



Артериальная гипертония: *антигипертензивные препараты*

В.Ф.Лукьянов

доцент кафедры терапии с курсами
кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии
Саратовского государственного медицинского университета
им. В.И.Разумовского

Основные классы препаратов для лечения АГ



Россия

Основные 5

иАПФ
Сартаны
Антагонисты кальция
Диуретики
Бета-адреноблокаторы

Дополнительные

*Альфа-адреноблокаторы
Агонисты имидазолиновых
рецепторов
Прямые ингибиторы ренина*



ЕС

Основные 5

иАПФ
Сартаны
Антагонисты кальция
Диуретики
Бета-адреноблокаторы-
остались как основной
класс*

Дополнительные

Спиронолактон, эплеренон,
*амилорид,
доксазозин*



США

Основные 4

иАПФ
Сартаны
Антагонисты кальция
Диуретики
(только тиазиды и
тиазидоподобные)

Дополнительные

*Бета-адреноблокаторы,
но!!! не как начальная
терапия*

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ Journal of Hypertension 2013; 31 (7):1281–1357
- РМОАГ и ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) Журнал «Системные гипертензии» 2010; 3: 5–26
- 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000065> Hypertension. 2017;HYP.000000000000065 Originally published November 13, 2017
- Williams B., Mancia G. et al J Hypertens 2018 and Eur Heart J 2018, in press

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (первая линия)

- Тиазидные диуретики
- Бета-адреноблокаторы
- Антагонисты кальция
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II)

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (дополнительные классы) (2010)

- Альфа-адреноблокаторы
- Агонисты имидазолиновых рецепторов
- Прямые ингибиторы ренина

Алгоритм медикаментозного лечения (2018)

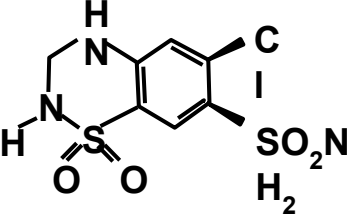
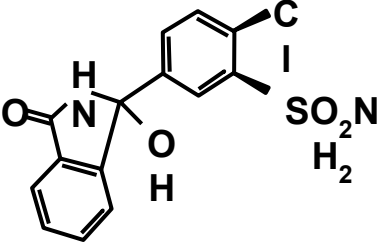
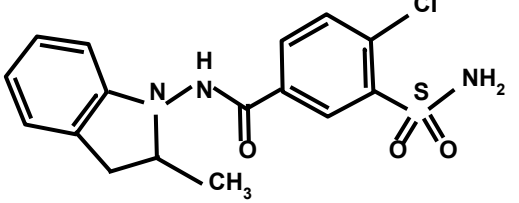
Этапы терапии	Препараты	Примечания
<p>Начальная терапия Двойная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА + АК <i>или</i> ТД</p>	<p>Монотерапия для пациентов низкого риска с САД <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и пациентов со старческой астенией</p>
<p>2 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА + АК + ТД</p>	
<p>3 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл) + <u>спиронолактон</u>, при непереносимости, др. препарат</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА+АК + ТД + <u>спиронолактон</u> (25-50 мг 1 раз в сутки) или другой диуретик, альфа- или бета-блокатор</p>	<p>Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования</p>

Назначение ББ на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

Диуретики



Диуретики: сравнительная фармакокинетика

Свойства	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Индапамид
Молекулярная структура			
Биодоступность	70%	65%	95%
Начало эффекта	2 ч	2,5 ч	1-4 ч
Длительность действия	6–12 ч	40-72 ч	24 ч
Период полувыведения	6-14 ч	40-60 ч	14-18 ч
Метаболизм	Выводится в неизменном виде почками	Выводится в неизменном виде почками	В печени

Диуретики

Индапамид (*арифон*)

Тиазидные

Гипотиазид

Хлорталидон

хлорталидон + атенолол **Тенорик**

ХТД + азилсартан **Эдарби Кло**

Петлевые

Фуросемид

Торасемид

(диувер, лотонел)

Тиазидные диуретики

Побочные эффекты: гиперурикемия (подагра),

триглицериды, гипергликемия, гипокалиемиа.

- Гипотиазид – доза 6,25 – 25,0 мг (12,5 мг) не дает побочных эффектов, Са сохраняющий эффект.
- Индапамид (*арифон, равел и др*). Не ухудшает почечный кровоток. Препарат выбора при АГ с поражением почек, сахарным диабетом, при метаболическом синдроме.
- Хлорталидон. Период полувыведения - **40-60 ч**. Плеотропные эффекты: антиагрегантный, снижение проницаемости сосудов, ангиогенез.

Петлевые диуретики

- Фуросемид (лазикс) - препарат выбора для лечения гипертонического криза с явлениями отека мозга
- Обильный диурез (более 2,0 литров) может вызвать гиповолемию и рикошетную спастическую реакцию с нарушением ауторегуляции кровотока и риском инсульта, инфаркта
- Фуросемид – можно использовать для оценки механизма гипертензии при проведении «фуросемидного теста».

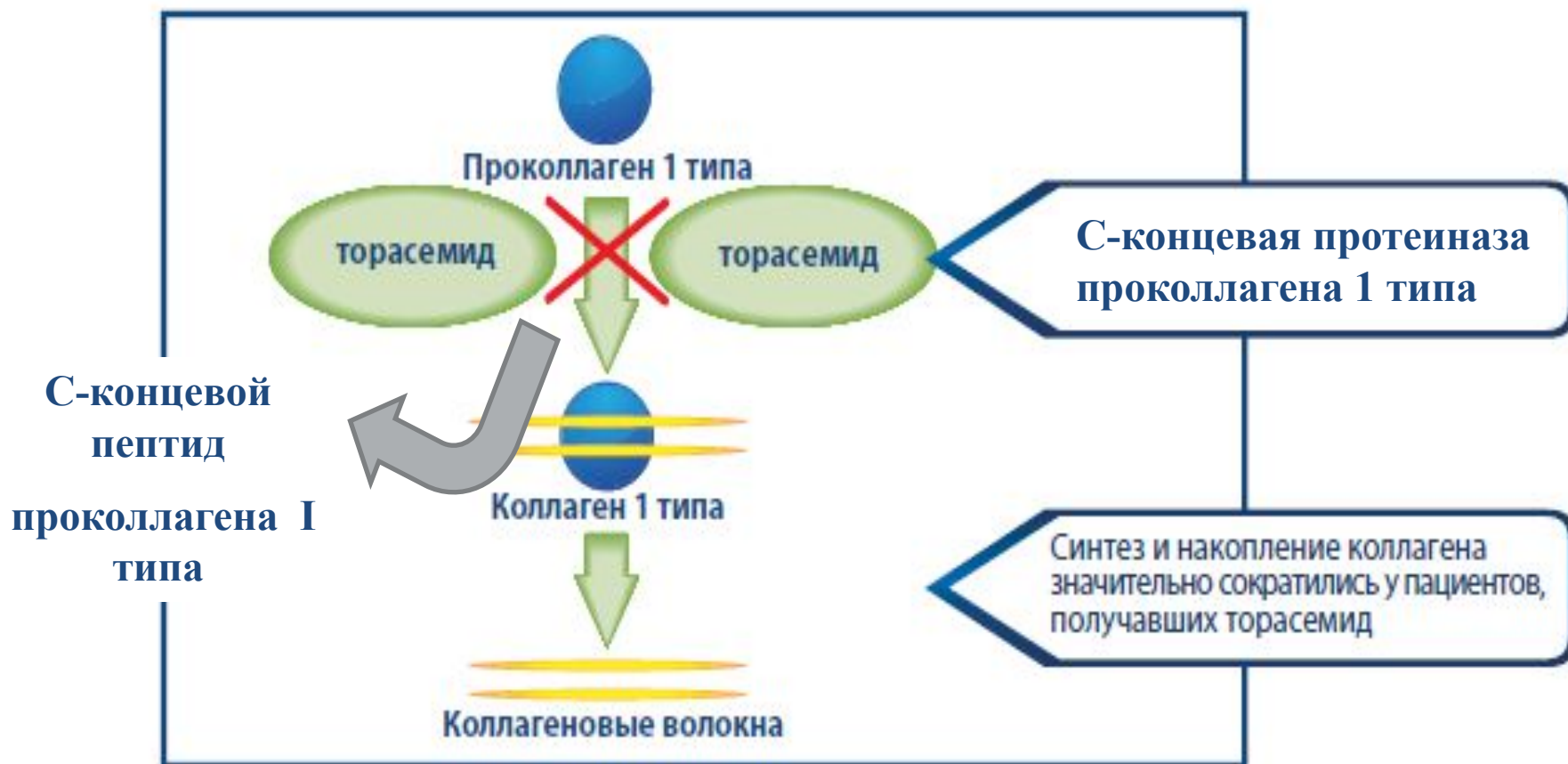
Петлевые диуретики

- **Фуросемид, 40 – 120 мг** (*внутрь натощак*)
- **Торасемид 5-10 мг** (диувер, тригрим, лотонел)
 - высокая биодоступность (80-90%)
 - меньшая потеря К и Mg
 - меньшая эффективная доза (5, 10 мг)

Дополнительные эффекты:

- уменьшение образования альдостерона, уменьшение фиброза, снижение смертности при ХСН

Торасемид и РААС: антифибротическое действие



López B, González A, Beaumont, J., Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (9): 859–67.

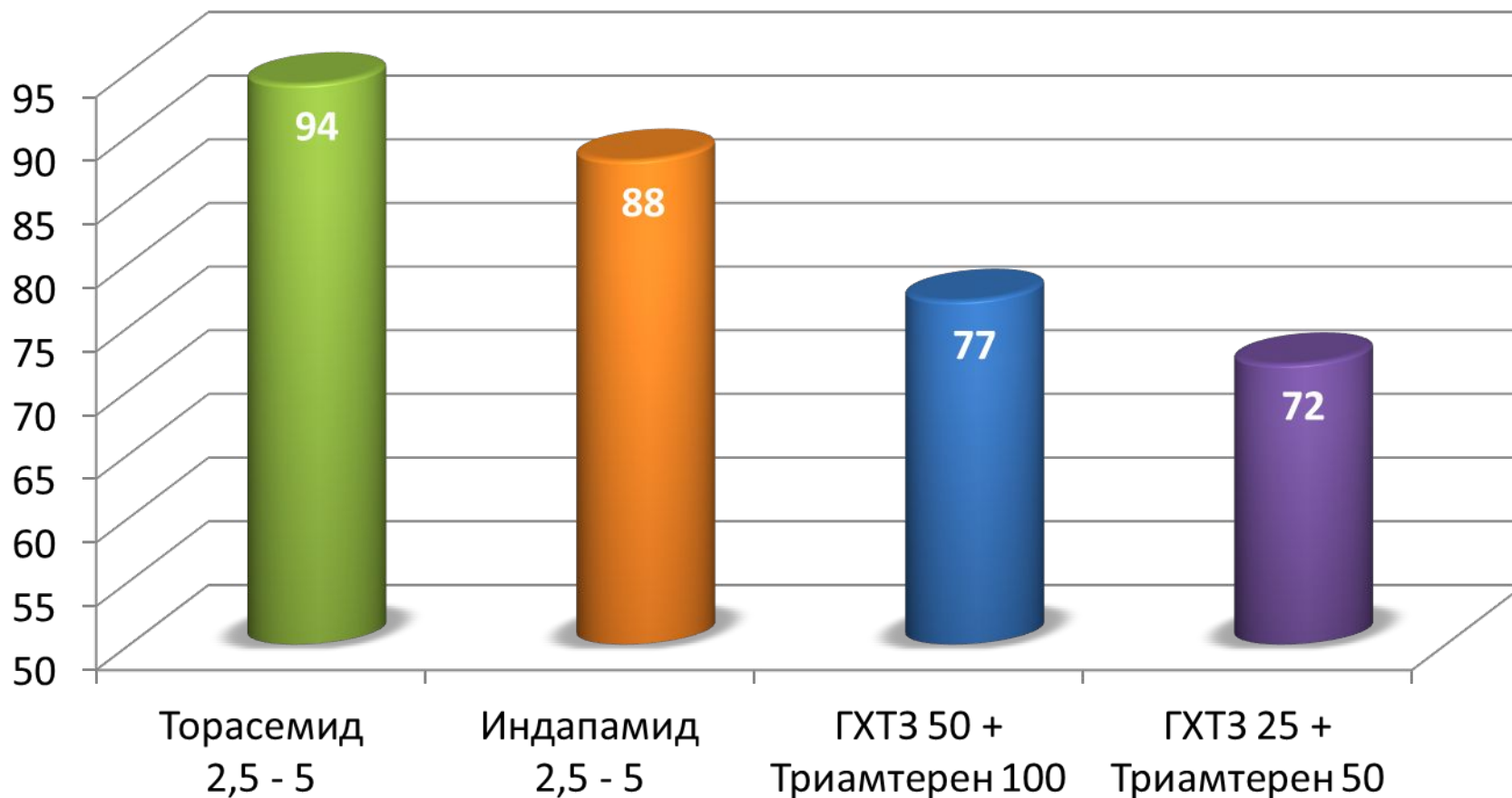
Алгоритм медикаментозного лечения (2018)

