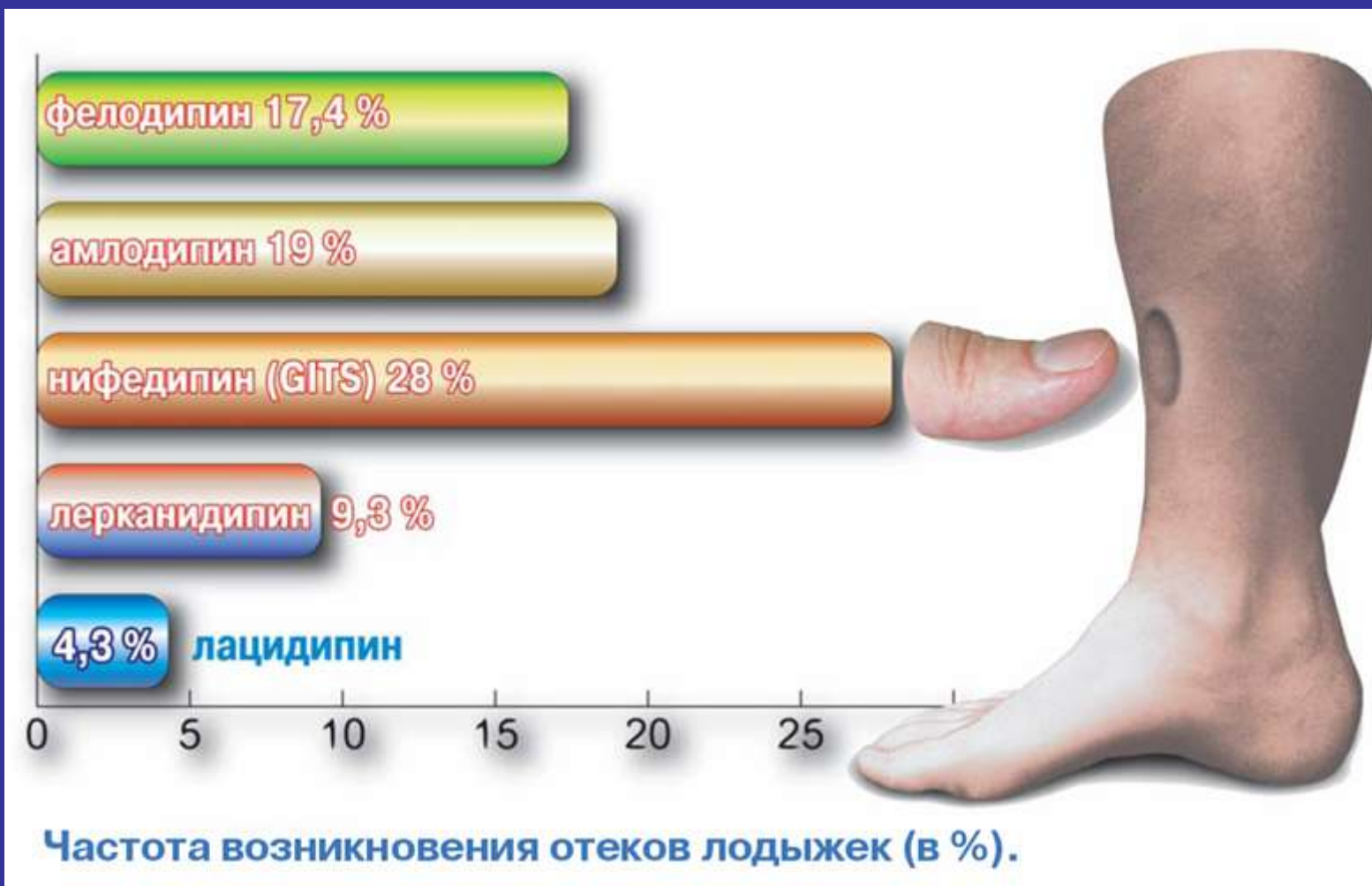


Лерканидипин: новые возможности защиты органов-мишеней

Увеличение общего каротидного кровотока



Побочные действия БКК



1. Leonetti G et al, AJH November 2002 VOL. 15, NO. 11. p 932-940.
2. Brown M, Mancia G, et al. INSIGHT study- Lancet 2000; 356: 366-72.
3. RxList, Felodipine side effects - <http://www.rxlist.com/>.

БКК – устойчивые позиции при АГ

Препарат	Плановое лечение, ↓ АД	Улучшение прогноза	Лечение ГК
Нифедипин короткого д-я	-	-	* (бер)
Нифедипин-ретард, GM	++	+	-
Нифедипин GITS	++	+(INSIGHT)	-
Фелодипин	++	+(HOT)	-
<u>Амлодипин</u>	+++	++(ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH)	-
Лацидипин	++	?	-
Лерканидипин	++	?	-
Верапамил	+	+	-
Верапамил-ретард	++	+(CONVINCE)	-
Дилтиазем	+	+	-
Дилтиазем-ретард	++	+(NORDIL)	-

БКК

Влияние на сократимость миокарда

У больных с исходно сниженной сист.функцией ЛЖ

Отчетливо
снижают

- Верапамил
- Дилтиазем

Умеренно
снижают

- Различные
формы
нифедипина

Не влияют

- Амлодипин
- Фелодипин
- Лацидипин-?
- Лерканидипин-?

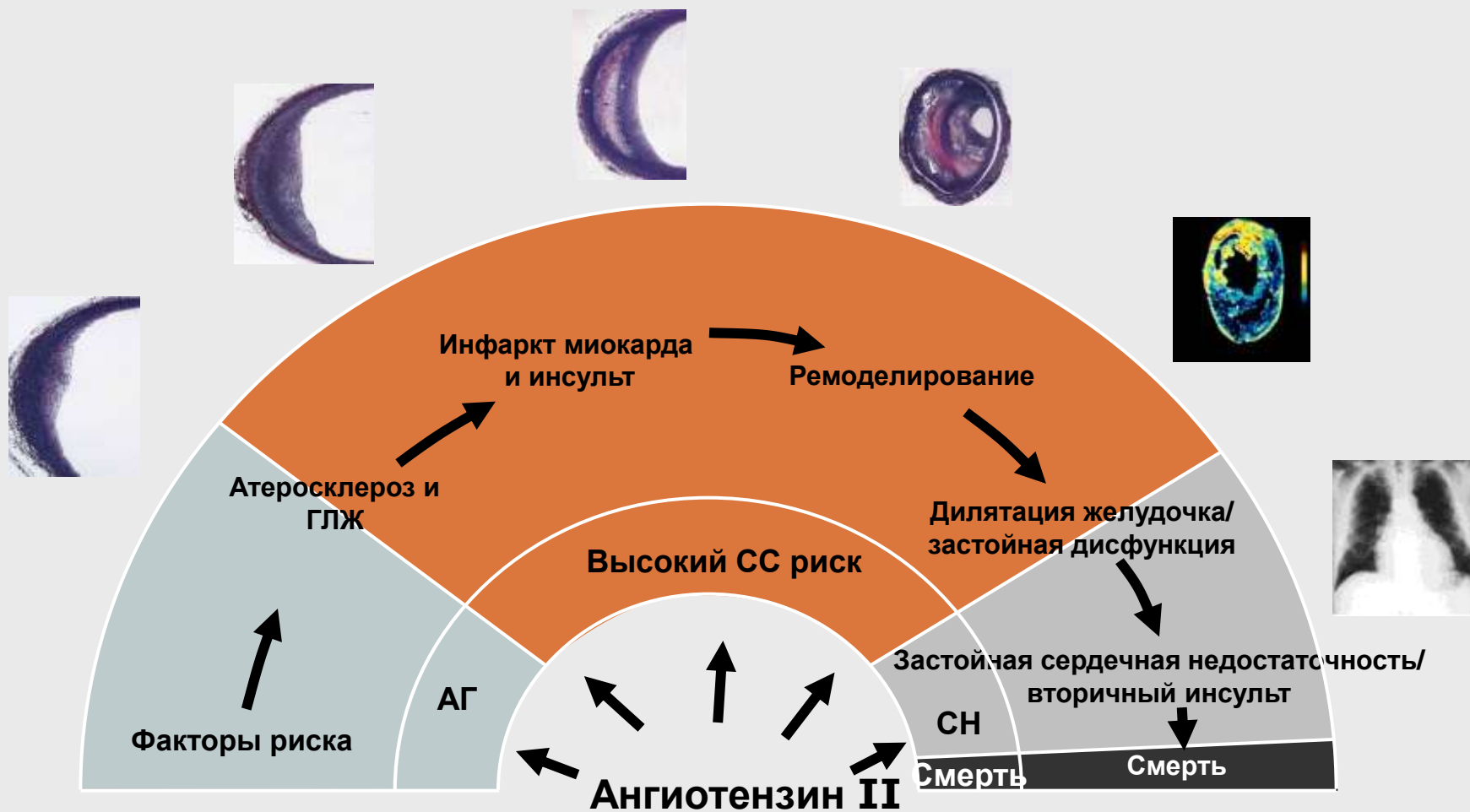
Возможно
применение при СН

Особенности АГ, которые требуют назначения БКК

- средний и пожилой возраст
- изолированная систолическая гипертензия
- СД
- дислипидемия
- стабильная стенокардия
- СВТ тахикардия и экстрасистолия (верапамил, дилтиазем)
- периферические заболевания сосудов
- стеноз сонных артерий
- беременность

**КОНСЕНСУС ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО
ПРИМЕНЕНИЮ
ИНГИБИТОРОВ АПФ**

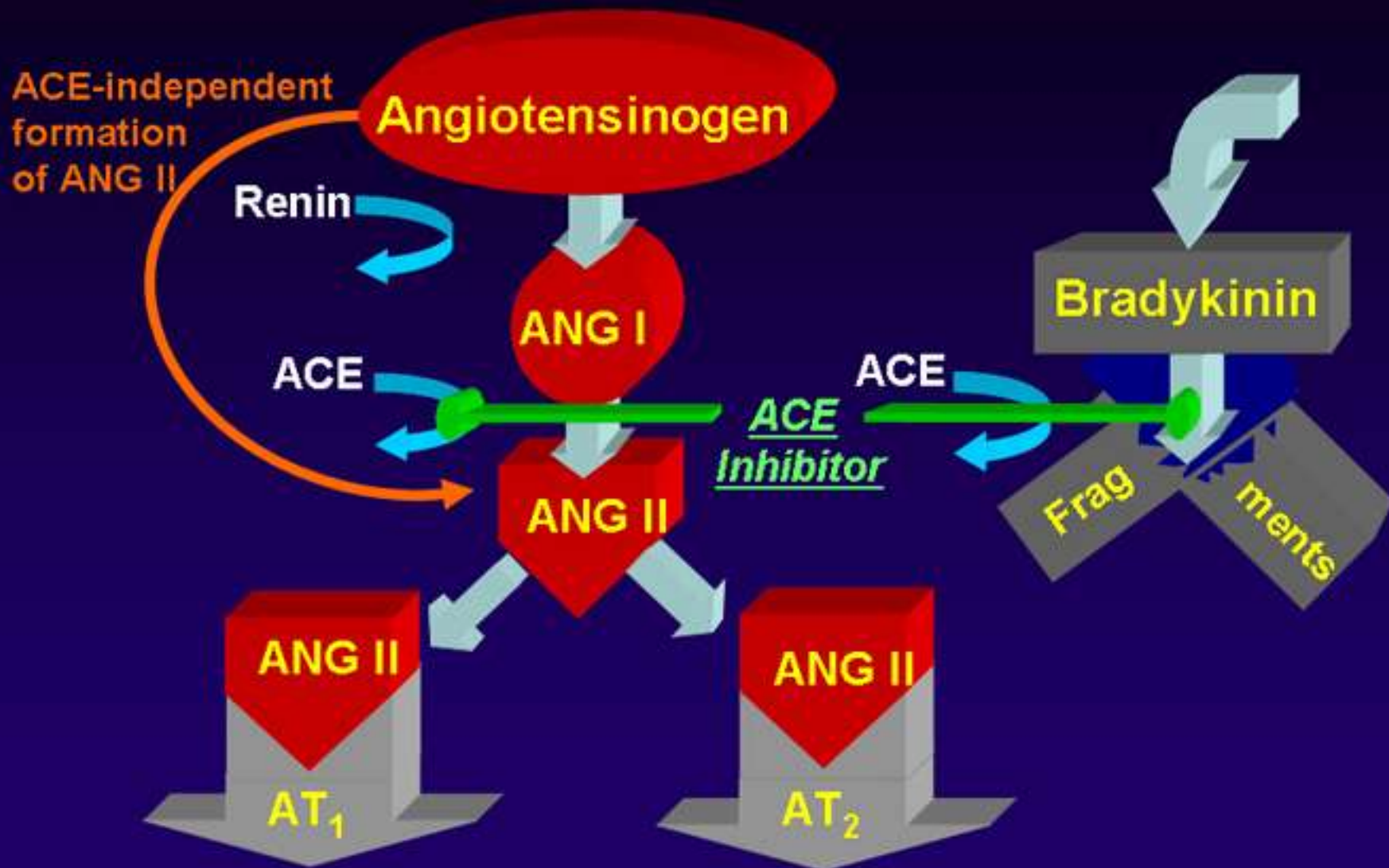
Ангиотензин II – центральное звено прогрессирования сердечно - сосудистых заболеваний



