

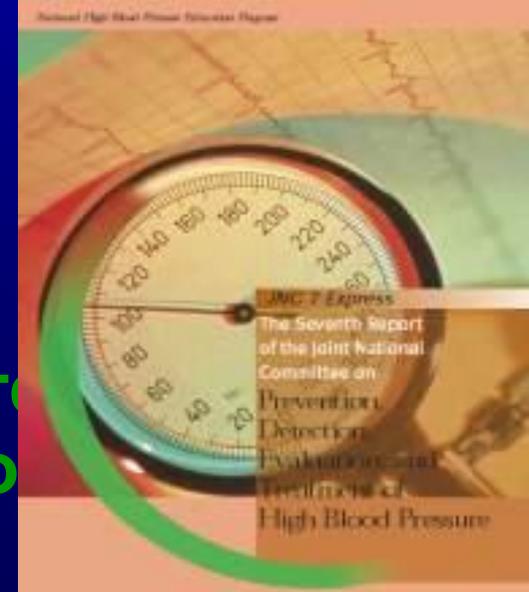
# Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль (С.А.Шальнова, 2001)

	Мужчины	Женщины
Распространенность АГ	39,2% (100%)	41,1% (100%)
Знают о наличии АГ	37,1%	58,9%
Лечатся	21,6%	45,7%
Лечатся адекватно	5,7%	17,5%

# Цель терапии АГ

- Конечной целью антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистой и почечной летальности и смертности ...

- Снижение систолического и диастолического АД до уровня **<140/90 мм рт. ст.** способствует снижению вероятности сердечно-сосудистых осложнений... У больных с АГ и сахарным диабетом или заболеваниями почек целевое АД составляет менее **130/80 мм рт.ст.**



# ДИУРЕТИКИ

## 1. Проксимальные (воздействующие на проксимальные почечные канальцы):

- а) ингибиторы карбоангидразы;
- б) осмотические диуретики;

## 2. Восходящая часть петли Генле:

- а) кортикальный сегмент - тиазидные сульфаниламиды (гипотиазид, циклометиазид) и нетиазидные сульфаниламиды – гигротон, клопамид (бринальдикс).
- б) на всем протяжении петли Генле – фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буметамид (буфенокс).

## 3. Дистальный сегмент:

- а) конкурентные антагонисты альдостерона – спиронолоактон (альдактон, верошпирон).
- б) блокаторы пассивного транспорта натрия через апикальную мембрану (производные птеридина) – триамтерен, амилорид.

**Препараты, действующие на всем протяжении петли Генле**, вызывают мощный, быстрый, но непродолжительный эффект. К этим препаратам относят **фуросемид (лазикс), этакриновую кислоту (урегит), буметамид (буринекс), пиретанид (ареликс)**.

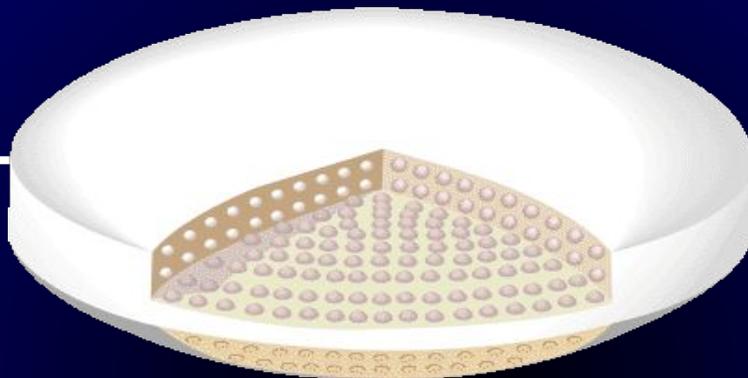
**Тиазидовые диуретики** блокируют противотранспорт натрия и хлора через мембрану начального сегмента дистальных извитых канальцев. ( **гидрохлортиазид - (гипотиазид)**). Таб. по 25 и 100 мг.

**Тиазидоподобные диуретики (индапамид, арифон)**

**Нетиазидные диуретики. Клопамид (бринальдикс)**. По фармакологическим эффектам близок к гипотиазиду. Начало действия препарата - через 1-3 часа после приема внутрь, продолжительность действия 8-24 часа. Выпускается в таблетках по 20 мг. Суточная доза – 20-40 мг 1 раз в сутки.