Этапы терапии	Препараты	Примечания
<p>Начальная терапия Двойная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ или БРА + АК или ТД</p>	<p>Монотерапия для пациентов низкого риска с САД <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и пациентов со старческой астенией</p>
<p>2 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ или БРА + АК + ТД</p>	<p>Торасемид</p>
<p>3 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл) + <u>спиронолактон</u>, при непереносимости, др. препарат</p>	<p>ИАПФ или БРА+АК + ТД + <u>спиронолактон</u> (25-50 мг 1 раз в сутки) или другой диуретик, альфа- или бета-блокатор</p>	<p>Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования</p>

Назначение ББ на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

Сравнительная эффективность диуретиков по снижению АД

Достижение целевых значений АД

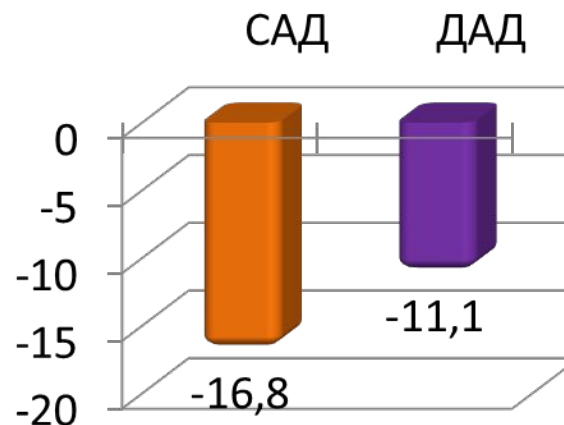


1. Spannbrucker N. Arzneimittelforschung 1988 Jan;38(1A):190-3

2. Achhammer I, Progress in Pharm and Clin Pharm. 1990; 8: 211-20

Эффективность и безопасность торасемида при АГ

n=3074, 6 месяцев, мультицентровое, проспективное



**Не изменились уровни
креатинина, глюкозы крови,
мочевой кислоты, ЛПНП, ТГ и К**

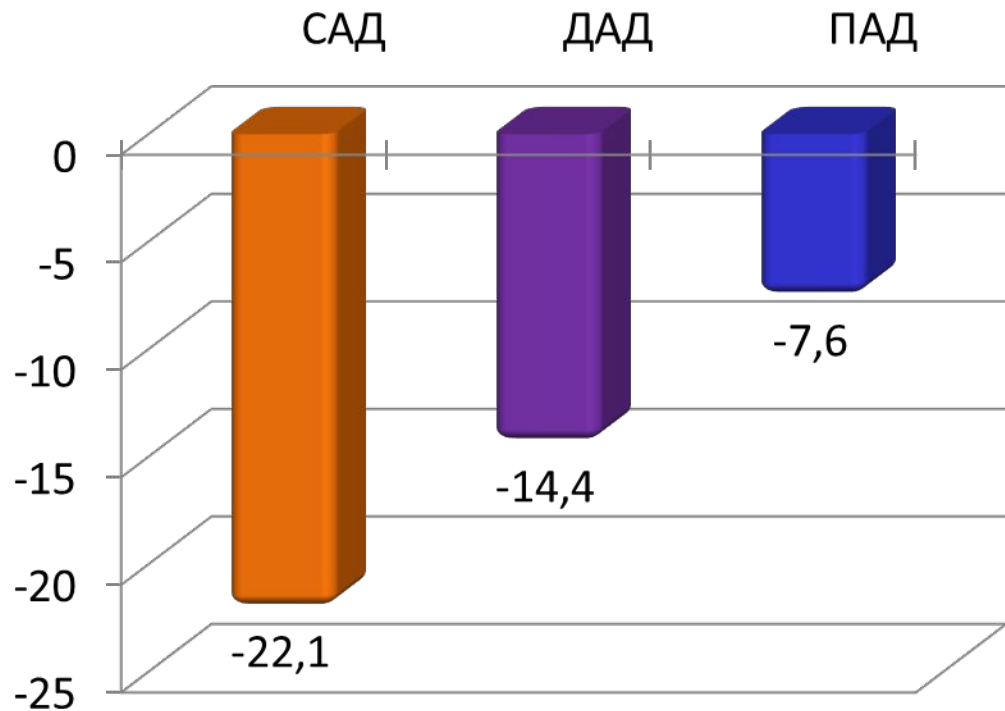
Эффективность и безопасность торасемида при АГ

n=5102, 6 месяцев, мультицентровое, проспективное

**Значимое
снижение АД;**

**У пожилых
более
выраженное
улучшение;**

**63,3 %
монотерапия**



Торасемид: фармакоэкономика



Название	Доза	Производитель	Цена, руб
Диувер	5,0 мг № 30	Тева (Израиль)	250-300
Тригрим	5,0 мг № 30	Польфарма	250-300
Торасемид-С	5,0 мг № 30	Северная звезда	100

Торасемид: фармакоэкономика



Название	Доза	Производитель	Цена, руб
Диувер	5,0 мг № 30	Плива (Тева)	250-300
Тригрим	5,0 мг № 30	Польфарма	250-300
Бритомар	5,0 мг № 30	Новаг, Феррер	300-350
Лотонел	5,0 мг № 30	Вертекс, СПб	150-200
Торасемид-С	5,0 мг № 30	Северная звезда	100

Диуретические эффекты торасемида

- Блокада альдостероновых рецепторов в почечных канальцах - антикалийуретический эффект и практически не увеличивает экскрецию Ca и Mg.
- Торасемид – диуретик, который может использоваться при СКФ ниже 30 мл/мин до СКФ 5 мл/мин (терминальная почечная недостаточность СКФ < 15 мл/мин)

Перспективы: вытеснение индапамида и гипотиазида из комбинированной терапии в лечении АГ !?

Не диуретические эффекты **торасемида**

Достоверно уменьшает конечно диастолический диаметр ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ.

Уменьшает концентрацию мозгового натрийуретического пептида

Предупреждает нарастание нарушений ФВ ЛЖ при ХСН, снижает систолическую нагрузку

Не дает рост плазменной концентрации норадреналина

Тормозит миокардиальный фиброз при ХСН

Перспективы: блокада альдостероновых эффектов – новое направление в лечении АГ.

Преимущества пролонгированности

- Бритомар обеспечивает постепенное возрастание концентрации препарата в крови



- Более медленное развитие диуретического эффекта



- Меньшее количество мочеиспусканий и ургентных позывов: меньше ограничений повседневной активности



- Отсутствие пикового диуреза, который может привести к

Венотоники

Кофеин, эуфиллин

- Спорынья, дигидроэргокристин
- Танакан (*ginkgo biloba*)
- Антистакс (*квирцетин*)
- Детралекс (*диосмин*)
- Эскузан

Продукты: петрушка, сельдерей, укроп

Диосмин (*флебодиа 600*)

Антиоксидант

- **Подавление воспаления**
- **Анальгезия**
- **Пролонг – однократный прием**

Дигидроэргокриптин + кофеин (вазобрал)

Дигидроэргокриптин

- альфа-1 и альфа-2

пресинаптическая блокада

**- стимуляция серотонина и
дофамина**

Ингибиторы АПФ



Ингибиторы АПФ: тенденции развития

- 1962 – синтез каптоприла: появление нового класса препаратов.
- 1970-1990-е – синтез новых иАПФ, химически разнородных - содержащих SH, COOH, фосфонильную группы
- 1990-2000 - расширение показаний для применения иАПФ
- 2000-ые – разрушение представлений об однородности иАПФ («класс-эффект»), новый взгляд на иАПФ.

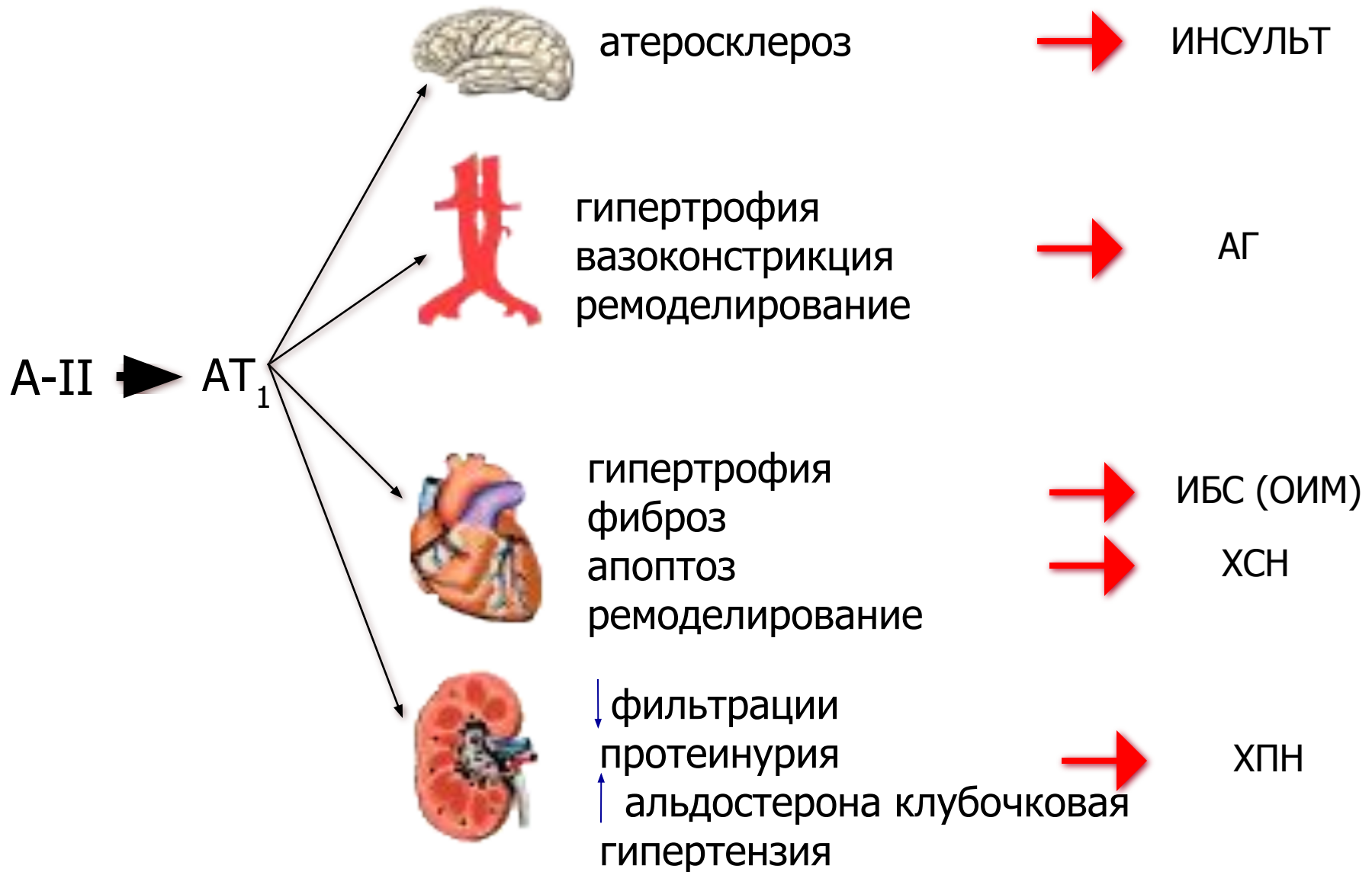
Ингибиторы АПФ: новые взгляды.

- Различия по тканевой проницаемости (высокое и низкое сродство к тканевой РААС)
- Тканевая протекция (сердце, почки, мозг, эндотелий), расширение показаний
- «Плеотропный эффект» ингибиторов АПФ!?