Images reproduced with kind permission of Professor Böhm

Adapted from Dzau VJ, et al. Circulation 2006;114:2850–2870; Figure adapted from Dzau V, Braunwald E. Am Heart J 1991;121:1244–1263; Yusuf S, et al. Lancet 2004;364:937–952

The renin angiotensin system



Циркулирующий и тканевой АПФ

10% циркулирующий АПФ

90% тканевой АПФ



- Циркулирующий АПФ

- плазма крови

- Тканевой АПФ

- Эндотелий сосудов

- ЦНС

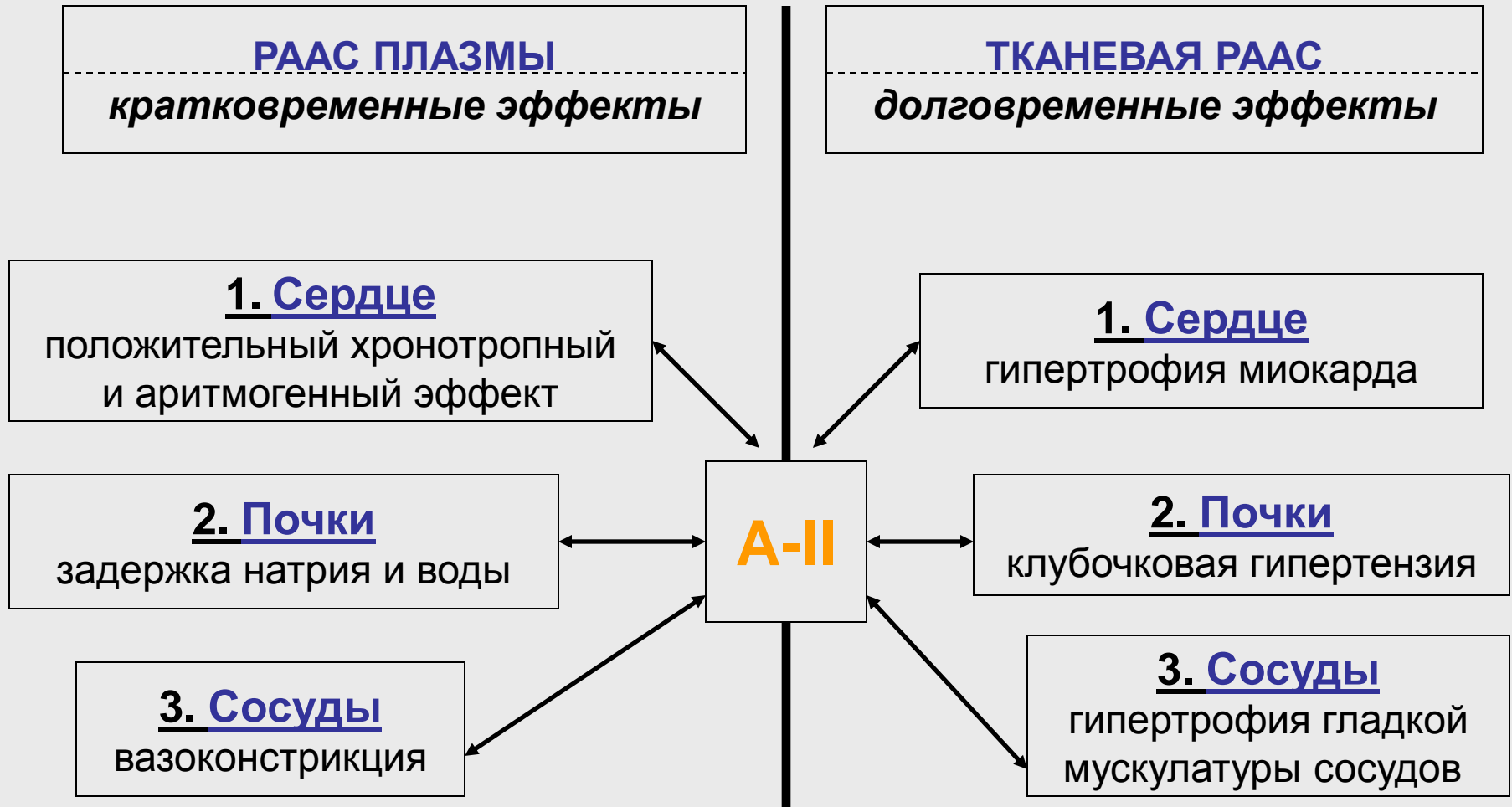
- Надпочечники

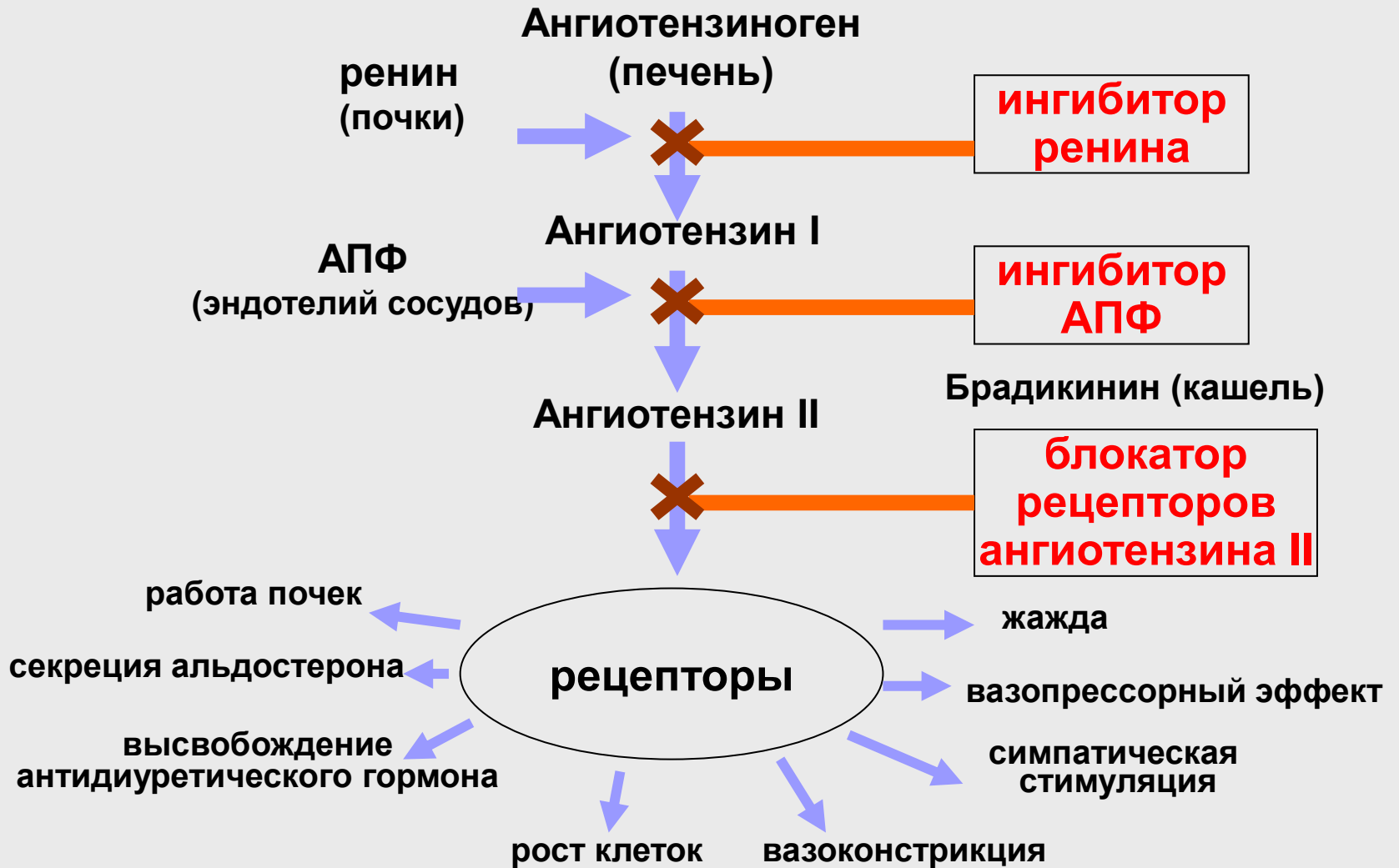
- Почки

- Репродуктивные органы

- Легкие

Роль циркулирующей и тканевой РААС





КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ

```
graph TD; A[КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ] --> B[Содержащие SH-группу]; A --> C[Фосфорсодержащие]; A --> D[Карбоксиалкилдипептиды]; B --> B1[Каптоприл]; B --> B2[Зофеноприл]; C --> C1[Фозиноприл]; D --> D1[Эналаприл]; D --> D2[Периндоприл]; D --> D3[Рамиприл]; D --> D4[Лизиноприл]; D --> D5[Квинаприл]; D --> D6[Моэксиприл];
```

Содержащие SH-группу

Каптоприл

Зофеноприл

Фосфорсодержащие

Фозиноприл

Карбоксиалкилдипептиды

Эналаприл

Периндоприл

Рамиприл

Лизиноприл

Квинаприл

Моэксиприл

Основные фармакологические свойства ИАПФ и распределение их по классам

Препарат	Активное вещество	Период полувыведения, ч
Класс I: лекарства	Каптоприл	4 - 6
Класс II: пролекарства		
Беназеприл	Беназеприлат	21 - 22
Цилазеприл	Цилазеприлат	8 - 24
Моэксиприл	Моэксиприлат	10
Эналаприл	Эналаприлат	11
Фосиноприл	Фосиноприлат	12
Периндоприл	Периндоприлат	27 - 60
Квинаприл	Квинаприлат	1,8
Рамиприл	Рамиприлат	34 - 113
Трандолаприл	Трандолаприлат	16 - 24
Класс III: водорастворим.		
Лизиноприл	Лизиноприлат	7 или более