# АРИФОН РЕТАРД

## Специальный гидрофильный матрикс



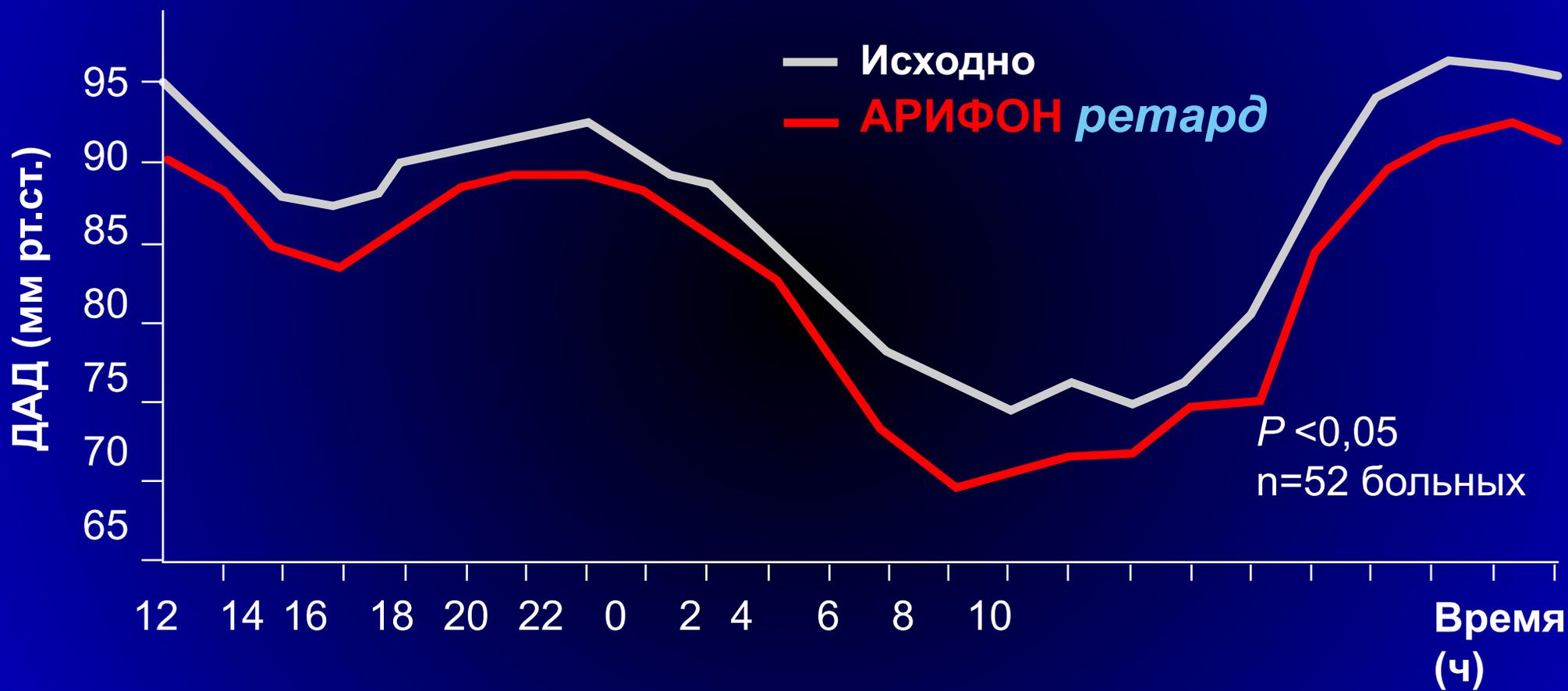
Выраженная  
антигипертензивная  
эффективность в течение 24 ч  
после приема 1 таблетки



Снижение суточной дозы  
индапамида до 1,5 мг, что  
существенно улучшает соотношение  
эффективность / переносимость

**НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

# Оптимальный контроль АД в течение 24 ч



# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИУРЕТИКОВ

- Побочные эффекты диуретиков можно суммировать следующим образом:
- Гипокалиемия, гипомагниемия
- Гиперурикемия
- Гипергликемия
- Акзоотемия
- Гиперкальциемия
- Импотенция
- Метаболический алкалоз
- Вторичная гиперренинемия, гиперальдостеронизм
- Дерматит, васкулит