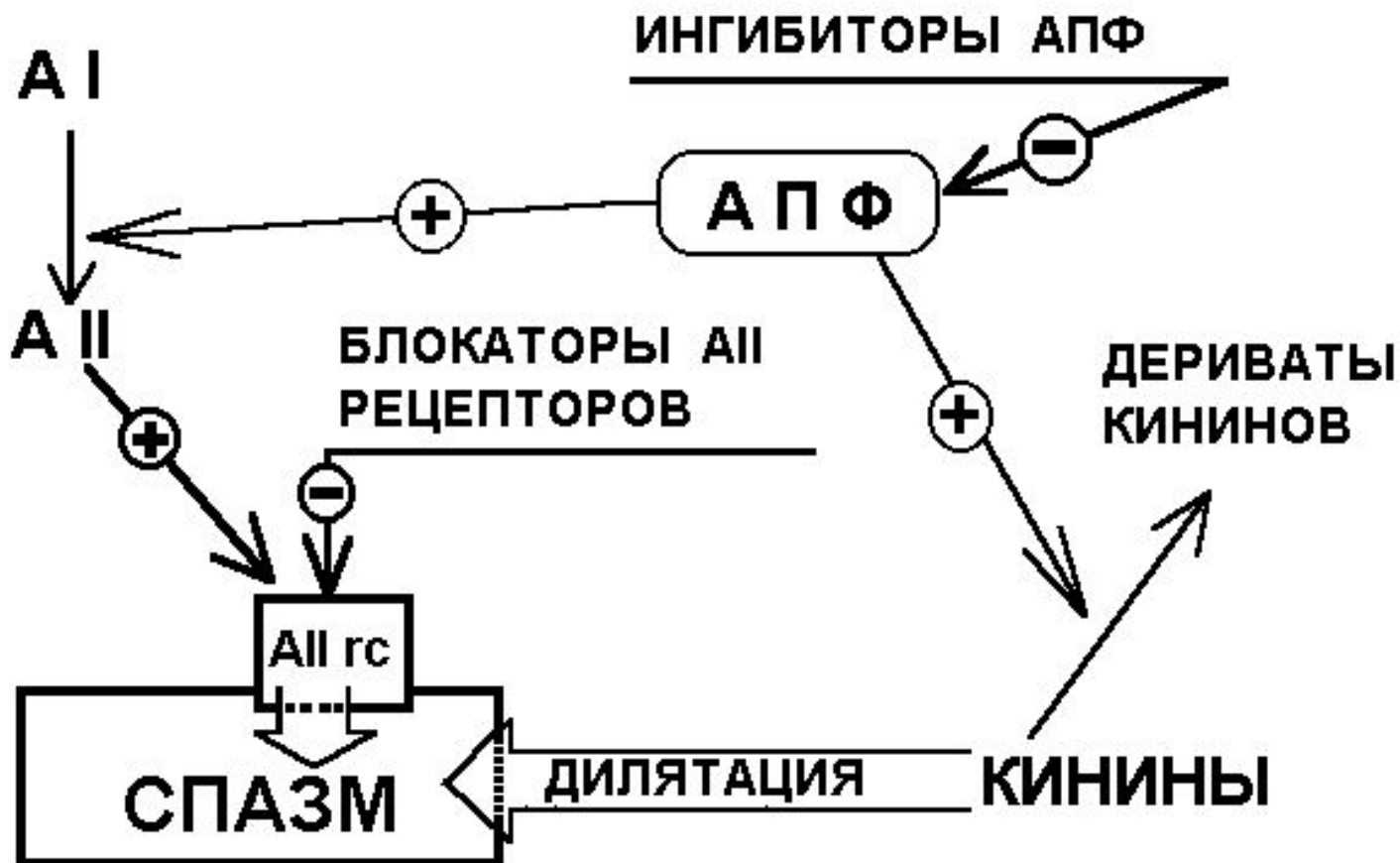
Распределение АПФ в организме (неоднородность препаратов)



Тканевые РААС в сердечно-сосудистой патологии



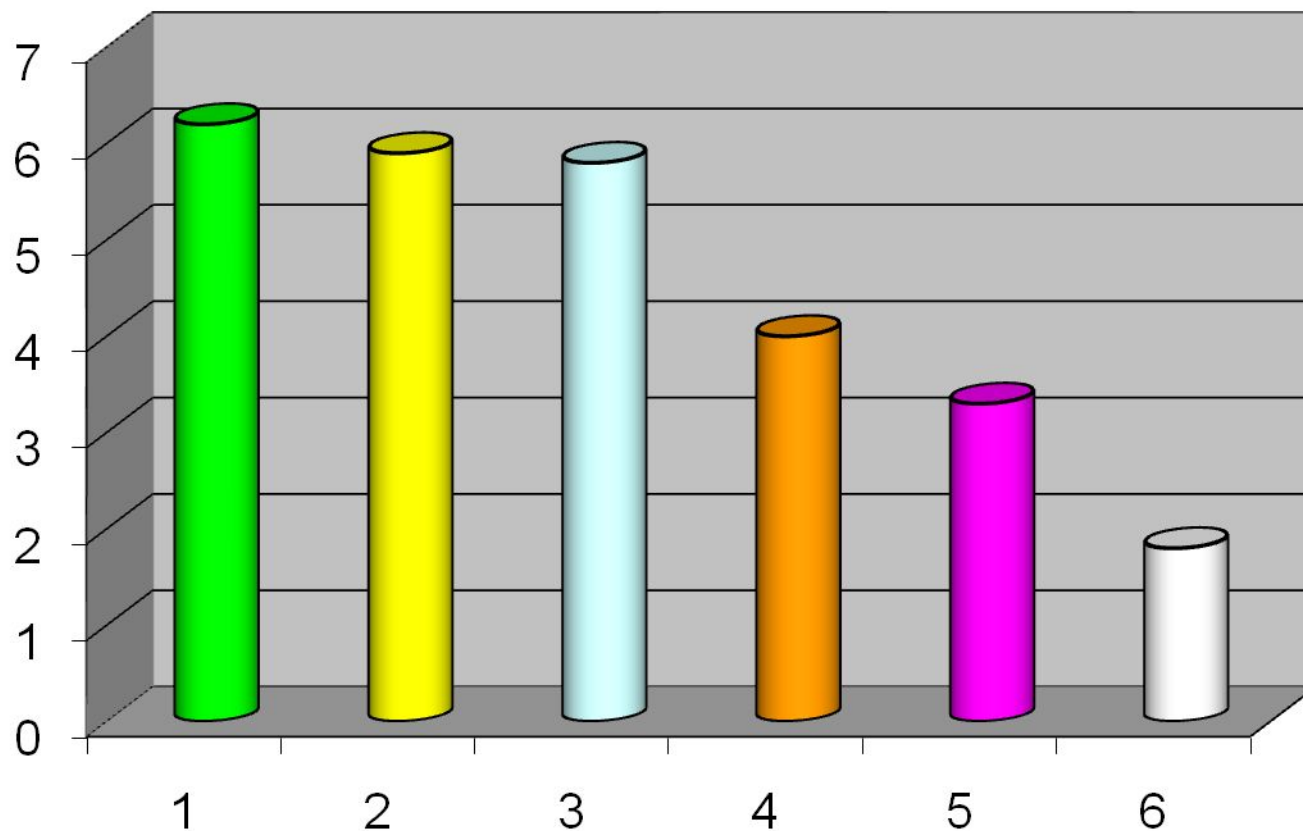
Ингибиторы АПФ (механизм действия)



Ингибиторы АПФ

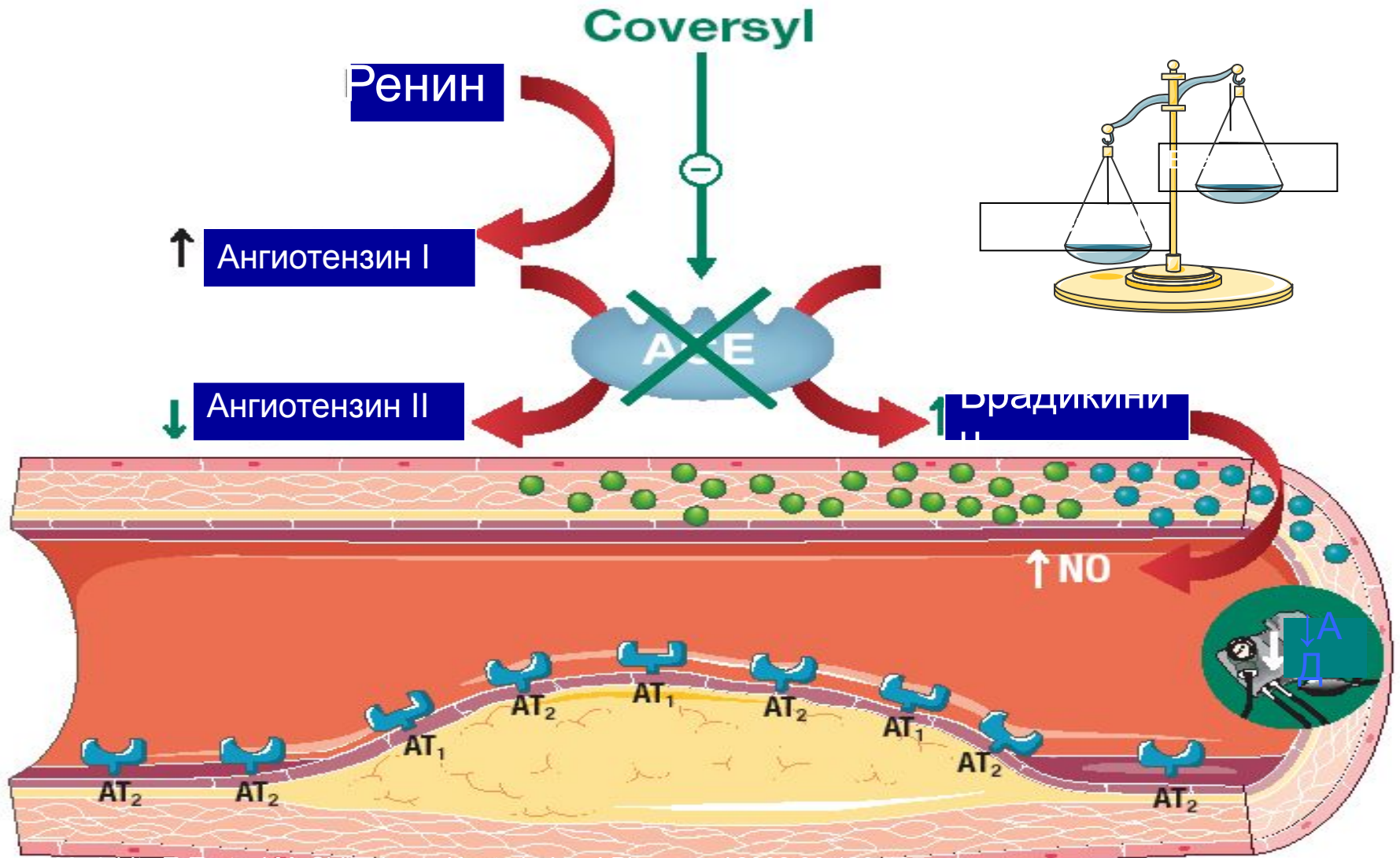
ПЛАЗМЕННАЯ РААС (10%) (циркулирующая)		ТКАНЕВАЯ РААС (90%) (аутокринно/паракринная) – эндотелий сосудов (ЦНС, сердце, почки, легкие, половые железы)
Квинаприлат (400)	ВЫСОКАЯ	Зофеноприлат (35)
Цилазаприлат (28)		Квинаприлат (33)
Беназеприлат (17)		Беназеприлат (27)
Фозиноприлат (14)		Периндоприлат (17)
Рамиприлат (12)		Рамиприлат (11)
Эналаприлат (5)		Лизиноприлат (6)
Лизиноприлат (5)	НИЗКАЯ	Эналаприлат (2,3)
Каптоприл (1)		Фозиноприлат (1,7)

Тканевая афинность ИАПФ



1- периндоприл, 2-квинаприл, 3-рамиприл,
4-эналаприл, 5-фозиноприл,

Ангиотензин II, брадикинин и NO



Эффекты ингибирования АПФ

Эффекты, опосредуемые брадикинином

- Вазодилатация
- Подавление адгезии моноцитов
- Повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы
- Активация тканевого активатора плазминогена (t-PA) и фибринолиза
- Подавление ремоделирования
- Антиоксидантное действие
- Предотвращение нарушения функции эндотелия

Эффекты, опосредуемые ангиотензином II

- Вазоконстрикция
- Адгезия моноцитов
- Рост, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток
- Активация ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и тромбогенеза
- Деградация основного вещества
- Выработка свободных радикалов кислорода
- Дисфункция эндотелия

Фармакологические свойства отдельных иАПФ

Препарат	T полу-выведения	Почечная элиминация (%)	Доза, мг	Сродство к тканевой РААС, специфичность
Ингибиторы, содержащие сульфгидрильную группу				
Каптоприл	2	95	25-100 (3 в сут)	Неотложная помощь, каптоприловая проба
Зофеноприл (зокардис)	4.5	60	7.5-30	Тк. РААС (35), ОИМ
Ингибиторы, содержащие карбоксильную группу				
Эналаприл	11	88	2.5-40 (2 в/сут)	
Лизиноприл (диротон, лизорил и др)	12	70	2.5-10 (1 сут)	
Периндоприл (престраум А)	16-20	75	5-10 (1-2 сут)	Тк. РААС (17)
Квинаприл (аккупро)	12-16	75	10-40 (1 сут)	Тк. РААС (27)
Рамиприл (хартил)	8-14	85	2.5-10 (1 сут)	Тк. РААС (11)
Спираприл	>24	50	3-6 (1 сут)	
Ингибиторы, содержащие фосфонильную группу				
Фозиноприл (моноприл)	12	50	10-40 (1 сут)	ХПН

Оригинальные и дженерики

- **Периндоприл**
престариум А
перинева (KRKA)
парнавел (Ozon, РФ)
- **Рамиприл**
тритаце (Sanofi)
дилапрел (Вертекс)
хартил (EGIS),
амприлан (KRKA)
пирамил (Sandoz)

Лизиноприл: водорастворимый *(при болезнях печени)*

- Оригинальный
Диротон

- Дженерики
 - Лизорил
 - Ирумед
 - Лизиноприл
и др.