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Препарат	Путь выведения, %		Обычная доза	Доза при ХПН (клин. креат. 10-40 мл/мин)
	почки	внепочечно		
Ингибиторы АПФ с почечным выведением				
каптоприл	95%	5%	25-100 мг x 3 раза/сут	6,25-12,5 мг x 3 раза/сут
эналаприл	88%	12%	2,5-20 мг x 2 раза/сут	2,5-10 мг x 2 раза/сут
рамиприл	85%	15%	2,5-10 мг x 1 раз/сут	1,25-5 мг x 1 раз/сут
периндоприл	75%	25%	4-8 мг x 1 раз/сут	2 мг x 1 раз/сут
квинаприл	75%	25%	10-40 мг x 1 раз/сут	2,5-5 мг x 1 раз/сут
лизиноприл	70%	30%	2,5-10 мг x 1 раз/сут	2,5 мг x 1 раз/сут
Ингибиторы АПФ с частичным почечным выведением				
спираприл	50%	50%	3-6 мг x 1 раз/сут	Желательно снижение дозы до 3 мг/сут
фозиноприл	50%	50%	10-40 мг x 1 раз/сут	Желательно снижение дозы до 10 мг/сут
Ингибиторы АПФ с внепочечным выведением				
Моэкс®	15%	85%	7,5-15 мг x 1 раз/сут	7,5-15 мг x 1 раз/сут

Место ИАПФ более подробно

АГ

- Базисный класс анти-АГ пр-тов
- Степень ↓ АД сравнима с др. базисными классами
- Разные иАПФ
- Титрование дозы не требуется
- ↓ риск развития сахарного диабета *de novo*
- ↓ риск развития ИМ
- ↓ риск развития ХСН

Утвержденные FDA показания для иАПФ

	<u>АГ</u>	<u>СН(после ИМ)</u>	<u>Дисфункция ЛЖ</u>	<u>Предупреждение ОИМ, ОНМК, ССС</u>
•	ВСЕ иАПФ	Captopril	Captopril	Ramipril (2000)
•		Enalapril	Enalapril	Perindopril(2005)
•		Fosinopril	Lisinopril	
•		Lisinopril	Ramipril	
•		Quinapril		
•		Ramipril		

Am J Health Syst Pharm 2000; Suppl 1: S27.

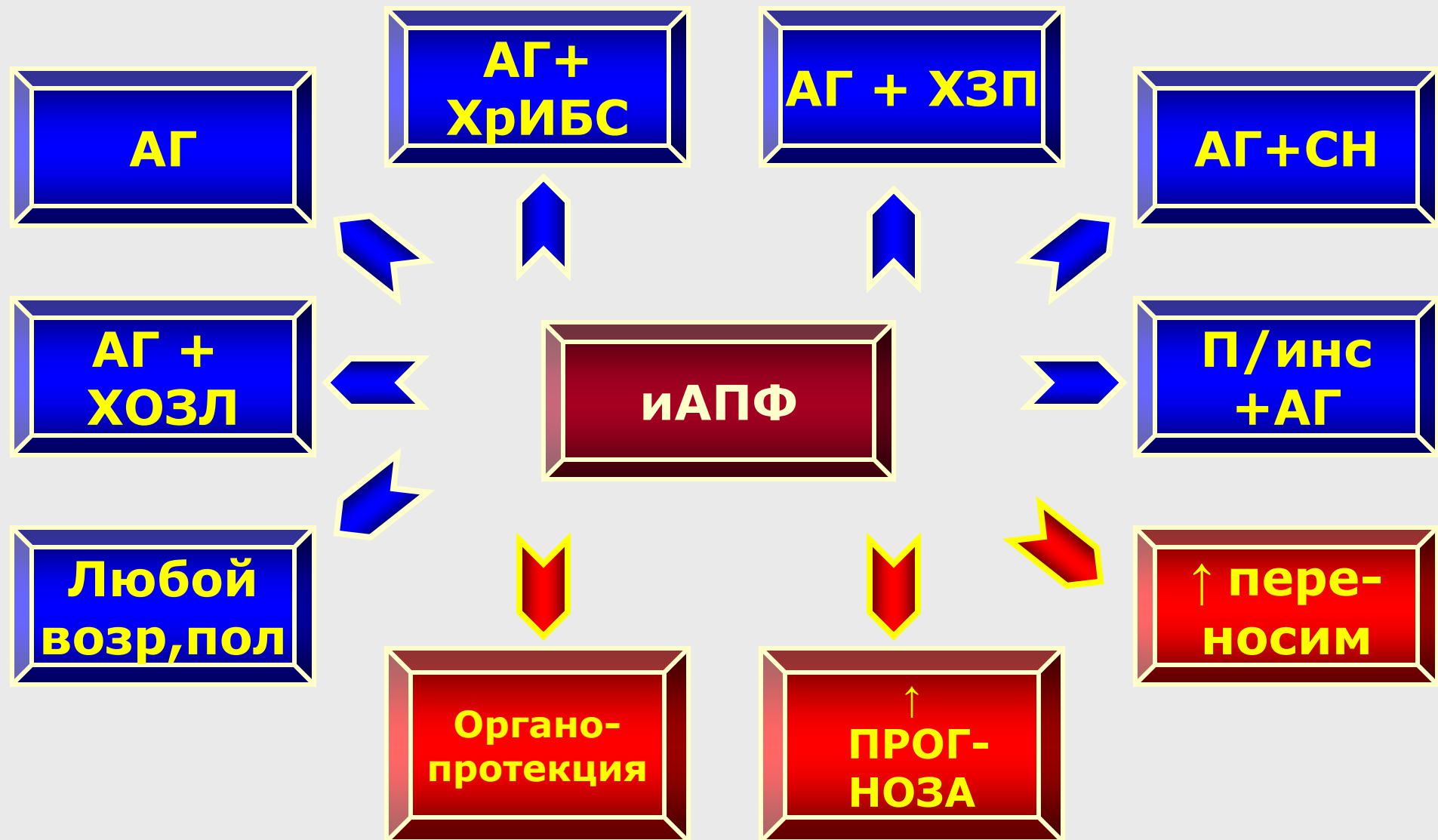
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИАПФ

- Почечная недостаточность (креатинин $< 2,5$ мг/д, 221 ммоль/л)
- Гиперкалиемия ($K > 5,0$ ммоль/л)
- Гипотония (САД < 90 мм рт ст)
- Взаимодействие лекарств (K-сберегающие диуретики, спиронолактон, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, НПВС, K-содержащие препараты)
- Ангионевротический отек, беременность, двухсторонний стеноз почечных артерий

Начинать лечение больных с СН с низкой дозы.

Двойная доза - через 2 недели.

Доводить до целевой дозы или наивысшей допустимой.



САРТАНЫ:

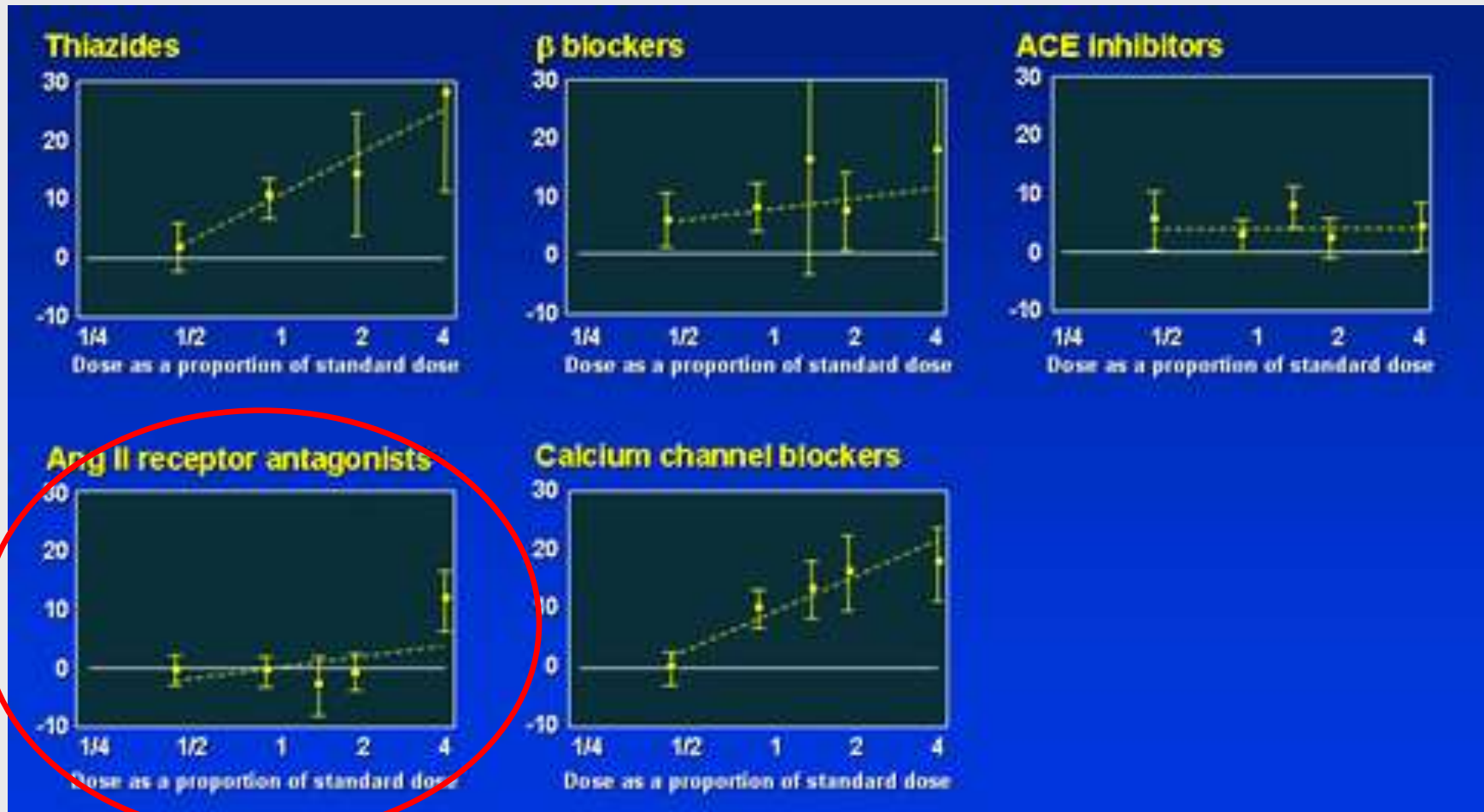
ПРИОРИТЕТЫ ЭФФЕКТА –
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ИЛИ
ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫЙ?

Почему необходимы новые классы антигипертензивных средств?