# β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- 1. Некардиоселективные (β1 и β2-блокаторы):
- а) **без внутренней симпатикомиметической активности:**  
**пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал)** - табл. по 10 и 40 мг, обзидан в амп. 0,1% по 1 и 5 мл.; тимолол (блокарден) - табл. по 5 и 10 мг; соталол (бетакордон)- табл. по 40 мг; надолол (коргард) – табл. по 20, 40, 80, 120 и 160 мг; флестролол, нипрадилол. б) **с внутренней симпатикомиметической активностью:** окспренолол (**тразикор**)- табл. по 200 мг; алпренолол (**аптин**) - табл. по 50 мг, пиндолол (вискен) - табл. по 5 и 10 мг; лабеталол (α и β адреноблокатор), картеолол, буциндолол, дилевалол, бопиндолол.
- 2. Кардиоселективные (β1-блокаторы)
- а) **без внутренней симпатикомиметической активности:**  
**метопролол (корвитол, эгилок)- табл. по 50 и 100 мг; атенолол (тенолол)- табл. по 50 и 100 мг; талинолол (корданум)- табл. по 50 мг и 100 мг; бетаксоллол (локрен)- табл. по 2,5 мг; бисопролол (конкор) - табл. по 2,5 мг; эсмолол; небиваллол (небилет) по 5 мг.**
- б) **с внутренней симпатикомиметической активностью:** практолол (эралдин)- табл. по 200 мг; ацебуталлол (сектраль).- табл. по 200 и 400 мг.; эпанолол (вазакор) - табл. по 100 мг.; целипролол.

# СЕЛЕКТИВНОСТЬ $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- **Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов** классифицируются как селективные и неселективные в зависимости от наличия или отсутствия у них преимущественного сродства к одному из подтипов  $\beta$ - адренорецепторов. **Селективность** проявляется в том, что в одних тканях  $\beta$ - блокатор действует в более низких дозах, чем в других.
- **Кардиоселективные  $\beta$ - блокаторы (корвитол, эгилек, конкор, небилет и др.)** можно применять (но все равно с осторожностью) при сочетании артериальной гипертензии с хроническим обструктивным бронхитом, сахарным диабетом, снижением кровообращения в нижних конечностях.

# СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- **Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА)** – частичный агонизм в отношении  $\beta$ -адренорецепторов, т. е. способность не только блокировать, но и частично стимулировать  $\beta$ -адренорецепторы. Препараты с ВСА меньше урежают ритм сердца в покое, в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда, реже вызывают синдром отмены, в меньшей степени влияют на липидный обмен (**алпренолол, вискен, окспренолол**) - при склонности к синусовой брадикардии или гипотонии.
- Однако препараты с ВСА обладают **важным отрицательным свойством: они повышают потребность миокарда в кислороде, и поэтому при тяжелой стенокардии и инфаркте миокарда назначение этих препаратов нецелесообразно.**
- Анализ многоцентровых проспективных исследований показывает, что только препараты без ВСА (**метопролол, бисопролол, бетаксолол, небиволол и др.**) обладают кардиопротективным эффектом.

# ЛИПОФИЛЬНОСТЬ И ГИДРОФИЛЬНОСТЬ

## $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- **Липофильные  $\beta$ -блокаторы, как кардиоселективные метопролол, бетаксолол, некардиоселективные пропранолол, алпренолол, окспренолол, тимолол сильнее и плотнее связываются с  $\beta$ -адренорецепторами.** Они проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают благоприятное влияние на функциональную активность центра блуждающего нерва в головном мозге, усиливают эффекторные влияния блуждающего нерва на сердце и предупреждают развитие фибрилляции желудочков. Эти препараты метаболизируются в печени. Следовательно, при заболеваниях печени доза и кратность приема липофильных  $\beta$ -блокаторов должна уменьшаться.

# ЛИПОФИЛЬНОСТЬ И ГИДРОФИЛЬНОСТЬ $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- Гидрофильные (водорастворимые)  $\beta$ -блокаторы (*атенолол, надолол, соталол и др.*) не полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, незначительно метаболизируются в печени, выделяются преимущественно почками в неизменном виде или в виде метаболитов. Эти препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, следовательно, нет побочного действия на Ц.Н.С., но и антифибрилляторная активность соответственно минимальна.