Фозиноприл:

*два пути выведения
(при болезнях почек), уменьшение
ТИМ, хорошая переносимость.*

- Оригинальный
моноприл

- Дженерики
- Фозикард
и др.

БРА

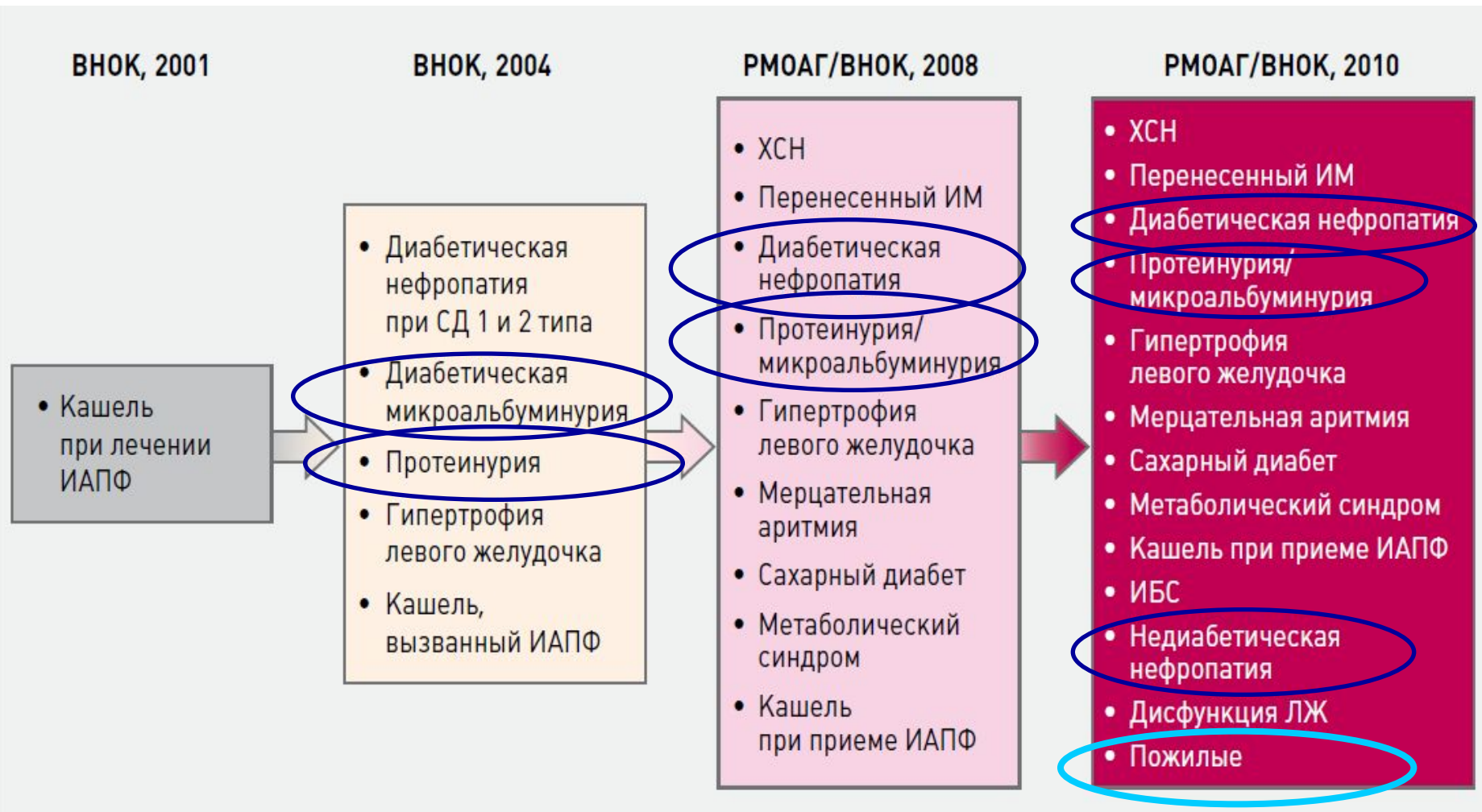
- блокаторы
рецепторов

к АII

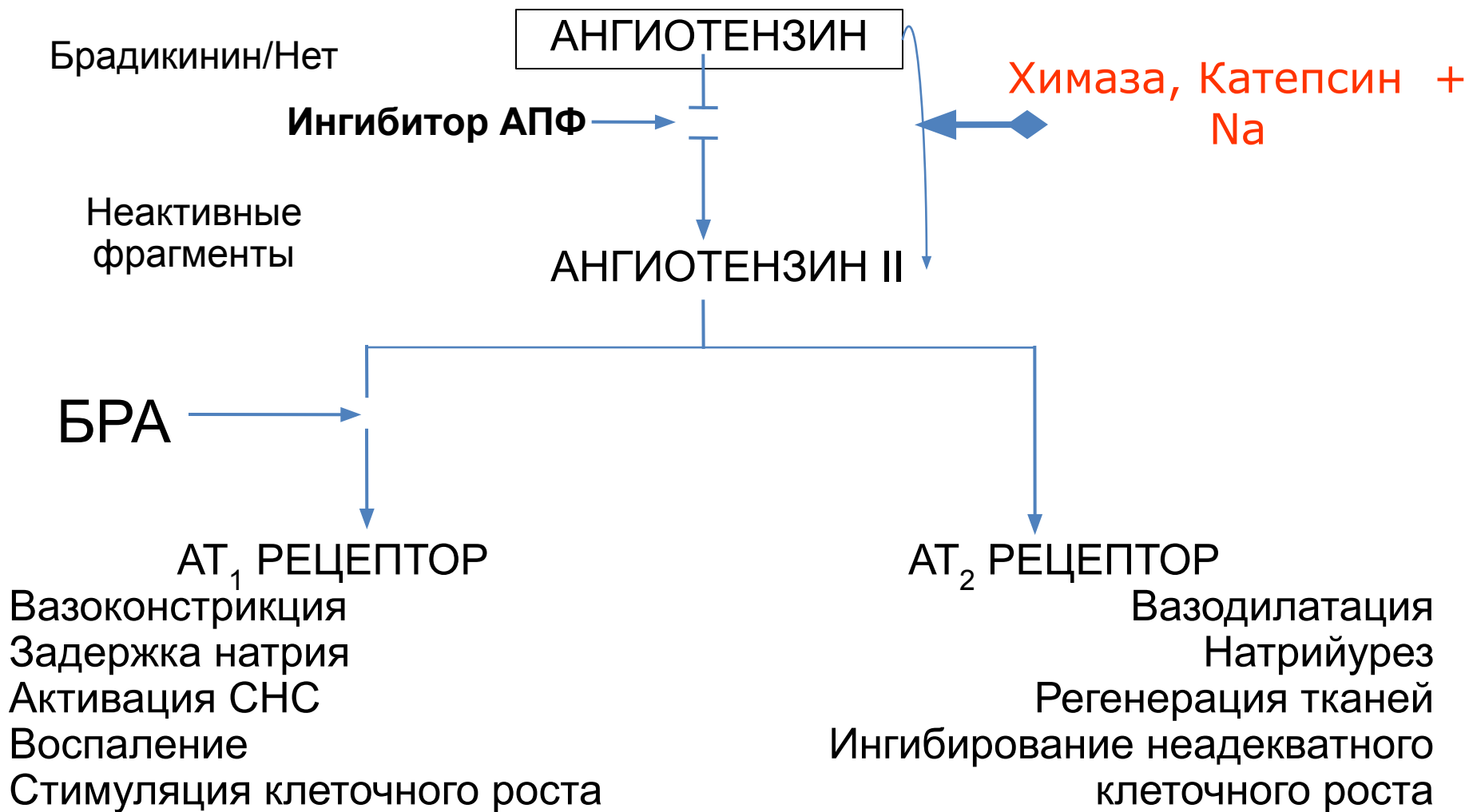
(сартаны)



Эволюция рекомендаций назначения БРА



Эффект ускользания ингибиторов АПФ



Эффекты ангиотензина II на AT₁ и AT₂ рецепторы

AT₁

блокада

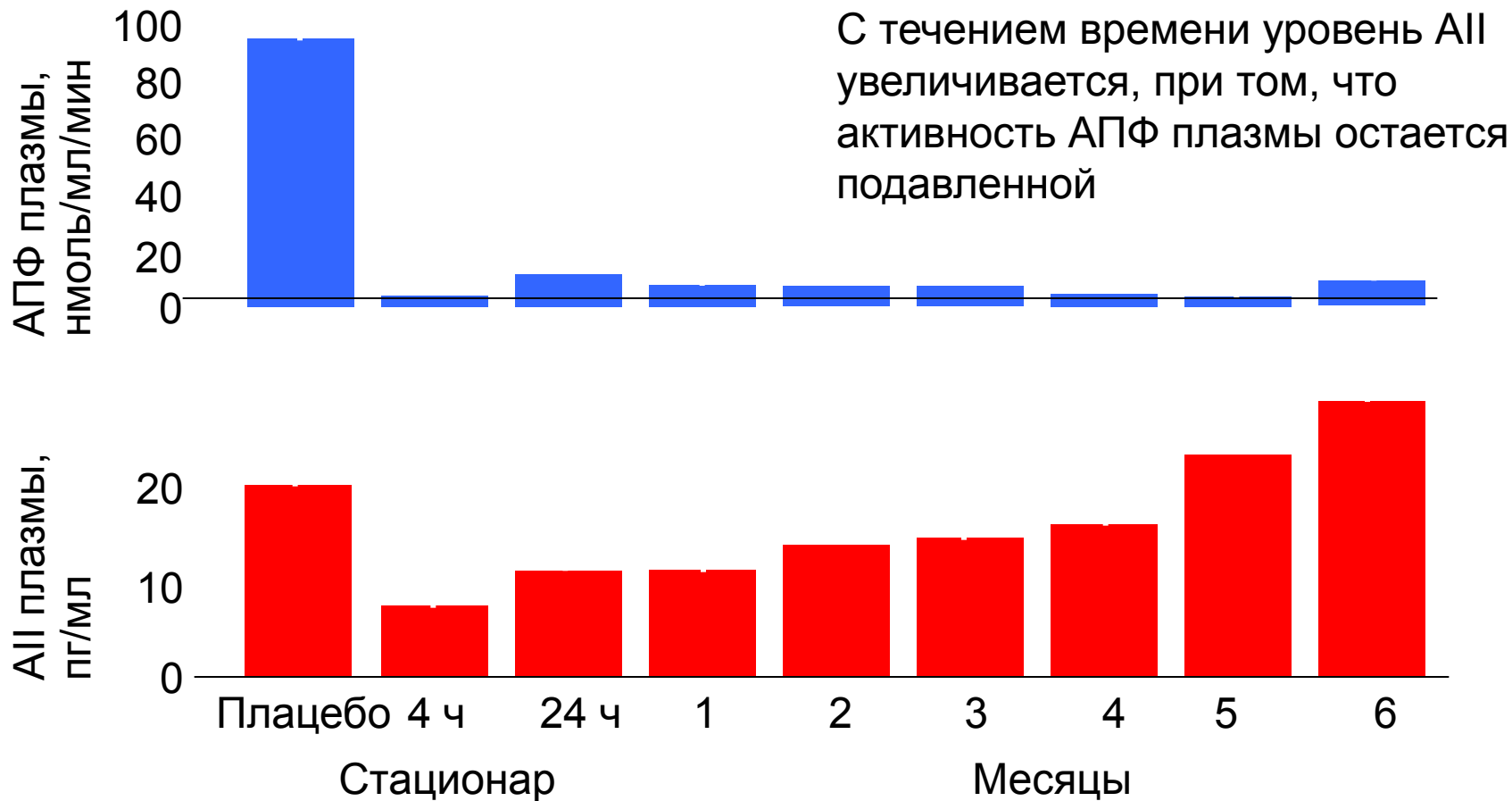
- Вазоконстрикция
- Высвобождение альдостерона
- Окислительный стресс
- Высвобождение вазопрессина
- Активация СНС
- Ингибирует высвобождение ренина
- Реабсорбция почкой Na⁺ и H₂O
- Клеточный рост и пролиферация