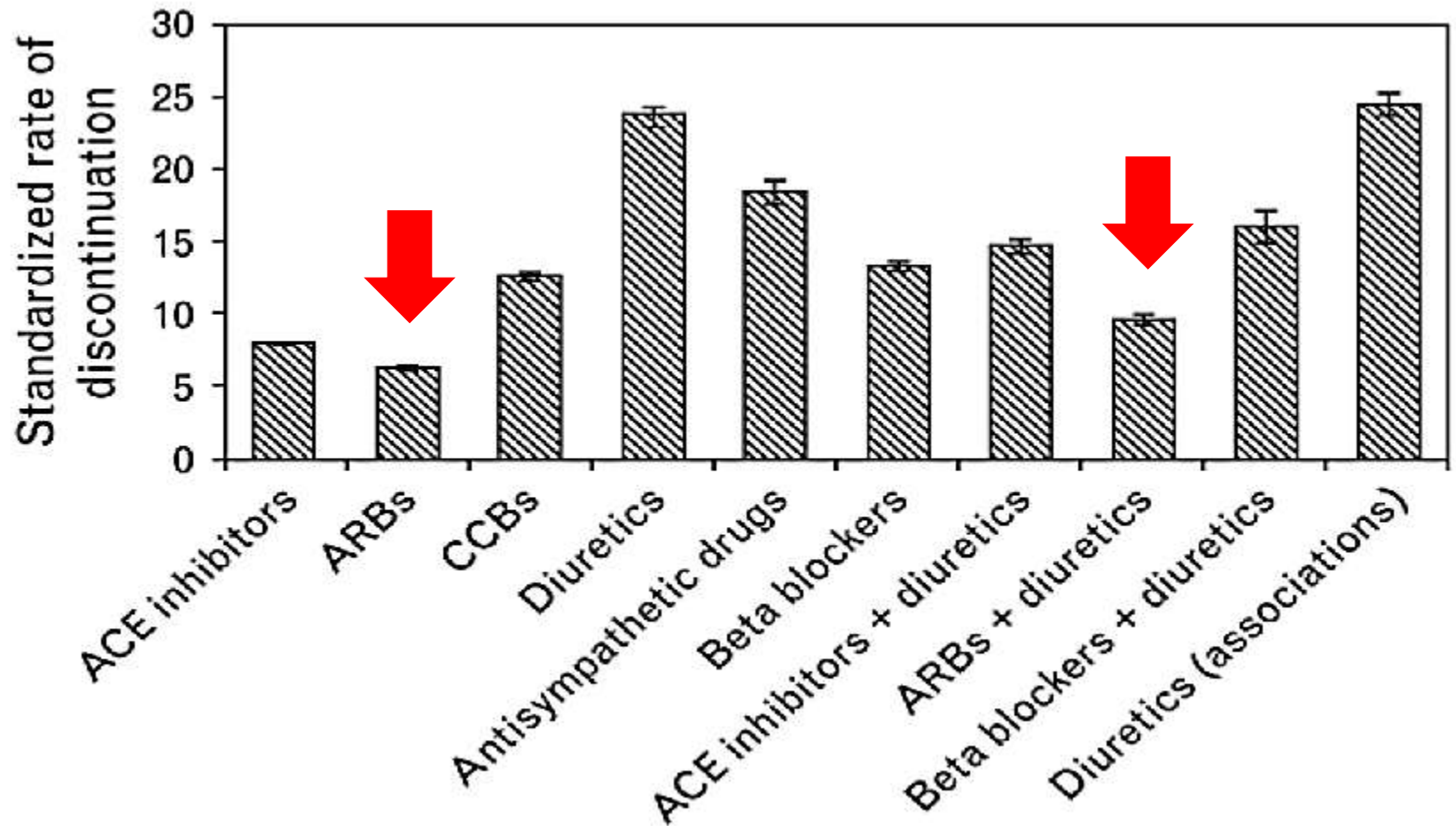
- Недостаточный контроль за АД
- Плохая приверженность лечению
- Недостаточно высокие органопротективные качества современной антигипертензивной терапии

Даже у леченных больных с АГ значительно чаще сердечно-сосудистые осложнения и короче продолжительность жизни

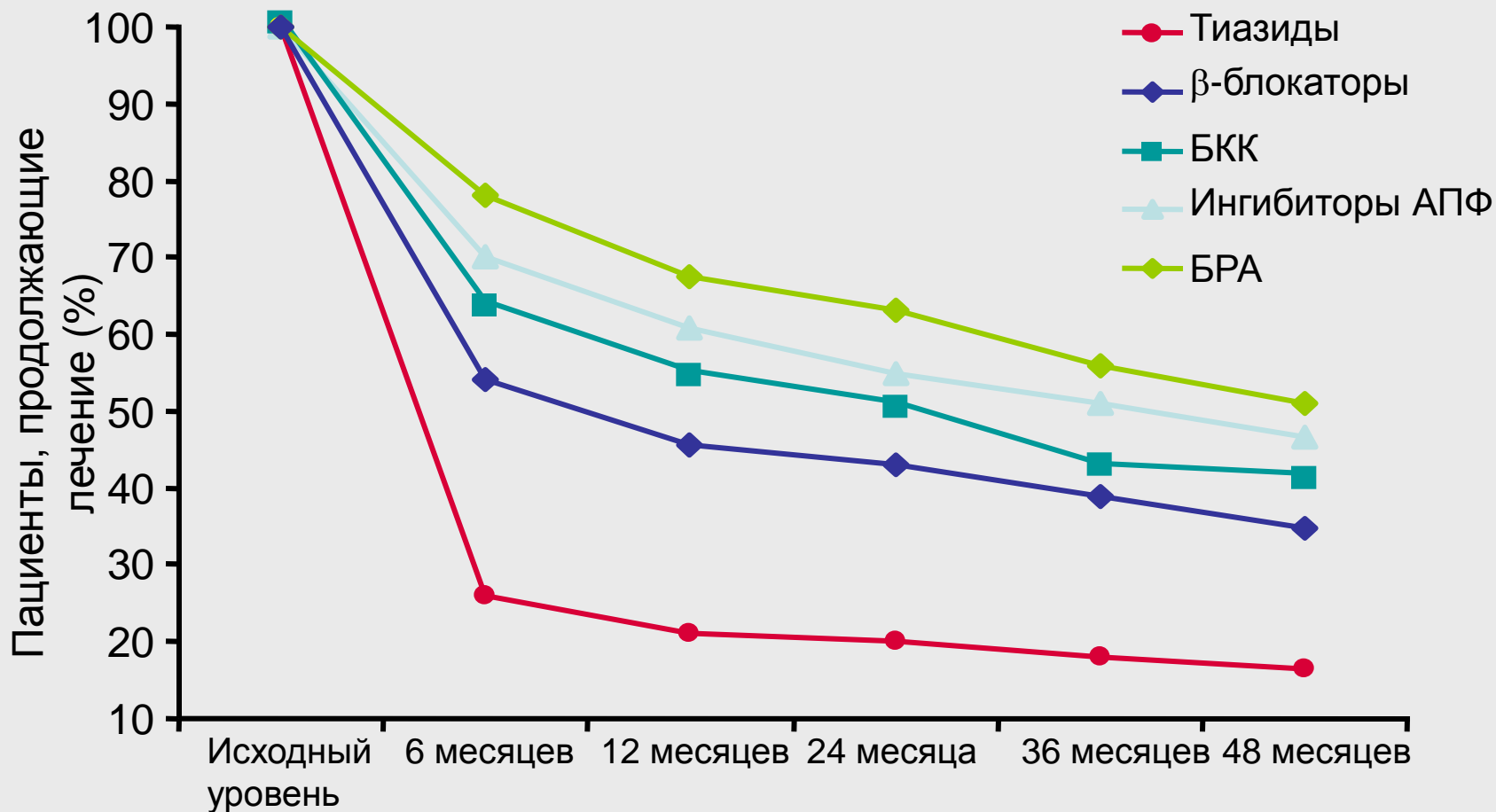
Процент больных, у которых выявлены побочные эффекты при титровании дозы



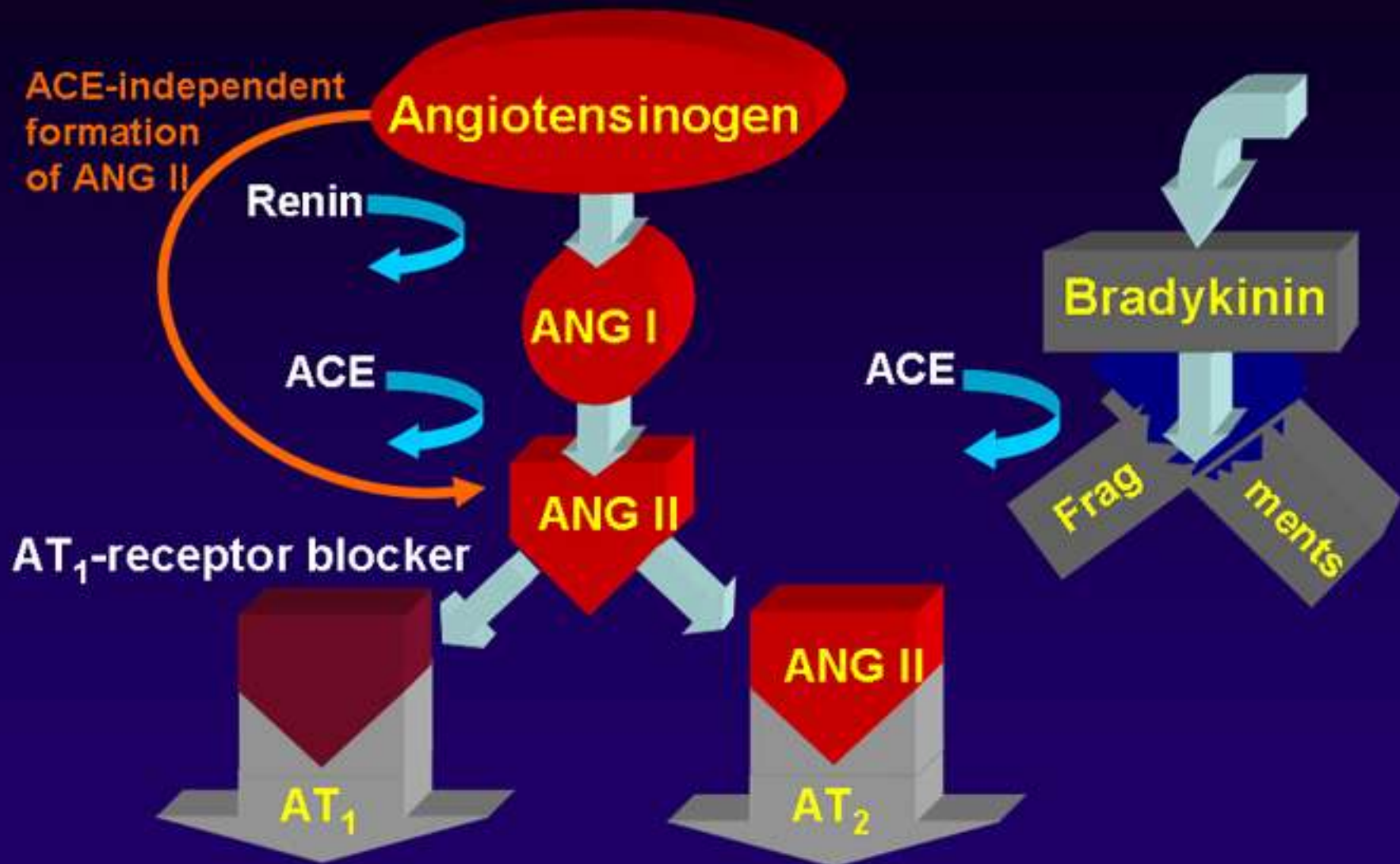
Стандартизованная частота прекращения приема антигипертензивных препаратов