# Классификация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (L.Оrie, 1994).

- Класс I. Липофильные лекарства.
- Каптоприл (капотен)
- Класс II. Липофильные пролекарства.
- **Подкласс IIА. Препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки.**
- *Беназеприл (лотензин)*
- *Квинаприл (аккупро)*
- *Периндоприл (престариум)*
- *Цилазаприл (ингибейс)*
- *Эналаприл (ренитек, энап, энам)*

# Классификация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (L.Оrie, 1994).

- **Подкласс II Б. Препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации.**
- *Моэксиприл (моэкс)*
- *Рамиприл (тритаце)*
- *Спирраприл (ренпресс)*
- *Трандолаприл (гоптен)*
- *Фозиноприл (моноприл)*
- **Класс III. Гидрофильные лекарства.**
- *Лизиноприл (зестрил, диротон)*
- *Церонаприл.*

# Отличительные признаки ингибиторов АПФ

Лекарство	каптоприл, лизиноприл
Пролекарство	квинаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл, <u>спираприл</u>
Короткодействующие	каптоприл, эналаприл
Длительно действующие	квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, <u>спираприл</u>
Воздействие на циркулирующую РААС	каптоприл, эналаприл
Воздействие на тканевой (связанный с рецепторами) и циркулирующий АТII	квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, <b>спираприл</b>

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

- **Каптоприл (капотен)** Табл. 12,5; 25; 50; 100 мг  
30-60 мин 1-2ч 6-12ч Биодоступность 62-70%.  
Выводится почками.
- **Эналаприл (ренитек, энап, энам, берлиприл)**  
Табл. 2.5; 5; 10; 20 мг 2-4ч 8-12ч 24ч Активное  
вещество – эналаприлат - образуется в печени.  
Выводится почками
- **Периндоприл (престариум)** Табл. 2; 4 мг 1ч 4-6ч  
24ч Биодоступность 75-95%. Метаболизируется  
печенью в периндоприлат.
- **Фозиноприл (моноприл)** Табл. 10; 20мг.1ч 2-6ч 24ч  
Биодоступность 25-29%. Метаболизируется  
печенью в фозиноприлат. Выводится как почками,  
так и печенью

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

- *Лизиноприл (зестрил)* Табл. 5; 10; 20; 40 мг. 1-3ч 6ч 24ч Биодоступность 25-29%. Не метаболизируется печенью. Выводится почками.
- *Рамиприл (тритаце)* Табл. 1,25; 2,5; 5; 10 мг. 1-2ч 4,5-6,5ч 24ч Метаболизируется в печени в рамиприлат, экскреция почками.
- *Цилазаприл (ингибейс)* Табл. 0,5; 1; 2,5; 5 мг. 1-2ч 3-7ч 24ч Биодоступность 60%.  
Метаболизируется печенью в цилазаприлат.  
Выводится почками.
- *Квинаприл (аккупро)* Табл. 5; 10; 20; 40 мг. 1ч 2-4ч 12-24ч Метаболизируется печенью в квинаприлат, выводится почками.