AT₂

стимуляция

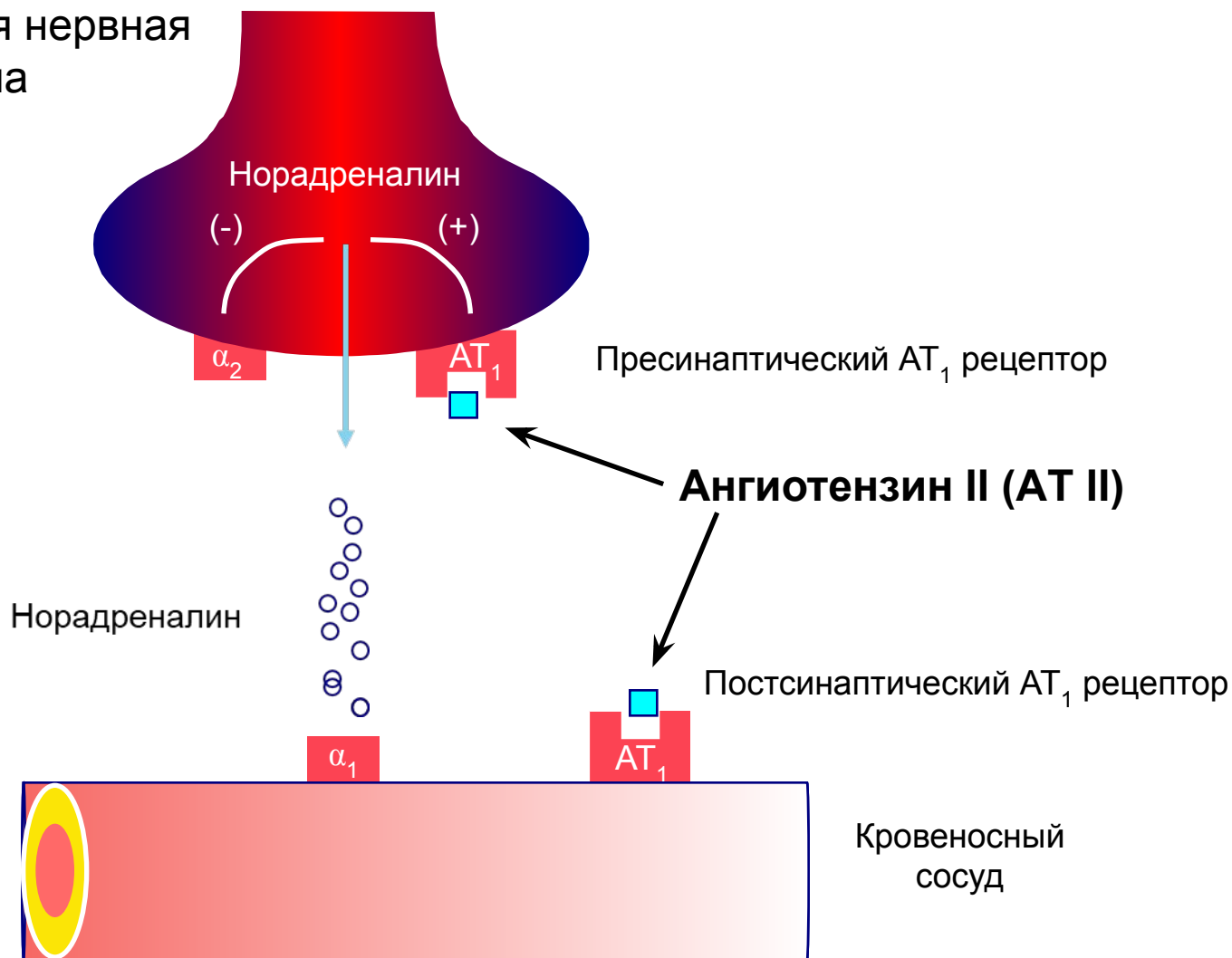
- Вазодилатация
- Антипролиферация
- Продукция брадикинина
- Освобождение NO
- **Апоптоз**
- **Антидиурез/антинатриурез**