Продолжительность лечения АГ препаратами



The renin angiotensin system



Эффекты, опосредуемые AT₁ и AT₂ рецепторами

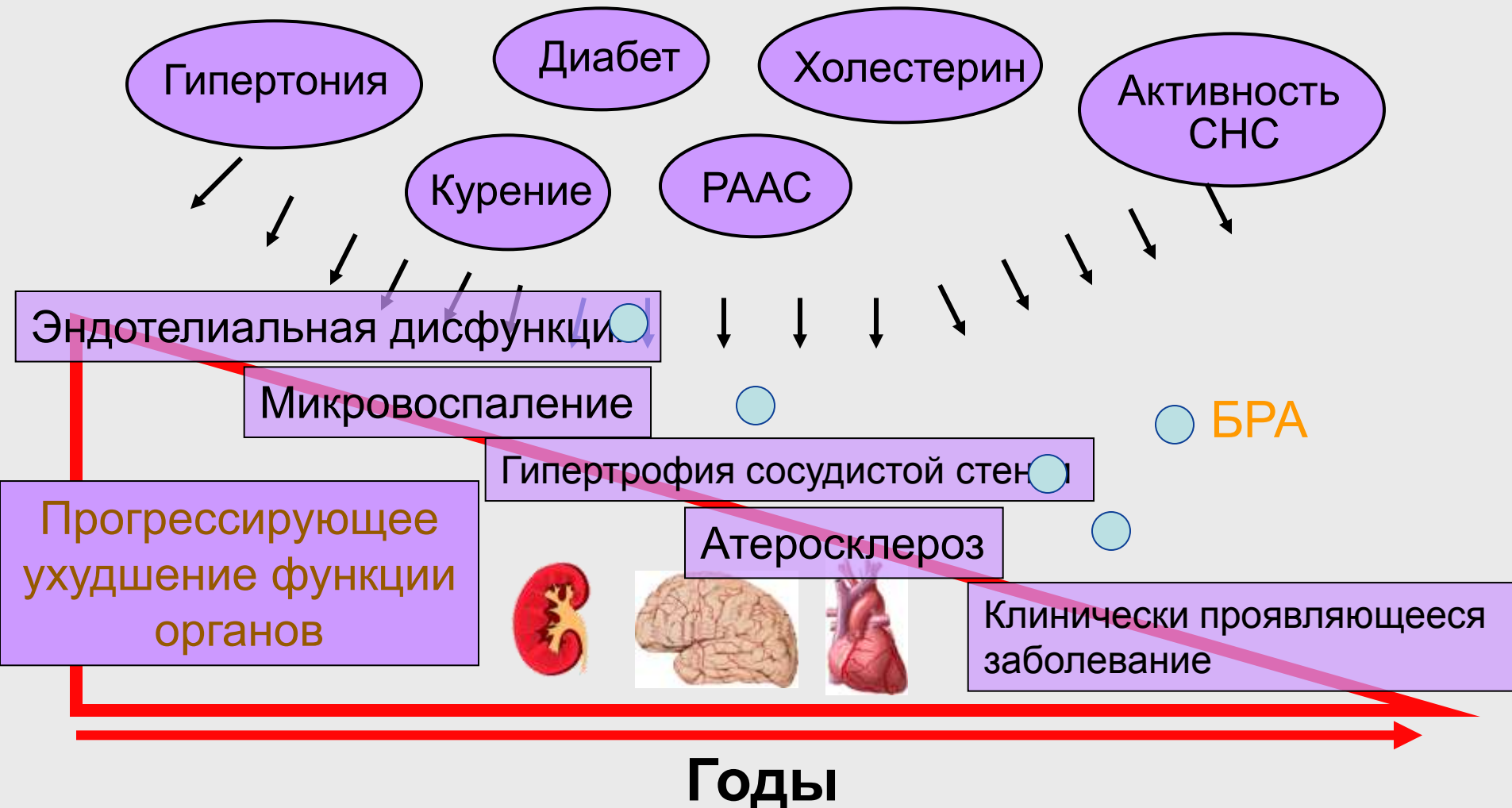
AT₁

- Вазоконстрикция
- Выброс альдостерона
- Окислительный стресс
- Выброс вазопрессина
- Активация СНС
- Задержка Na⁺ и H₂O
- Рост и пролиферация клеток

AT₂

- Вазодилатация
- Торможение пролиферации
- Апоптоз
- Выброс NO
- Натрийурез

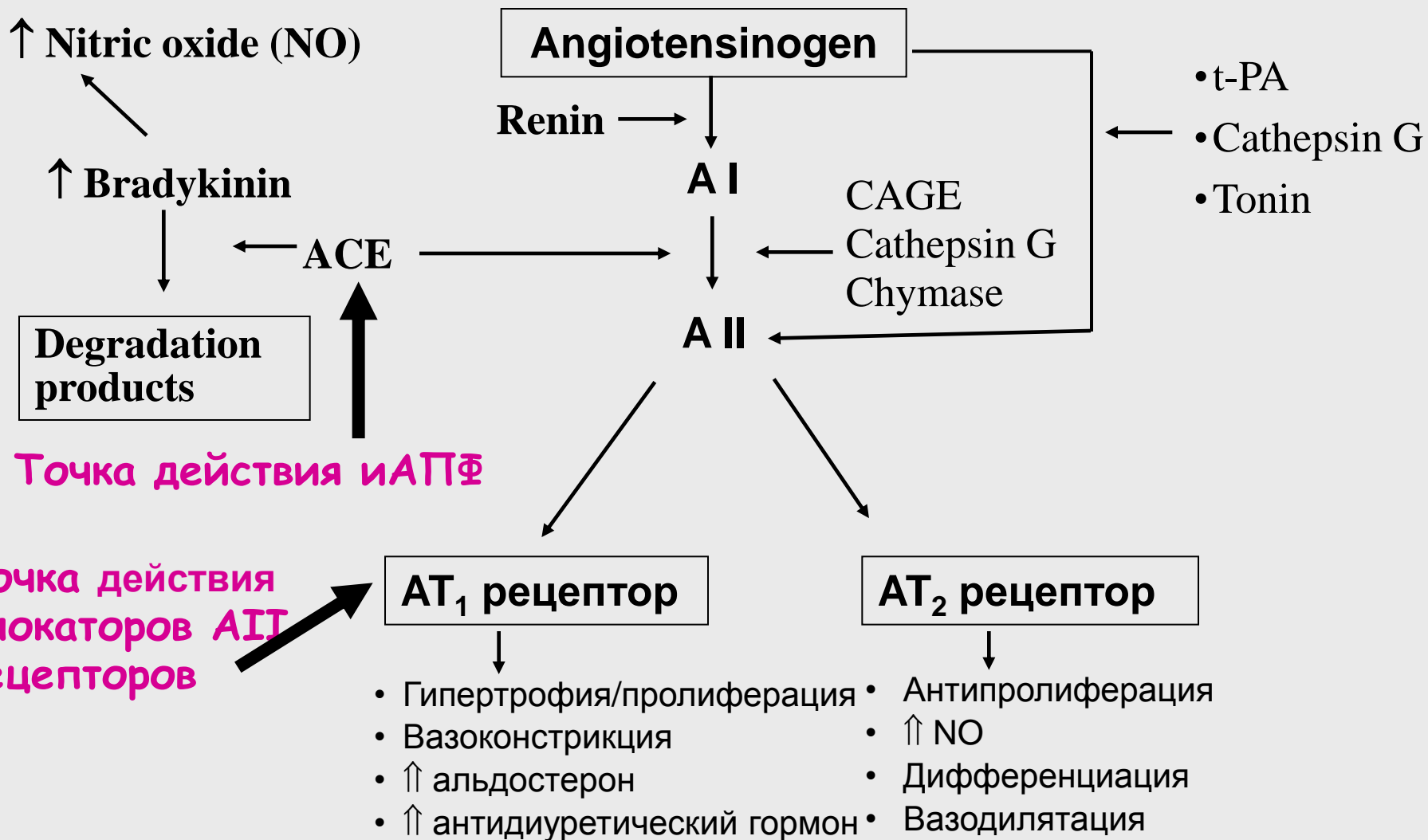
Патогенез ССЗ: роль БРА



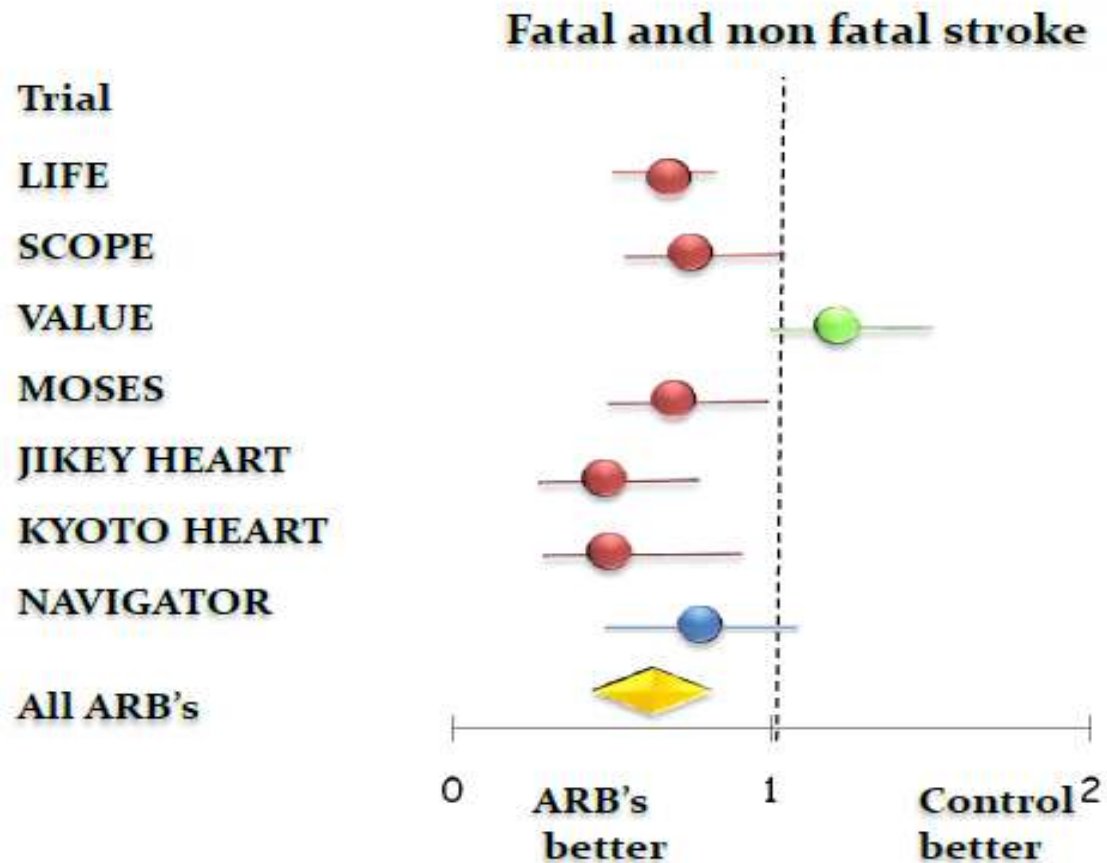
Классификация антагонистов АТ II

Препарат	Биодоступность, %	Влияние приема пищи на концентрацию в плазме крови	Период полувыведения, ч	Метаболизм, пути выведения, % печень/почки	Доза, мг
Лозартан	33	-	2/6-9	58/35	50-100
Валсартан	23	+	7-9	83/13	80-320
Ирбесартан	68	-	11-15	80/20	150-300
Кандесартан	42	-	9-12	70/30	2-8
Телмисартан	40-50	-	16-24	99/1	40-80
Эпросартан	13	-	5-9	90/7	600