# РЕНИТЕК<sup>®†</sup>: обычный дозовый режим

## Артериальная гипертензия:

Начальная доза



5 мг или 10 мг  
один раз в день

Поддерживающая доза



20 мг  
один раз в день

Максимальная  
суточная доза



40 мг  
один раз в день

## Сердечная недостаточность:

Начальная доза  
один или два раза в день



2,5 мг

Титрование дозы по  
переносимости



Назначается по 10 мг  
два раза в день



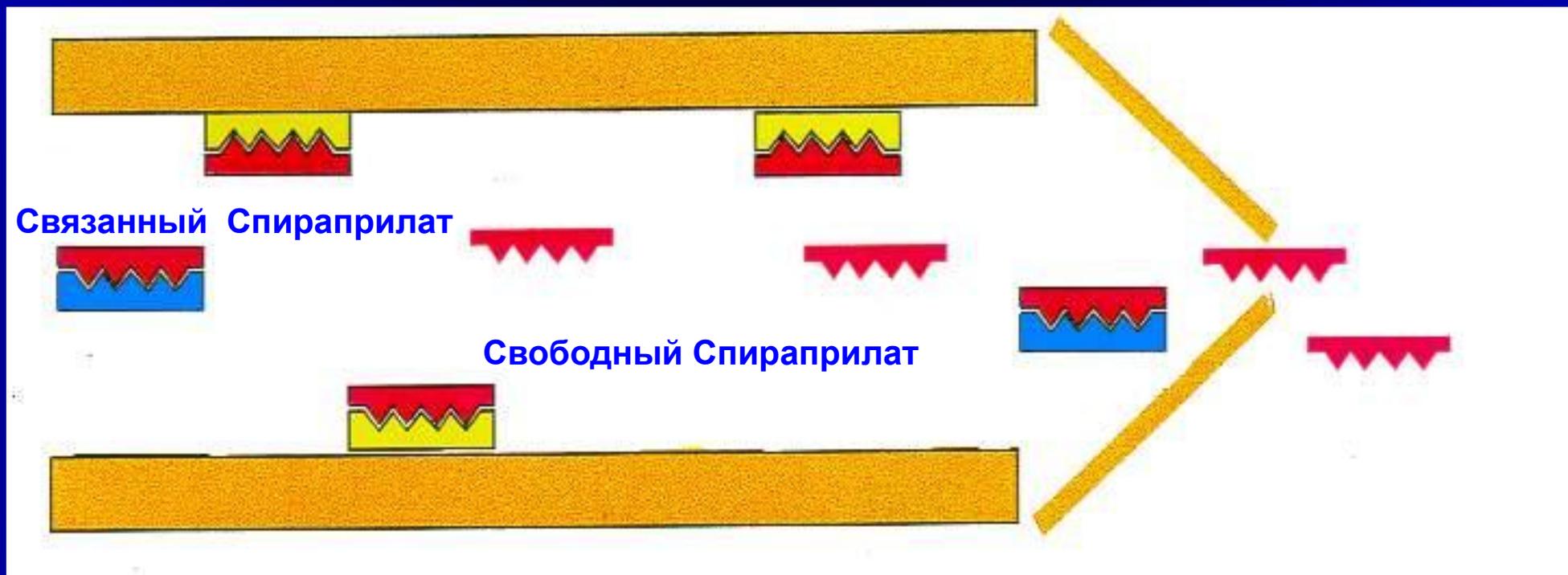
20 мг

# Особенности фармакокинетики *Квадроприла*® (спираприла)

- \*Период полувыведения: **30 - 40 часов**
- \*Отношение остаточного гипотензивного эффекта к пиковому: **84 %**
- \*Путь выведения: **50/50**  
(печень/почки)
- Кратность приема: **1 раз в сутки**  
(не требует подбора дозы)

*\*Leonetti G., Cuspidi C. // Drugs 49 (4): 516-535, 1995*

# Особенности фармакокинетики Квадроприла



- отсутствие кумуляции за счет быстрого выведения несвязанного препарата
- длительное действие за счет прочного связывания с рецепторами

# НОЛИПРЕЛ

## состав

... содержит субтерапевтические дозы ИАПФ  
и диуретика <sup>1,2</sup>

2 мг ИАПФ Периндоприла - 0.625 мг диуретика Индапамида

○<sup>1/2</sup> и <sup>1/4</sup>○

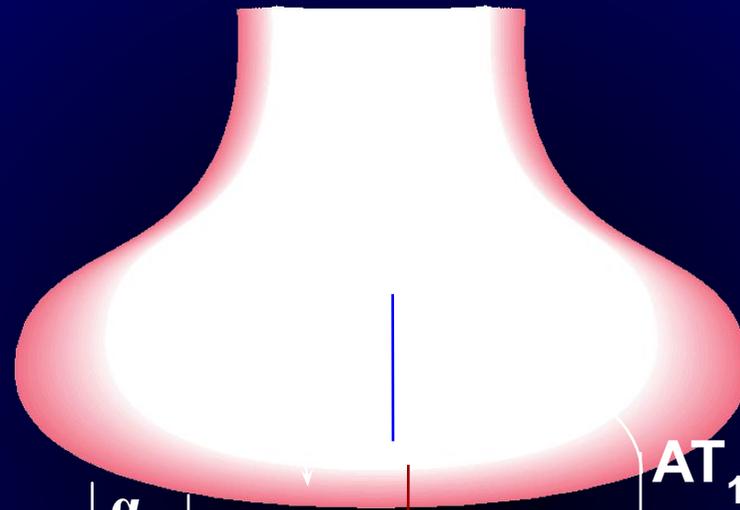
эффективной дозы, применяемой при монотерапии

# АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

- Лозартан (козаар) 25-100
- Ирбесартан (апровель) 75-300
- Кандесартан (атаканд) 2-8
- Вальсартан (диован) 40-80
- Эпросартан (теветен) 600-800

# Механизм действия

Симпатическая нервная система



$\alpha_2$

норадреналин

$AT_1$

$\alpha_1$

$AT_1$

АII

Эпросартан

Кровоток



# Классификация антагонистов кальция (1)

Группа	Первое поколение	Второе поколение	
		IIa	IIb
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SL/GITS	Амлодипин, Фелодипин, Никардипин, Израдипин, Лацидипин, Нимодипин, Нитрендипин и др.
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	

# Побочные действия

	<i>НФ–ГИТС</i>	<i>НФ станд.</i>
головокружение	0	3
головная боль	2	8
чувство жара	1	4
учащение приступов стенокардии	1	1
тахикардия	3	5
отеки	1	1
запоры	3	0
слабость, утомляемость	2	4
сонливость	2	3
учащенное мочеиспускание	1	1
шум в ушах	0	1
кардиалгия	2	2
<b>Всего</b>	<b>18</b>	<b>33</b>

# К.Fuberg et al.:

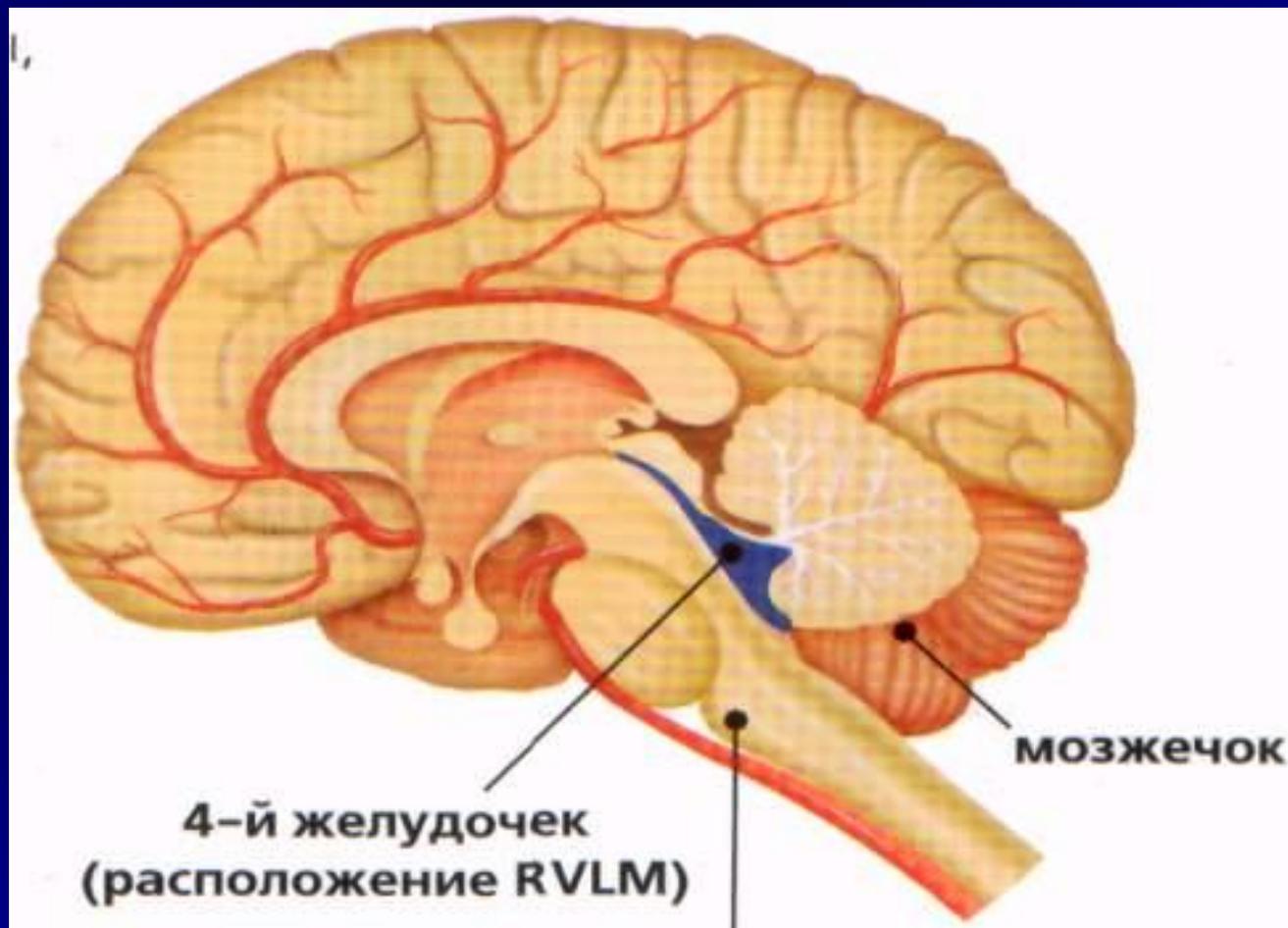
- У больных с коронарной болезнью сердца применение нифедипина короткого действия в умеренных и высоких дозах вызывает увеличение общей смертности. Другие антагонисты кальция , особенно дигидропиридинового типа, могут оказывать аналогичное действие.