Эффект «ускользания» при лечении иАПФ



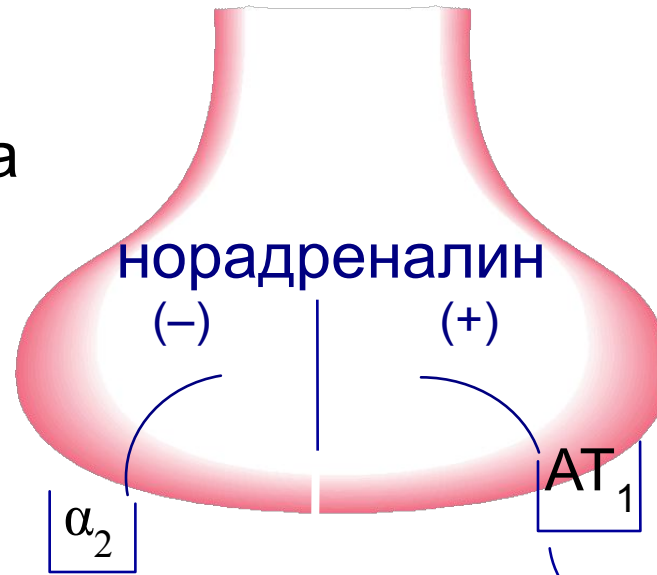
Эффекты ангиотензина II

Симпатическая нервная система



Механизм центрального действия

Симпатическая нервная система

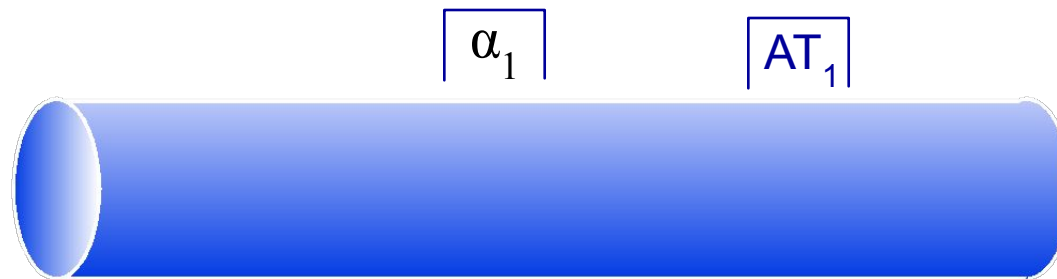


норадреналин

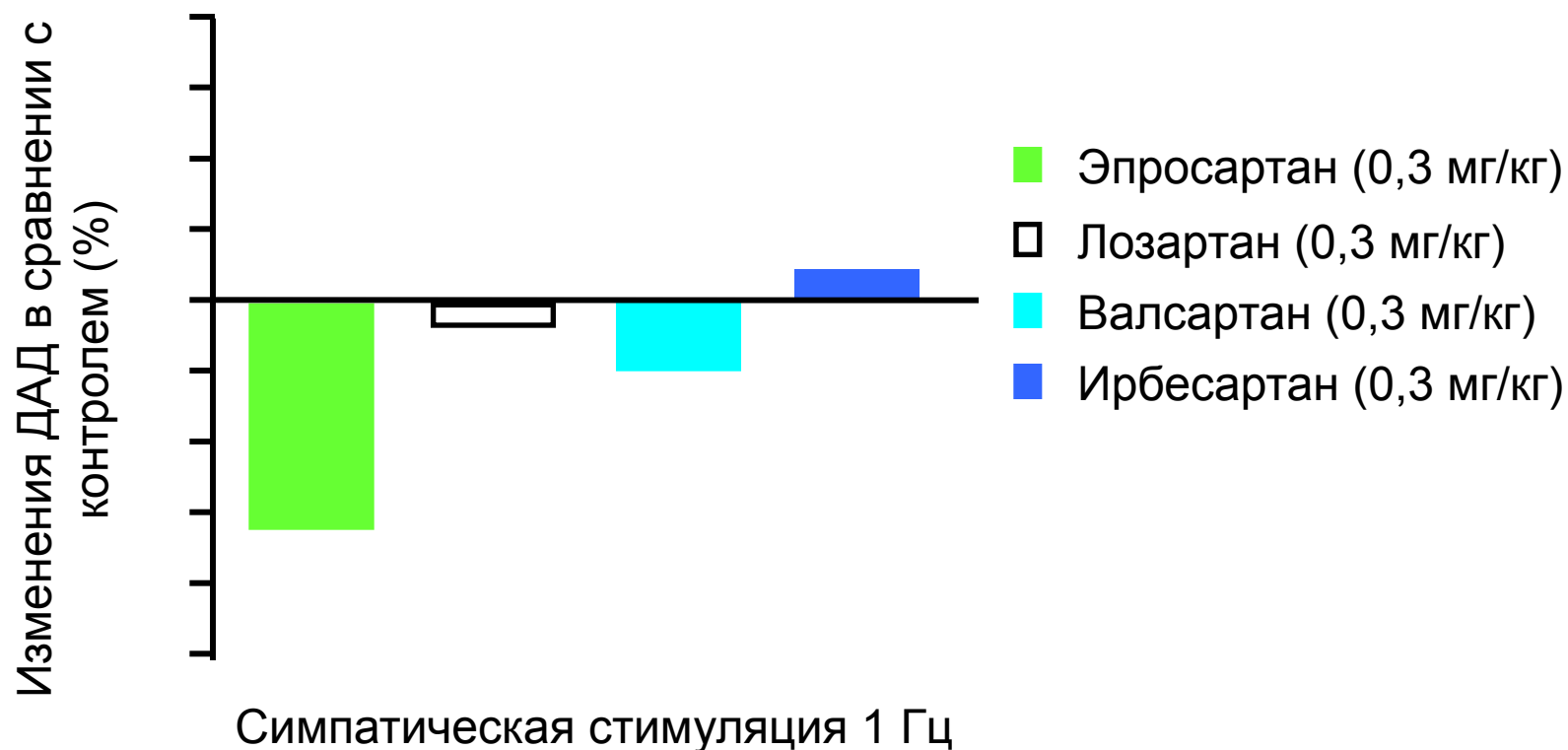
АII

сартан

Кровоток



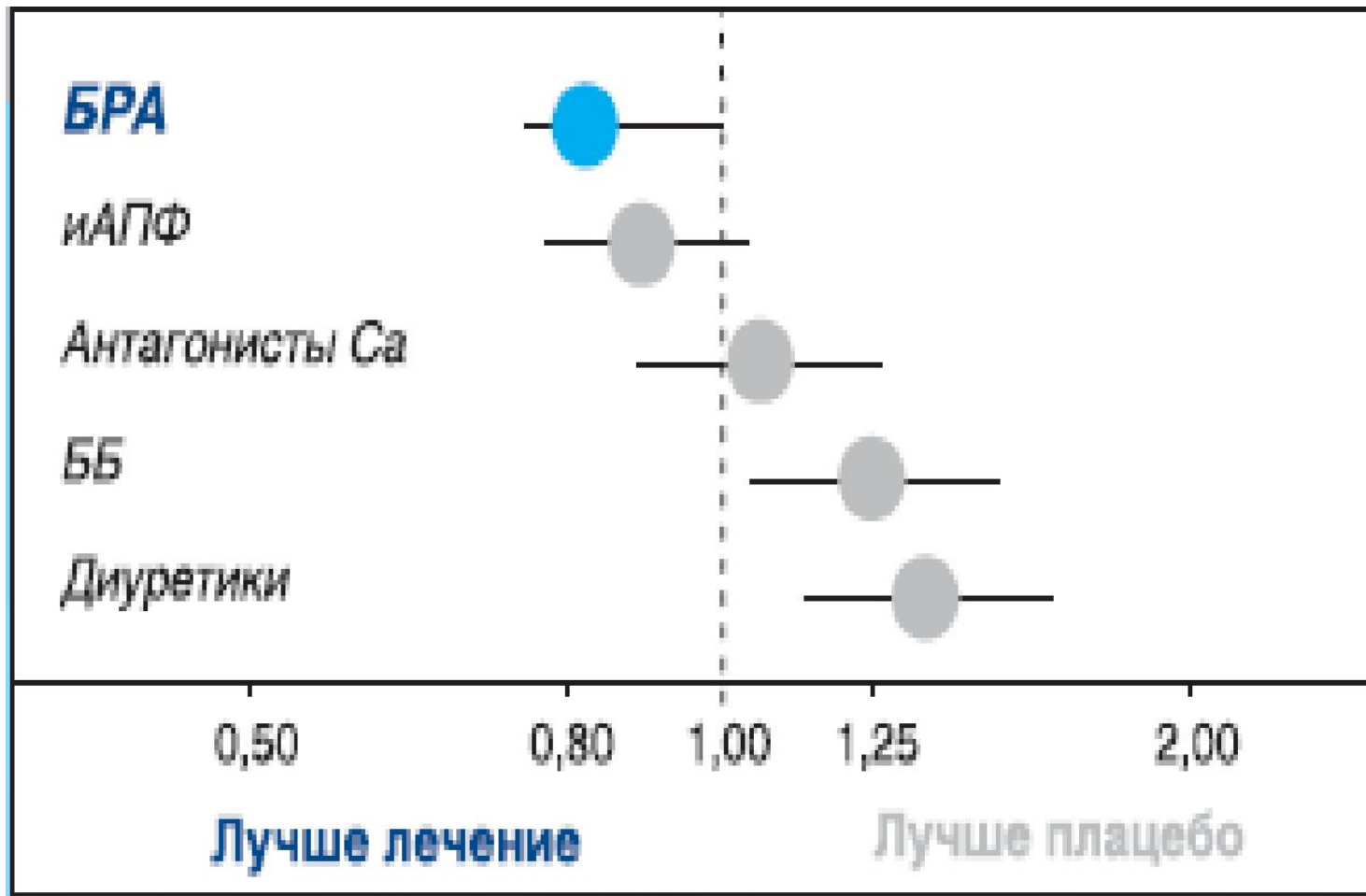
Эпросартан снижает активность симпатической нервной системы



Новые случаи сахарного диабета

Метаанализ 22 исследований

143 153 пациента



У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией

- Терапия лозартаном замедляет развитие 2СК / ТХПН / смерть и прогрессирование ТХПН**
- Терапия лозартаном уменьшает протеинурию и скорость снижения функции почек**
- Терапия лозартаном снижает частоту госпитализации по поводу ХСН**
- Эти благоприятные изменения часто не зависят от достигнутого уровня АД**

Общие свойства БРА

- нет эффекта «ускользания», как у ингибиторов АПФ.
- нет накопления кининов (сухой кашель).
- почечная протекция, уменьшение микроальбуминурии
- центральное действие (пресинаптическая блокада АII рецепторов)

Химическая структура БРА



Фармакокинетические параметры сартанов

Препарат	Биодоступность (%)	Активный метаболит	T _{max} (ч.)	T _{1/2} (ч)	Выведение ч/з печень (%)	Выведение ч/з почки (%)
Лозартан	12–67	Да (EXP-3174)	0,25-2	1,8–2,5 (6–9) =7,8-11,5	65	35
Валсартан	23	Нет	2-4	5–9	83	17
Ирбесартан	60–80	Нет	1,5-2	11–15	80	20
Кандесартан	40	Да	3-4	3,5–4 (9)	67	33
Телмисартан	40	Нет	0,5-2	16–23	99	1
Эпросартан	13	Нет	1-2	5–9	90	7

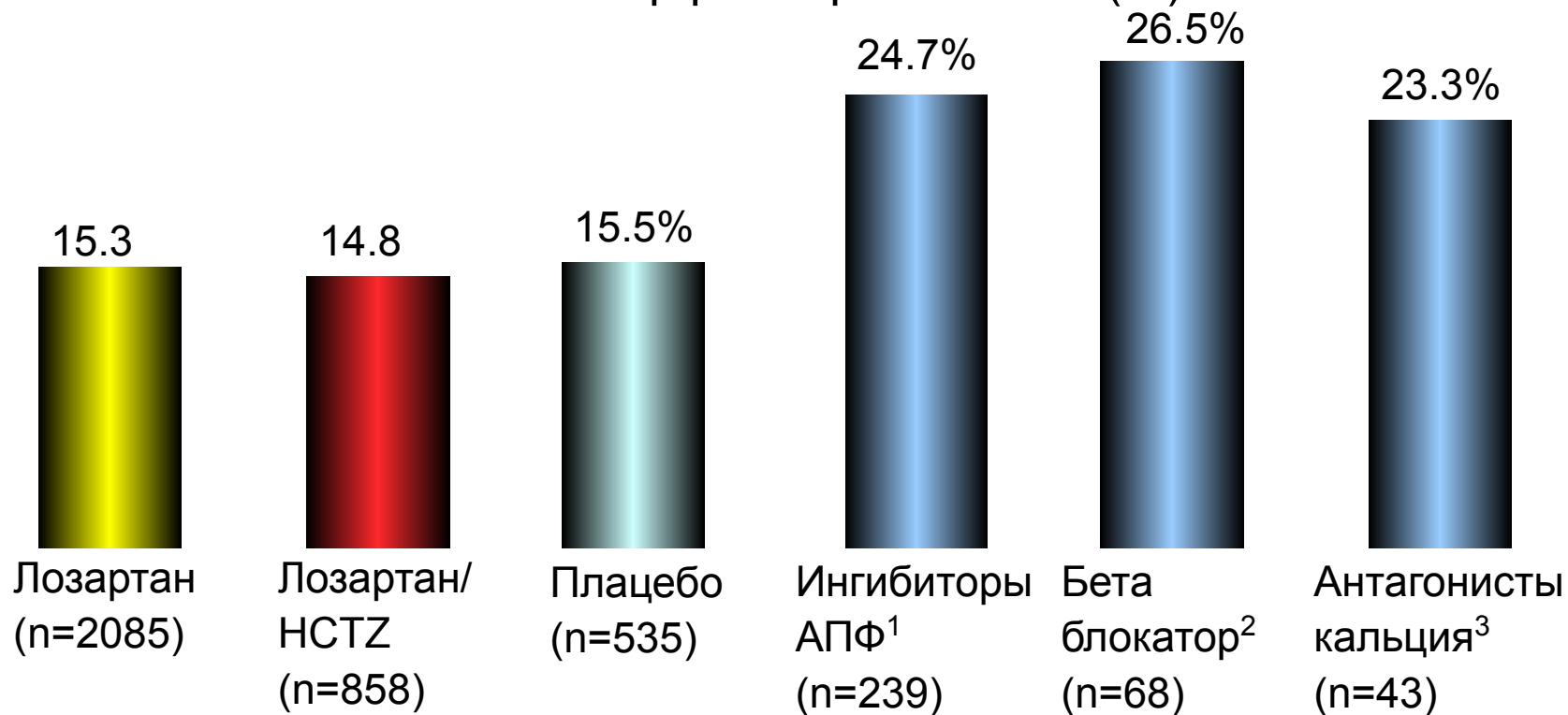
* – в скобках приведены фармакокинетические параметры активных метаболитов блокаторов AT1-ангиотензиновых рецепторов.

Свойства блокаторов рецепторов АПІ

Препарат	Био-доступность	Дозы	Печень/ почки, %	Примечания
Лозартан (Козаар)	33	50 -100 мг	55/45	<i>Мочевая кислота потенция</i>
Валсартан (Диован)	23-25	80 -160 мг	83/17	<i>Протекция сердца (ОИМ)</i>
Эпросартан (Теветен)	13-15	600 мг	93/7	<i>Протекция мозга</i>
Ирбесартан (Апровель)	60-80	40 -160 мг	99/1	<i>МА</i>
Телмисартан (Микардис)	30-60	150 - 300 мг	80/20	<i>Сахарный диабет</i>
Олмесартан (Кардосал)	50-70	20 - 80 мг	55/45	<i>Подавление воспаления</i>
Кандесартан (Атаканд)	35-55	8 -16 мг	70/30	<i>ХСН, сердце (МА)</i>
Азилсартан (Эдарби)	60	20 - 80 мг	55/45	<i>Протекция, пролонг</i>

Хорошая переносимость лечения сартанами

Количество пациентов, у которых наблюдался хотя бы один
побочный эффект при лечении (%)



АПФ = каптоприл, эналаприл, лизиноприл

²Бета-блокатор = атенолол

³Антагонисты кальция = фелодипин ER

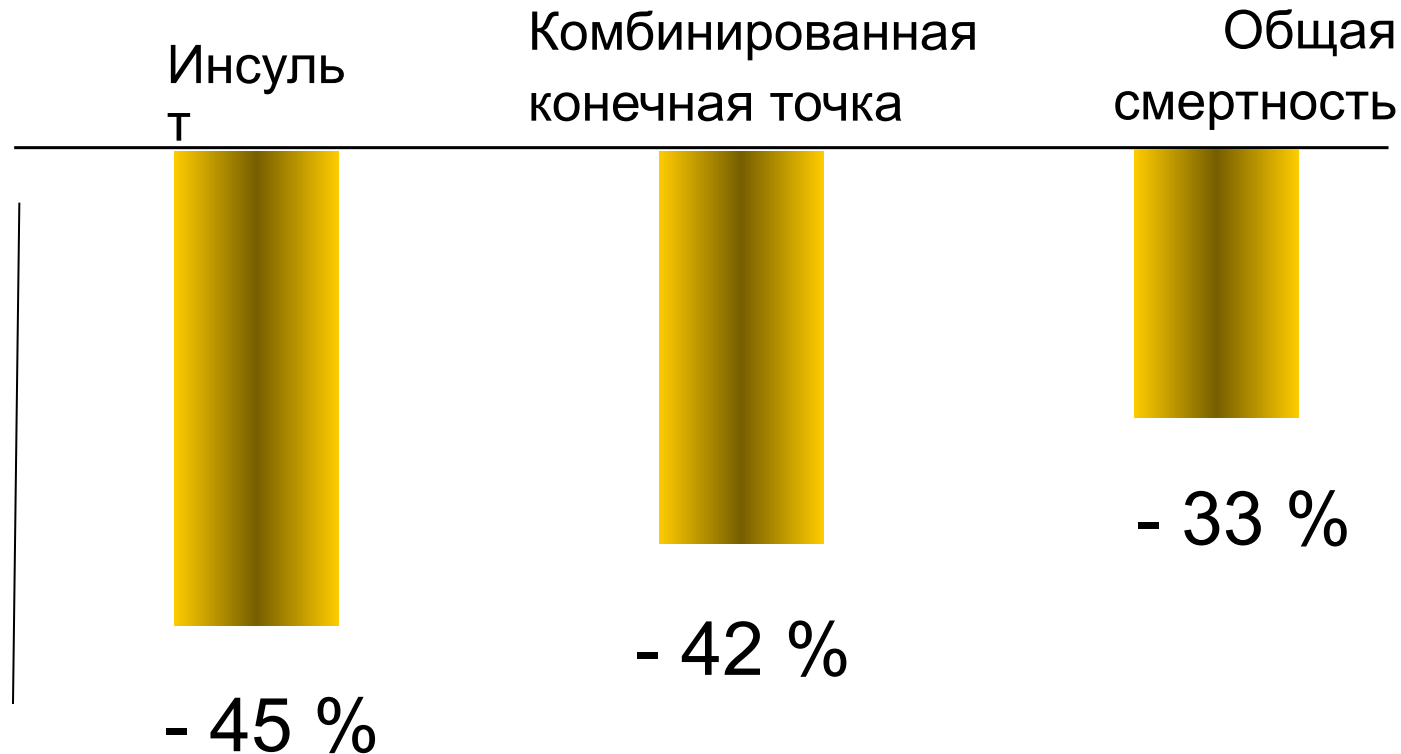
Дженерики: лозартан.