Механизмы действия БРА и ИАПФ - разные



Comparison between ARB's and control treatment on fatal and non-fatal stroke



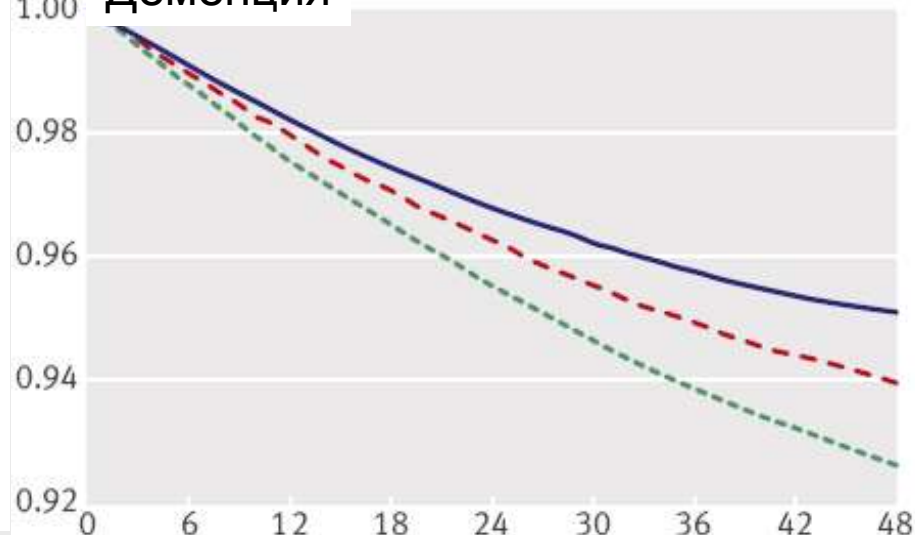
РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДЕМЕНЦИИ ПРЕДУПРЕЖДАЕТСЯ НАЗНАЧЕНИЕМ БАР

Болезнь Альцгеймера



↓19% vs лизиноприл
↓16% vs препараты сравнения

Деменция



↓19% vs лизиноприл
↓24% vs препараты сравнения

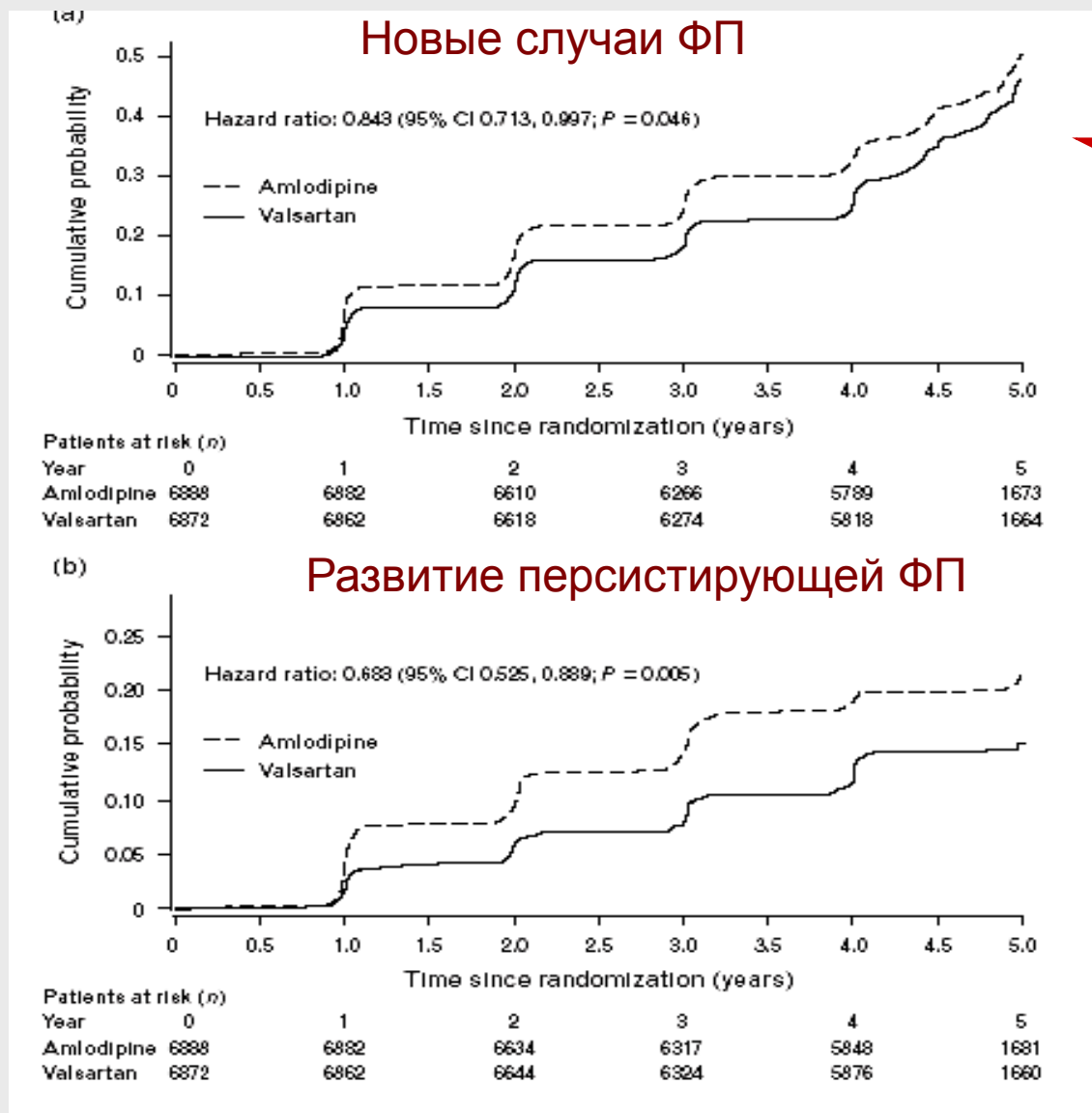
Профилактика инсульта:

Церебропротекторное действие доказано для:

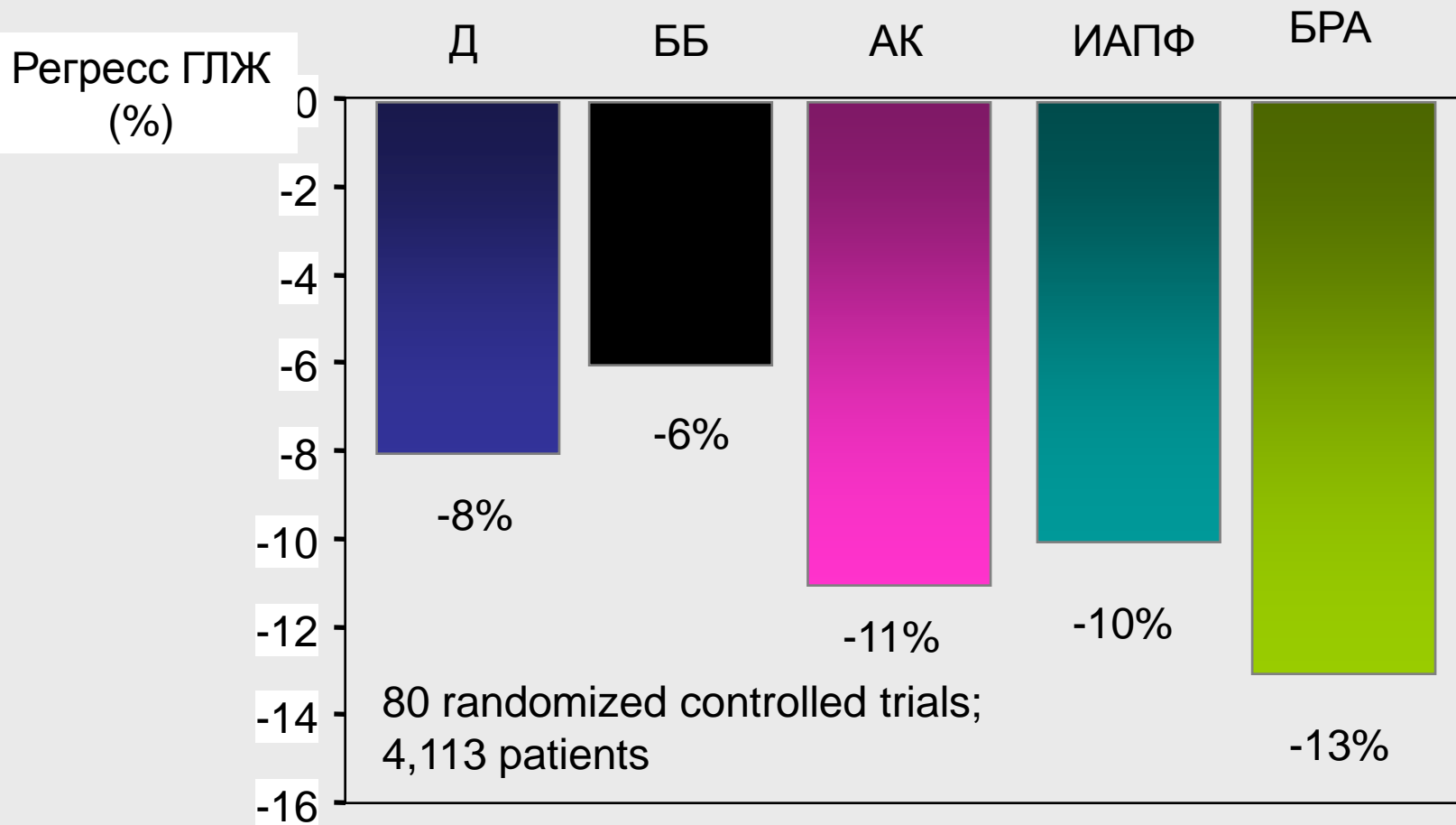
- лозартана,
- валсартана
- эпросартана
- кандесартана

Телмисартан и ирбесартан, по-видимому, не обладают специфическими церебропротекторными свойствами