*Circulation 1995;  
92:1326-1331*

# Роль имидазолиновых рецепторов в развитии метаболического синдрома



# Локализация имидазолиновых рецепторов



# Избирательное действие моксонидина на имидазолиновые рецепторы I1



# Метаболические эффекты моксонидина

**Моксонидин**

уменьшает  
циркулирующие  
свободные  
жирные кислоты

увеличивает  
чувствительность  
инсулинового  
рецептора

улучшает  
секрецию  
инсулина

улучшает  
утилизацию  
ГЛЮКОЗЫ

↓  
инсулинорезистентности

↓  
эндотелиальной дисфункции

# Метаболический синдром

объединяет в своем составе

Артериальная  
гипертензия

Дислипидемия

Повышение  
фибриногена



Нарушение  
толерантности  
к глюкозе

Гиперинсулинемия

Центральное  
ожирение

Инсулинорезистентность

# Абдоминальное ожирение при метаболическом синдроме



# Определение ГК



- Гипертонический криз (ГК) – внезапное повышение САД и ДАД у пациентов с первичной или вторичной АГ, сопровождающееся вегетативными проявлениями с последующей гуморальной реакцией
- В зарубежной литературе ГК определяется при ДАД не ниже 120 мм рт.ст. с выраженными явлениями энцефалопатии



# Классификация ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА

+ НЕОСЛОЖНЕННЫЙ

+ ОСЛОЖНЕННЫЙ

# Осложнения

- Острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма, отек легких),
- острая коронарная недостаточность (обострение стенокардии, инфаркт миокарда)
- Энцефалопатия, транзиторная ишемия, тромбоз, инфаркт, инсульт
- Расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты
- Фибриноидный некроз стенок почечных сосудов, острая почечная недостаточность

# Препараты для лечение гипертонического криза



- Ингибиторы АПФ
- Антиадренергические средства
- Диуретики
- Препараты центрального действия
- Вазодилататоры
- Антагонисты кальция
- Другие симптоматические средства

# Лечение неосложненного криза



- Нифедипин – 10-20 мг под язык
- Эналаприлат – 1,25 мг в\в
- Каптоприл – 25-50 мг под язык
- Клонидин – 0,075 мг под язык
- Сульфат магния – 1000-2500 мг в\в

# Лечение осложненного криза



- Энцефалопатия – нифедипин, дибазол, фуросемид, маннитол, дексаметазон
- ОНМК – магния сульфат, нифедипин, дибазол
- Острая СН – нитраты, мочегонные, морфин
- Острая коронарная недостаточность, ИМ – нитраты, бета-блокаторы, морфин
- Расслаивающая аневризма – нитропруссид, бета-блокаторы или верапамил

# ЭНАЛАПРИЛАТ назначают в случаях



- Неосложненного гипертонического криза, особенно при гипокинетическом варианте осложненного гипертонического криза при острой левожелудочковой недостаточности, в том числе при отеке легких,
- Остром коронарном синдроме и ИМ
- ОНМК по ишемическому типу