- Оригинальный препарат – Козаар
 - Лозап, Лозап Н (Zentiva, Чехия)
 - Лориста (KRKA)
 - Презартан (Ipsa, Индия), Презартан Н
 - Лазорел (Sandoz, Швейцария)
- и др

Дженерики: лозартан

- Оригинальный препарат – Козаар
- Лозап, Лозап Н (Zentiva)
- Презартан (Ipsa), Презартан Н
- Лазорел (Sandoz)
- Вазотенз (Actavis), Вазотенз Н
- Блоктран (Фармстандарт)

Эффективность лозартана у пациентов с АГ, ГЛЖ и МА



Специфические свойства лозартана

урикозурический эффект (*ИБС, МС, подагра*)

позитивное влияние на эректильную функцию

противовоспалительное и антиагрегантное действие

ослабление окисления ЛПНП

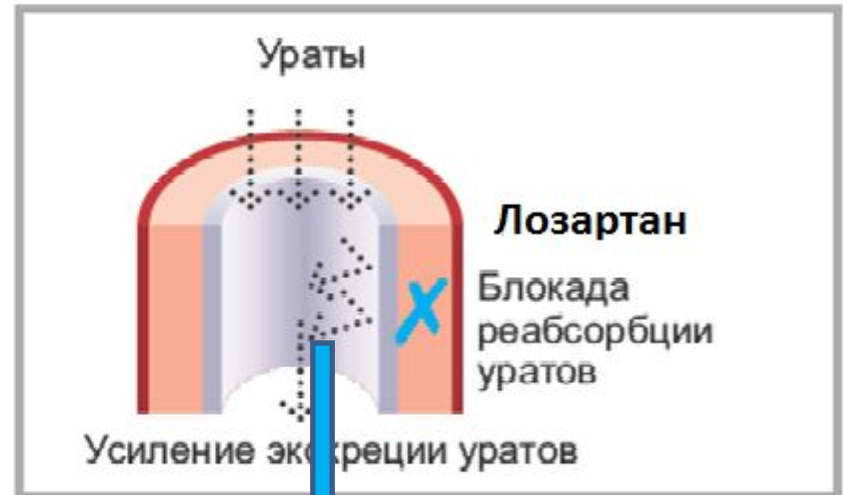
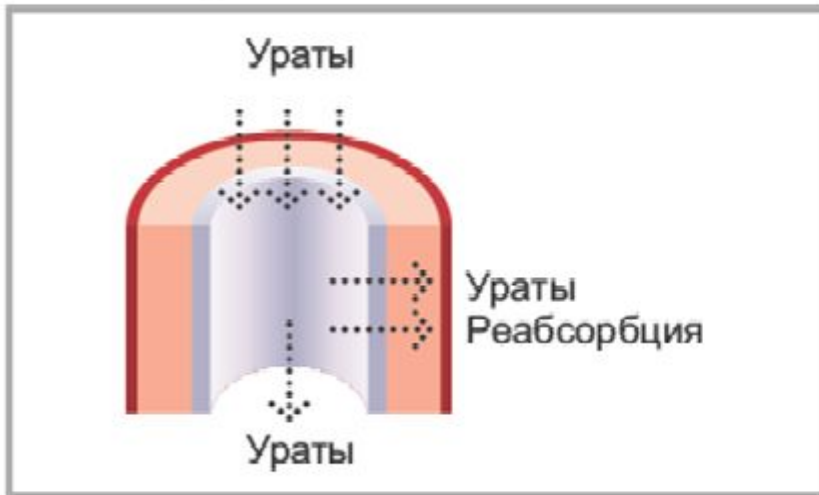
улучшение когнитивных функций (*ХИГМ*)

Урикозурический эффект лозартана

- Влияет на транспортер URAT1, ингибируя захват уратов, повышая фракционную экскрецию МК (3-30%)
- Снижает уровень МК плавно, предупреждая возможное развитие обострений суставного синдрома
- Вызывает снижение pH мочи, предотвращая осаждение МК и камнеобразование в почках и мочевых путях
- Эффект прямой, в первые 4 часа приема препарата, дозозависимый.

- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
- Bardin T. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 497-8.
- Насонов Е.Л., Барскова В.Г. Применение лозартана у больных подагрой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008; 7(2), 51 - 54

Транспортер URAT1 и лозартан



**Усиление экскреции
мочевой кислоты до 30%**

Снижение pH

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и гиперурикемия

Свободные
жирные кислоты

Пул мочевой
кислоты

Лозап или Лозап Плюс ?

Триглицериды

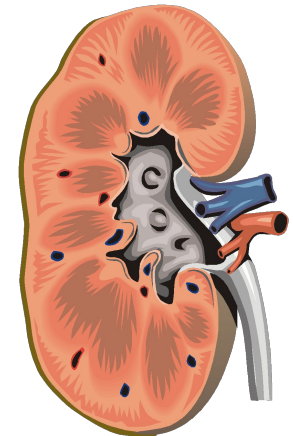
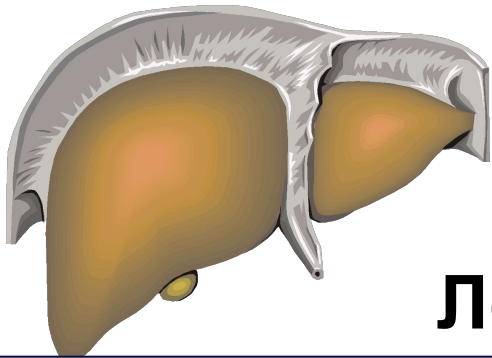
Алкоголь

Лактат

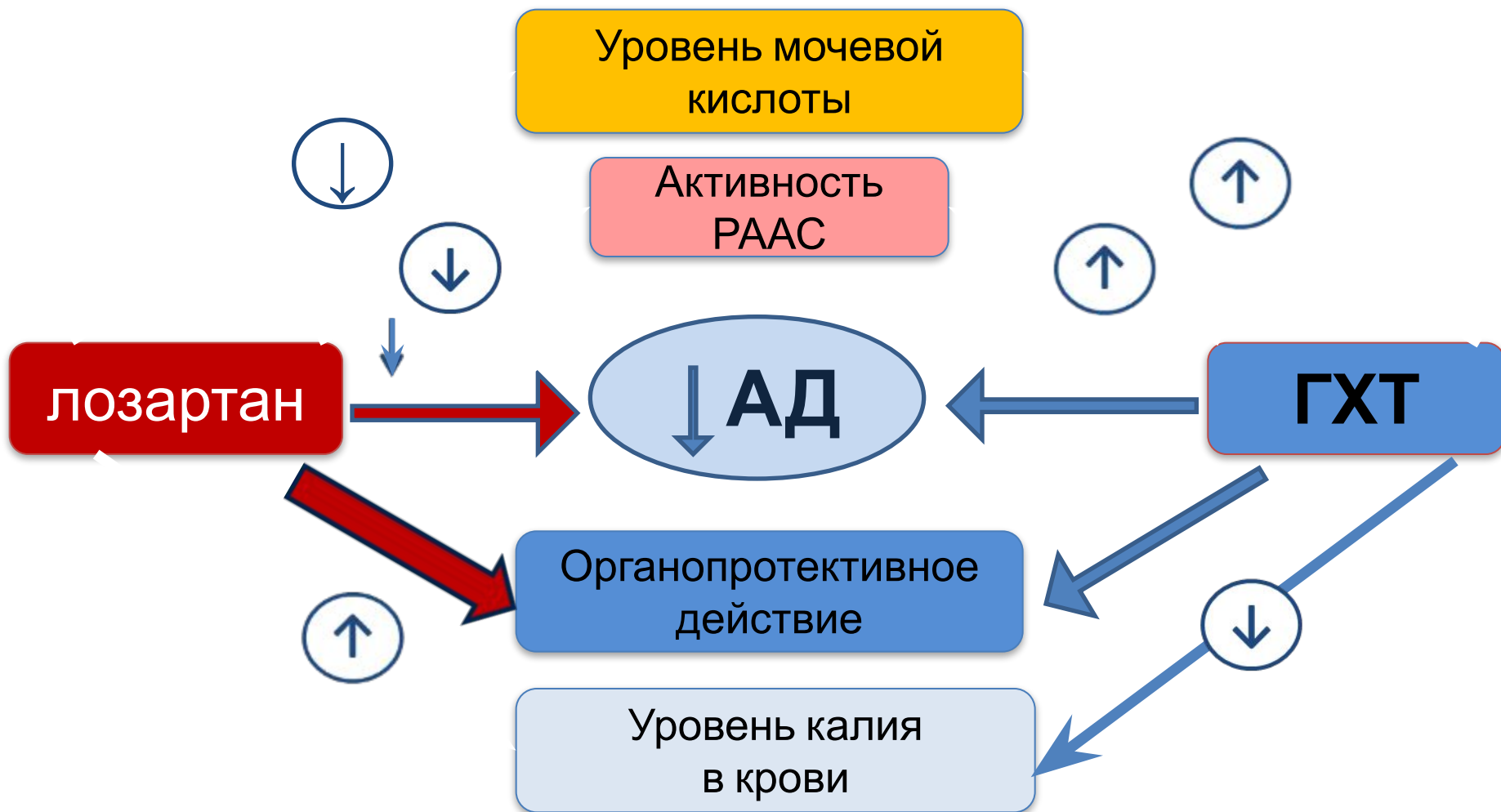
Лептин

Диуретики

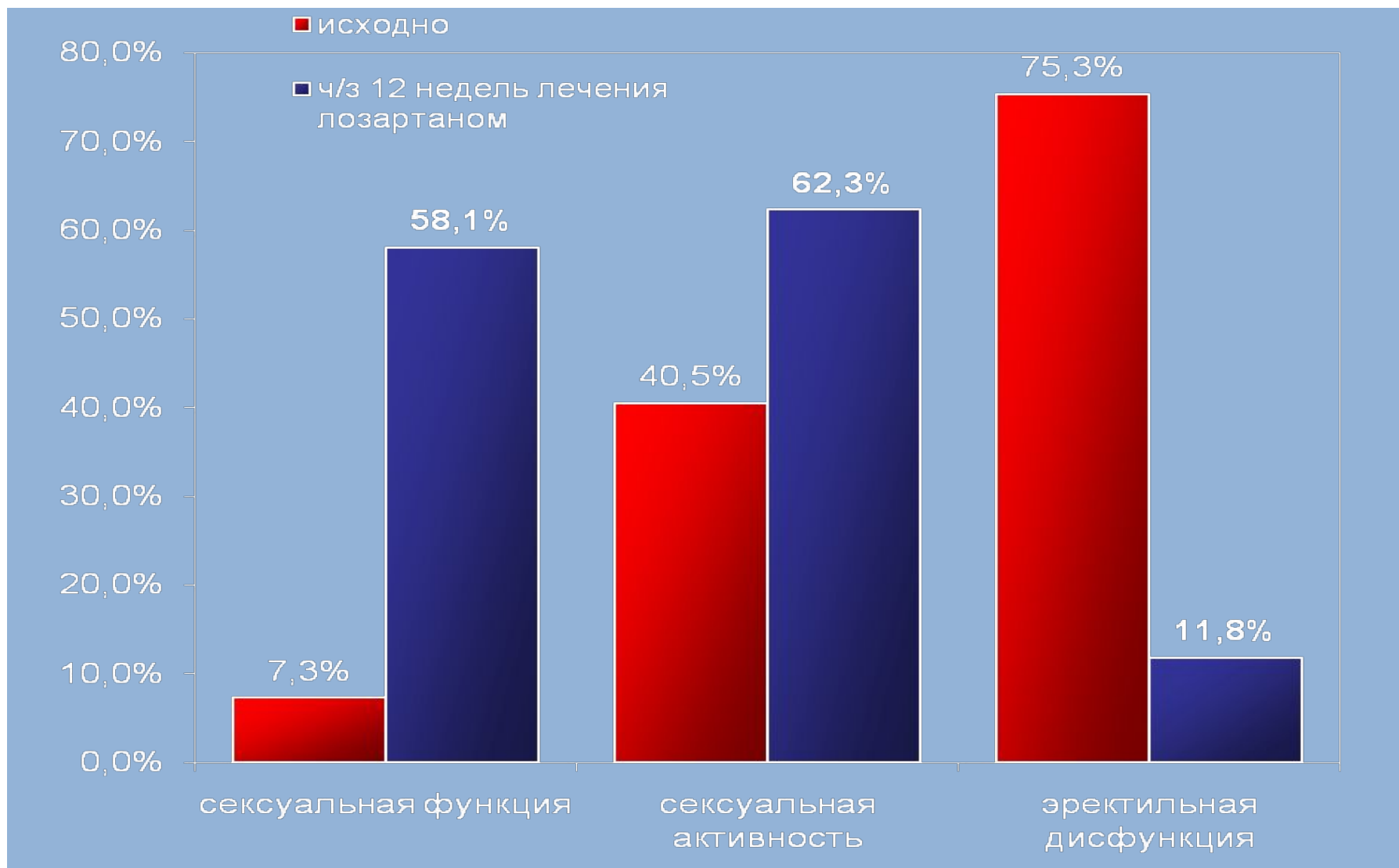
Мочевая кислота, камни,
подагрическая почка