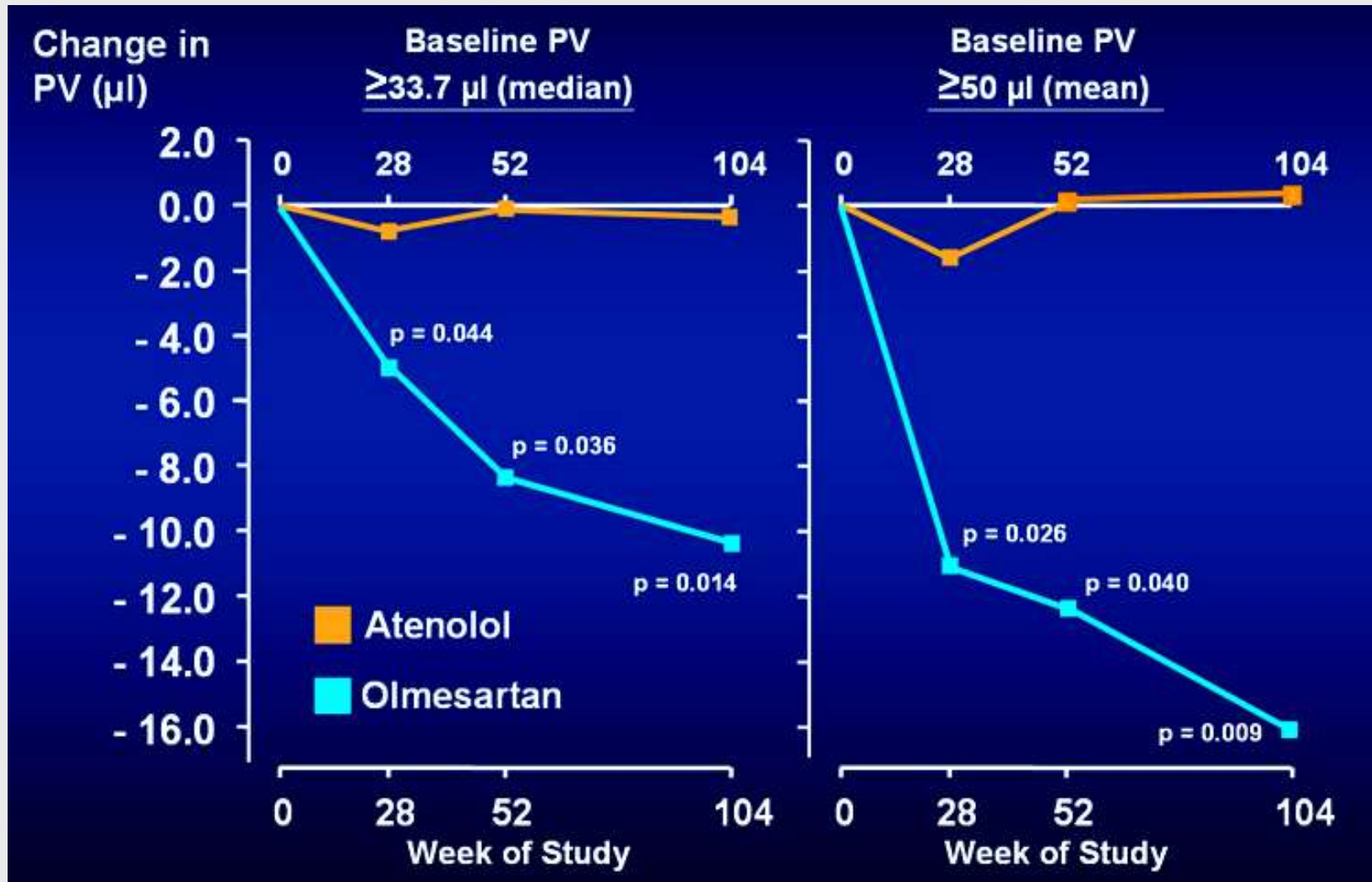
БРА и риск фибрилляции предсердий (The VALUE Study)



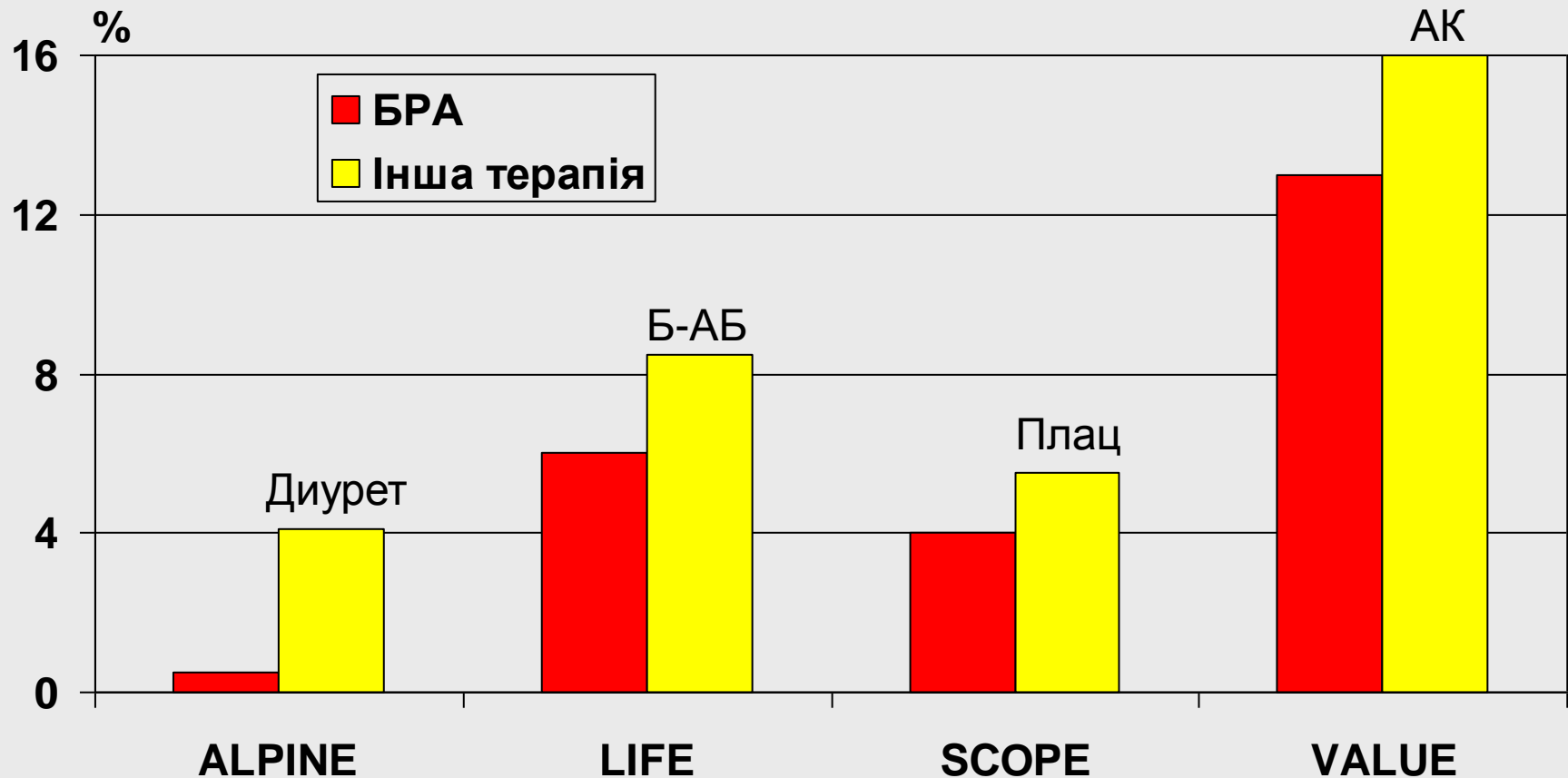
БРА обеспечивают наибольший регресс ГЛЖ



БРА замедляют рост атеросклероза (The MORE Study)

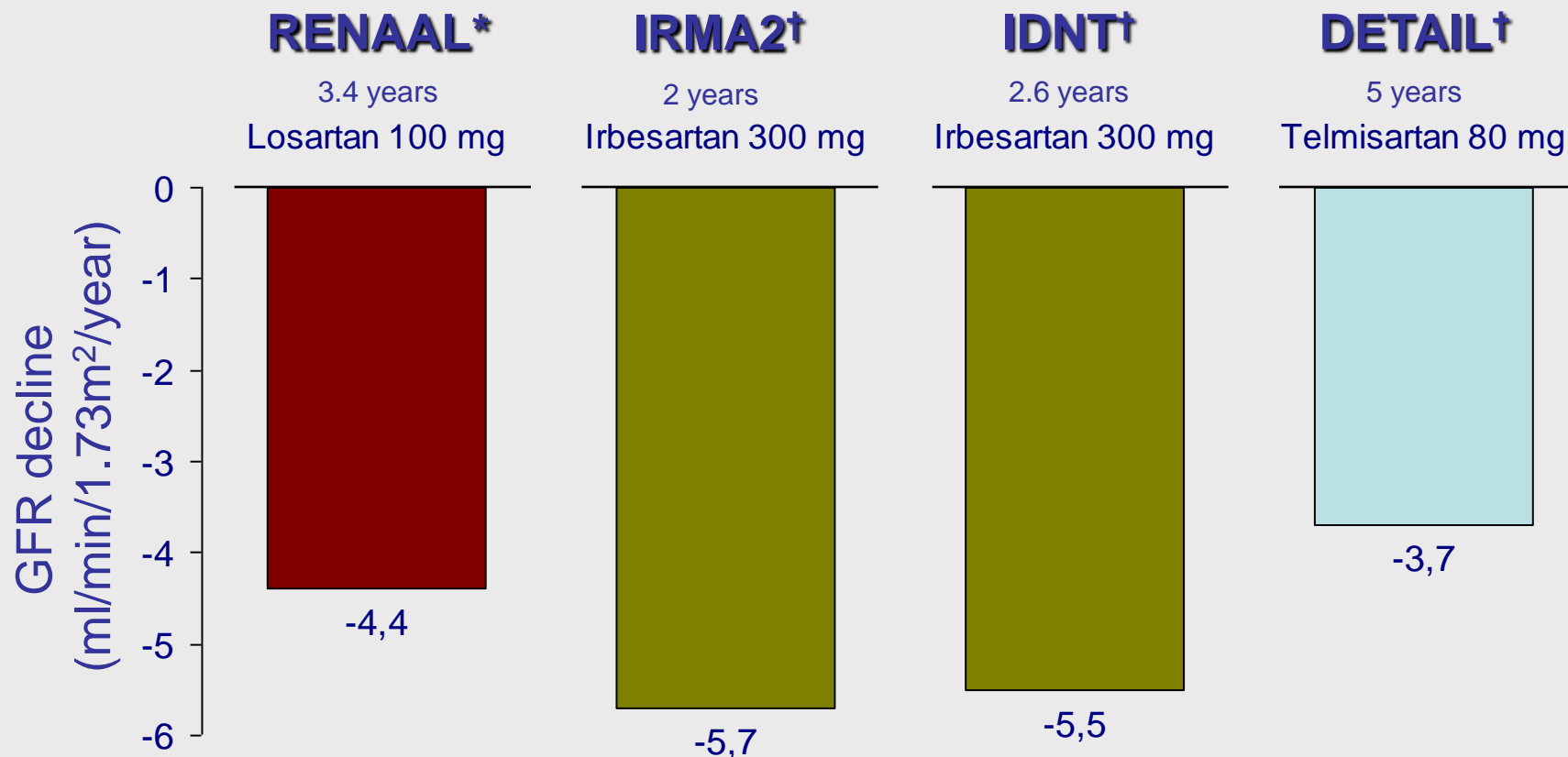


БРА уменьшают риск развития новых случаев СД



Мета-анализ: **↓20%** новых случаев СД

Ренопротекторный эффект БРА: изменение СКФ в исследованиях DETAIL, IRMA 2, IDNT and RENAAL



* Median

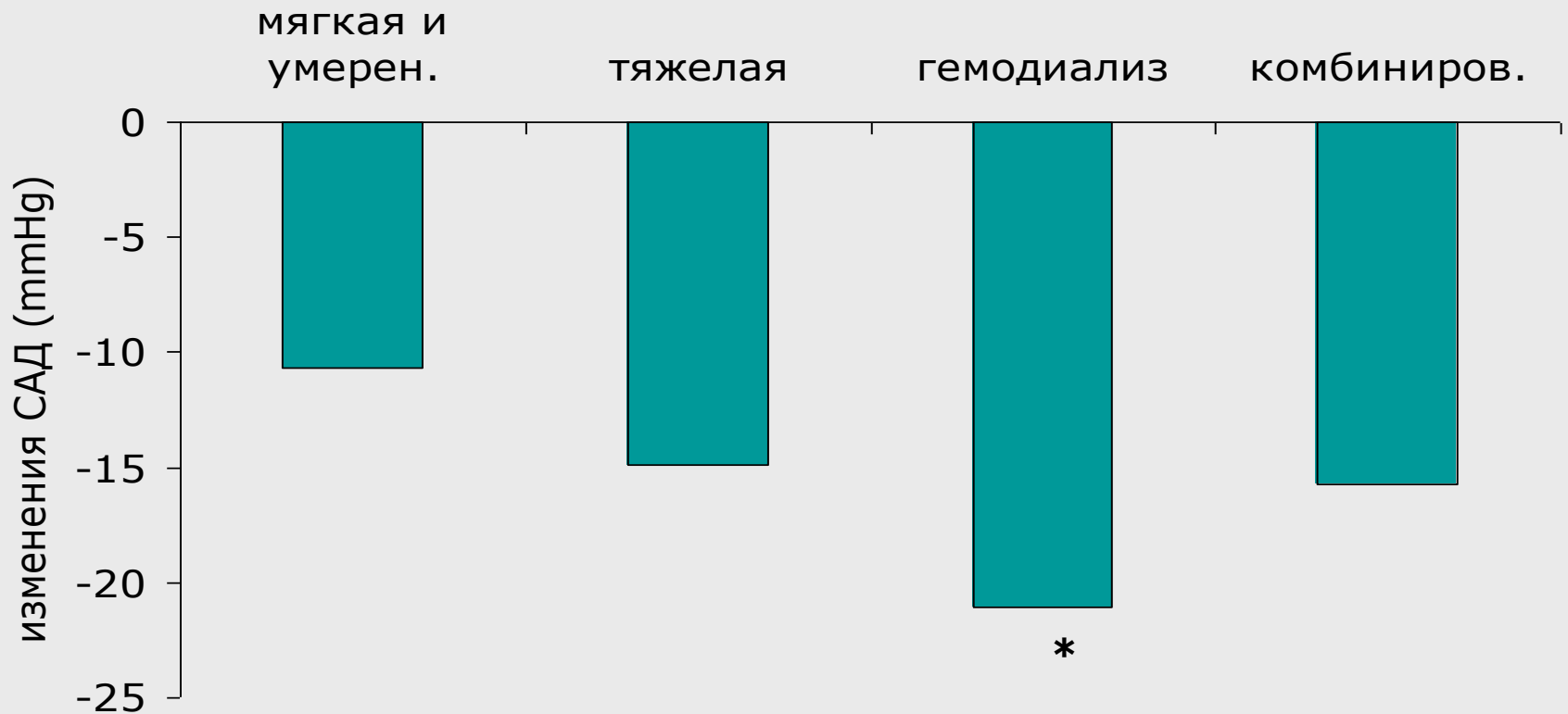
† Mean

Parving et al. *N Engl J Med* 2001;345:870–878; Brenner et al. *N Engl J Med* 2001;345:861–869
Lewis et al. *N Engl J Med* 2001;345:851–860; Barnett et al. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961

Исследование ESPRIT: эффективность телмисартана при нарушении функции почек

Мощное снижение САД на всех стадиях почечного заболевания

Тяжесть поражения почек

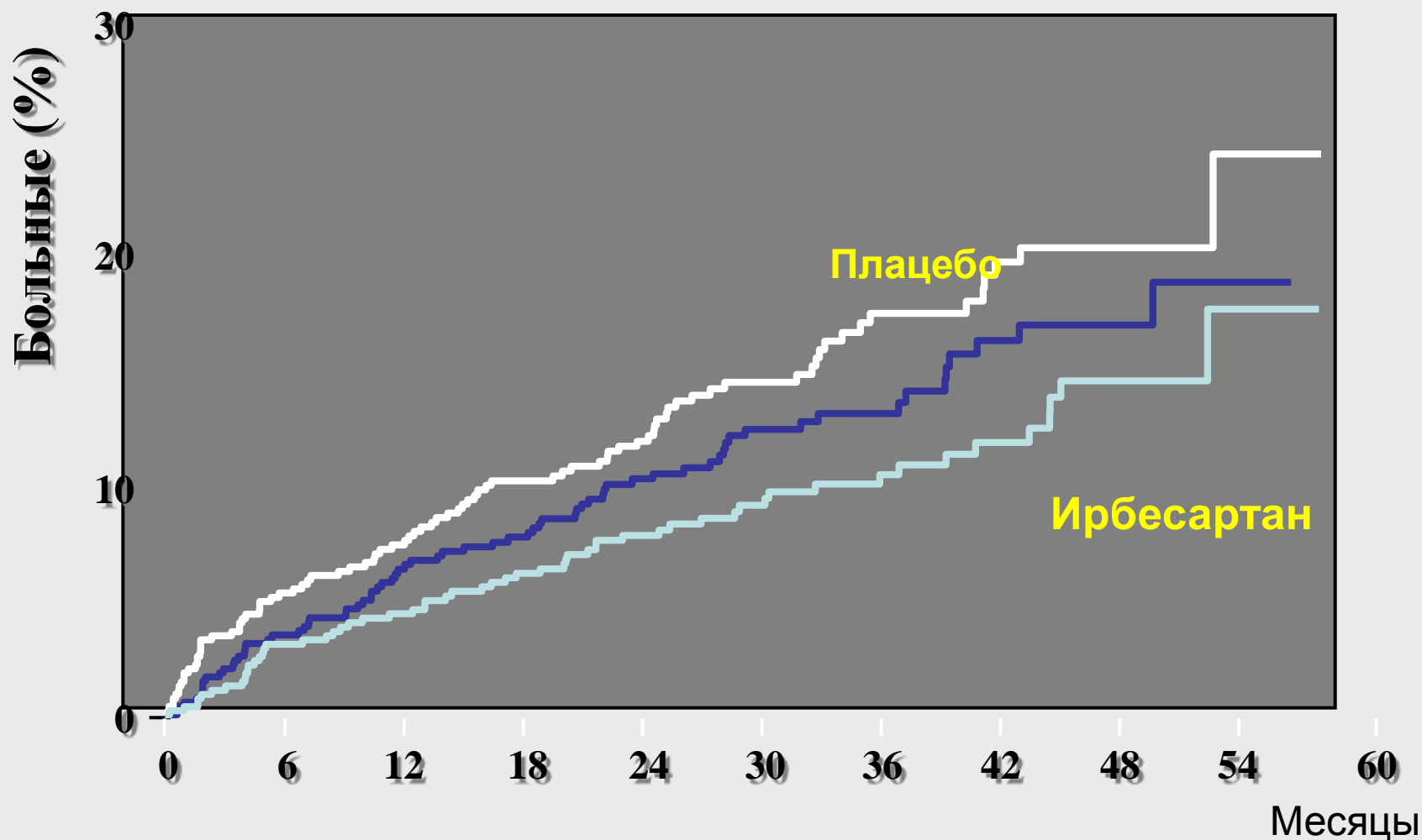


* $P < 0.05$ vs мягкие и умеренно выраженные изменения функции почек

† Cuff измерения АД

Sharma et al. *Clin Nephrol* 2005;63:250–257

Лечение БРА увеличивает время до появления СН у больных с АГ



HFSA 2010 Guideline Executive Summary

**Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive
Heart Failure Practice Guideline**

**АРА при сердечной недостаточности :
рекомендации Американского Общества
сердечной недостаточности, 2010**

Лечение СН с низкой фракцией выброса:

- Лозартан
- Кандесартан
- Валсартан

Сартаны при АГ

Мощное, но плавное и устойчивое ↓ АД

Отличный профиль переносимости

Крупные РКИ и мета-анализы: безопасность !

Внесены во все Рекомендации – базис (I / A)

США, Евр, 2010: «Бум» новых комб: **сарт**+ПИР,
«Тройные комб» – **сартан**+БКК+диур

Органопротекция:

Кардио:

HEAAL, LIFE, CHARM, Valiant

Рено:

RENAAL, IDNT, IRMA, MARVal

Церебро:

LIFE, MOSES, PROFESS

Ретино:

DIRECT (-PREVENT, -PROTECT)

Место сартанов в лечении АГ

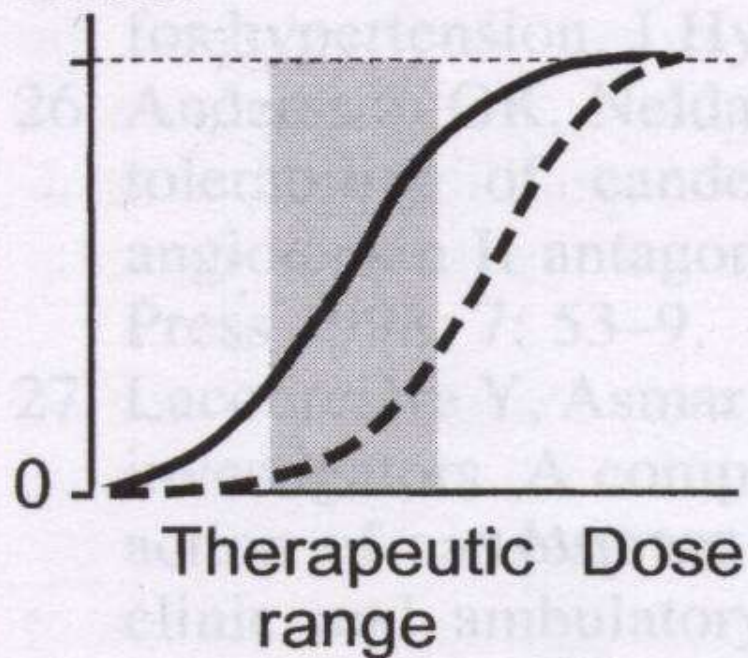
- Анти-АГ действие - вне зависимости от пола, возраста, **при любой степени АГ**
- Действуют в течение **24 ч при однократном приёме** в сутки
- **Постепенное** начало действия, отсутствие эффекта первой дозы
- Максимум анти-АГ действия – через 4-6 нед от начала терапии
- Выраженные **органопротекторные** свойства

Переносимость сартанов

Сравнима с плацебо

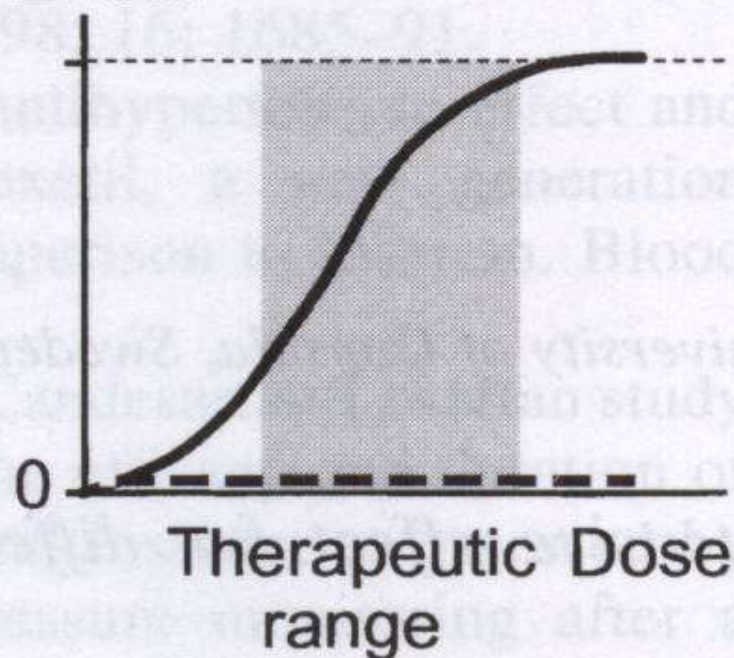
Most antihypertensive drugs

Effect



AT₁-receptor blockers

Effect



- Antihypertensive effects
- - Adverse effects

Преимущества БРА над ИАПФ

- Эквивалентное снижение АД *per se*
- Более полная блокада РААС
- Лучшая переносимость
- Большая приверженность к лечению