Преимущества комбинации АРА II с диуретиком



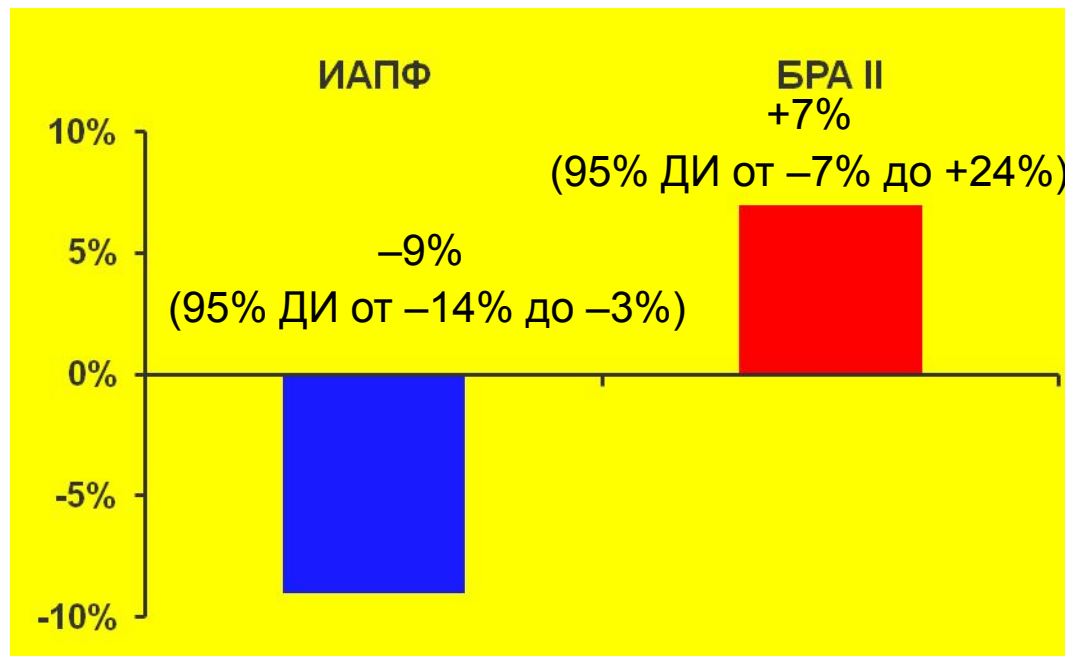
Влияние лозартана на потенцию



Сартан и ингибитор АПФ: плюсы и минусы.

Не зависящая от влияния на АД эффективность ингибиторов АПФ и
БРА для профилактики развития инфаркта миокарда

Возможно применение валсартана - диован



Статистически значимые различия между ингибиторами АПФ и БРА
во влиянии на риск развития ИМ ($p = 0,001$)

Turnbull F. Анализ, проведенный Объединением исследователей гипотензивной терапии
15-th European Meeting on Hypertension, June 17 - 21, 2005, Milan, Italy

Эффекты ангиотензина II на AT₁ и AT₂ рецепторы

AT₁

блокада

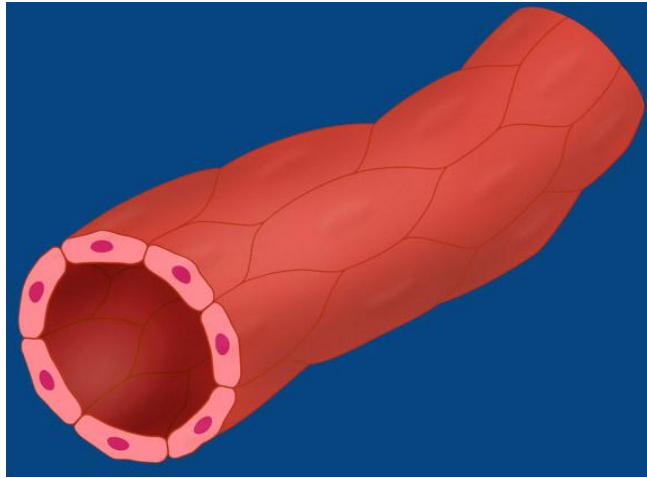
- Вазоконстрикция
- Высвобождение альдостерона
- Окислительный стресс
- Высвобождение вазопрессина
- Активация СНС
- Ингибирует высвобождение ренина
- Реабсорбция почкой Na⁺ и H₂O
- Клеточный рост и пролиферация

AT₂

стимуляция

- Вазодилатация
- Антипролиферация
- Продукция брадикинина
- Освобождение NO
- Апоптоз
- Антидиурез/антинатриурез

Апоптоз эндотелиальных клеток и атеросклероз



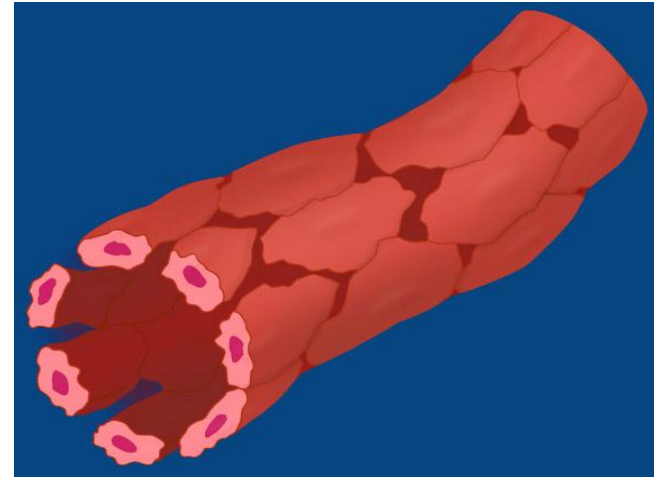
Активность апоптоза
в норме: 3%



Обновление эндотелиального
слоя



**Защита от
атеротромбоза**



Избыточная активность
апоптоза



Разрывы в
эндотелиальном слое



**Триггер возникновения эрозии
и разрыва
атеросклеротической
бляшки**

Дженерики: валсартан.

Оригинальный препарат – Диован

- Вальсакор (KRKA)
- Валз (Actavis)
- Нортиван (GR)

Валсартан единственный сартан,
назначаемый после ОИМ

Отзыв некоторых препаратов валсартана

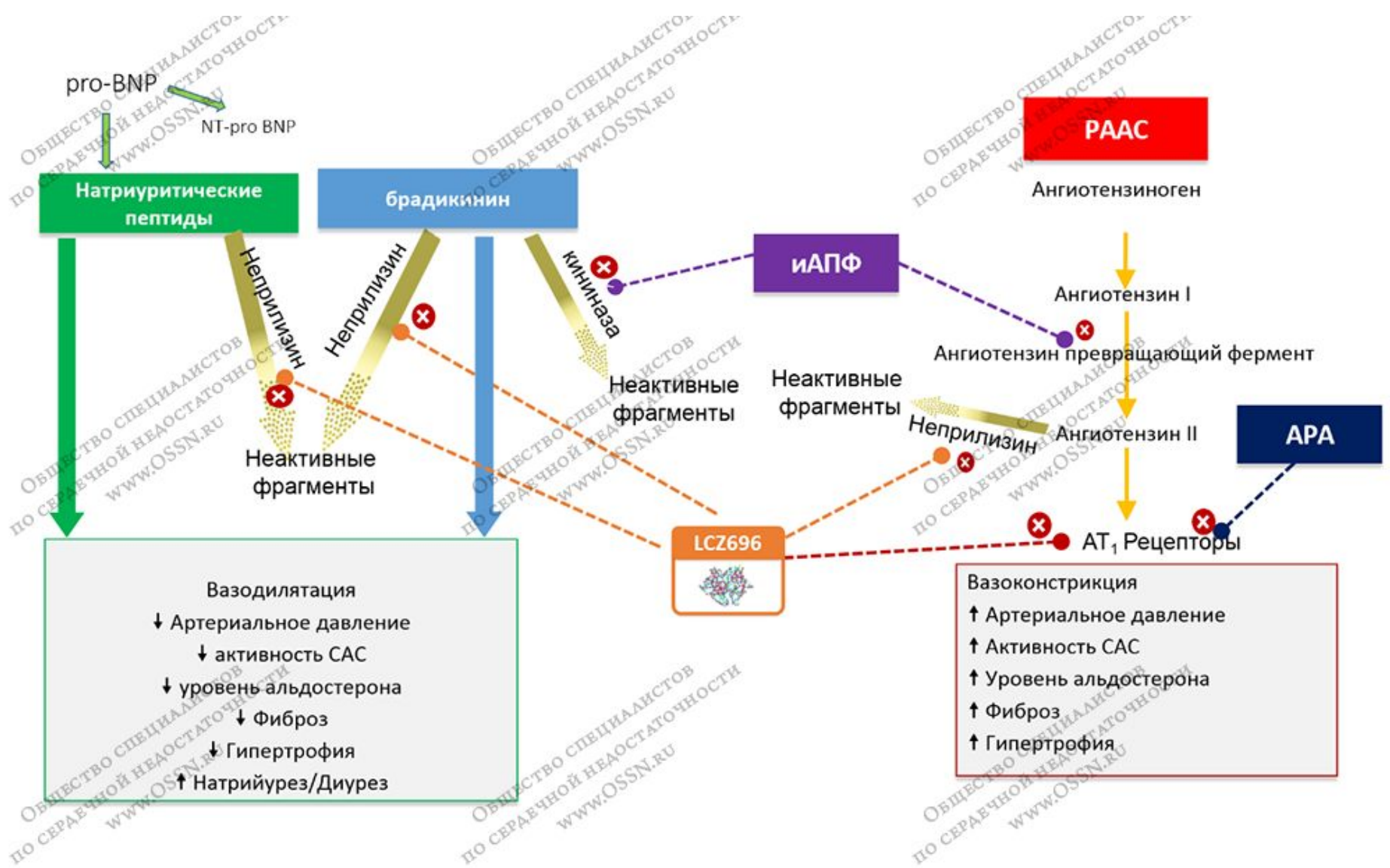
5 июля 2018 г. ЕМА начало расследование в связи с выявлением потенциально небезопасной примеси NDMA в субстанции валсартана китайской компании Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co. Ltd.

По данным информационного письма от ФС РЗН от 20.07.18 г. перечень ЛП, содержащих субстанцию «Валсартан» производства «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко., Лтд.», в отношении которых приняты решения об отзыве/прекращении обращения

- ООО «Тева» - 376 серий Валз, Валз Н
- АО «Гедеон Рихтер» - Нортиван
- ЗАО «Северная Звезда» - Валсартан - СЗ
- ЗАО «Медисорб» - Валсартан МС
- ООО «Озон» - Валсартан
- АО «Санофи» - Валсартан Зентива

Лозартан & Валсартан

	Лосартан	Валсартан
Био-доступность	33%	Индивидуальна, средняя 23%, прием пищи блокирует всасывание на 48%
Метаболизм	Печень, более активны метаболиты	Печень
T 1/2	Лозартан 1,5 -2,5 ч, метаболиты 3-9 ч; суммарно до 11,5 ч.	1-я фаза менее 1 ч, 2-я 9 ч.
Выведение	35% моча, 60% кал	30% моча, 70% кал
Дозы	Средняя 50 мг 1 раз в сутки. Максимальная 100 мг, возможен 2 кратный прием	80 мг 1 раз или по 40 мг 2 раза Максимальная суточная доза 320 мг
Ограничения	Осторожно при циррозах	Осторожно у водителей, при нарушении проходимости желчных путей



Entresto

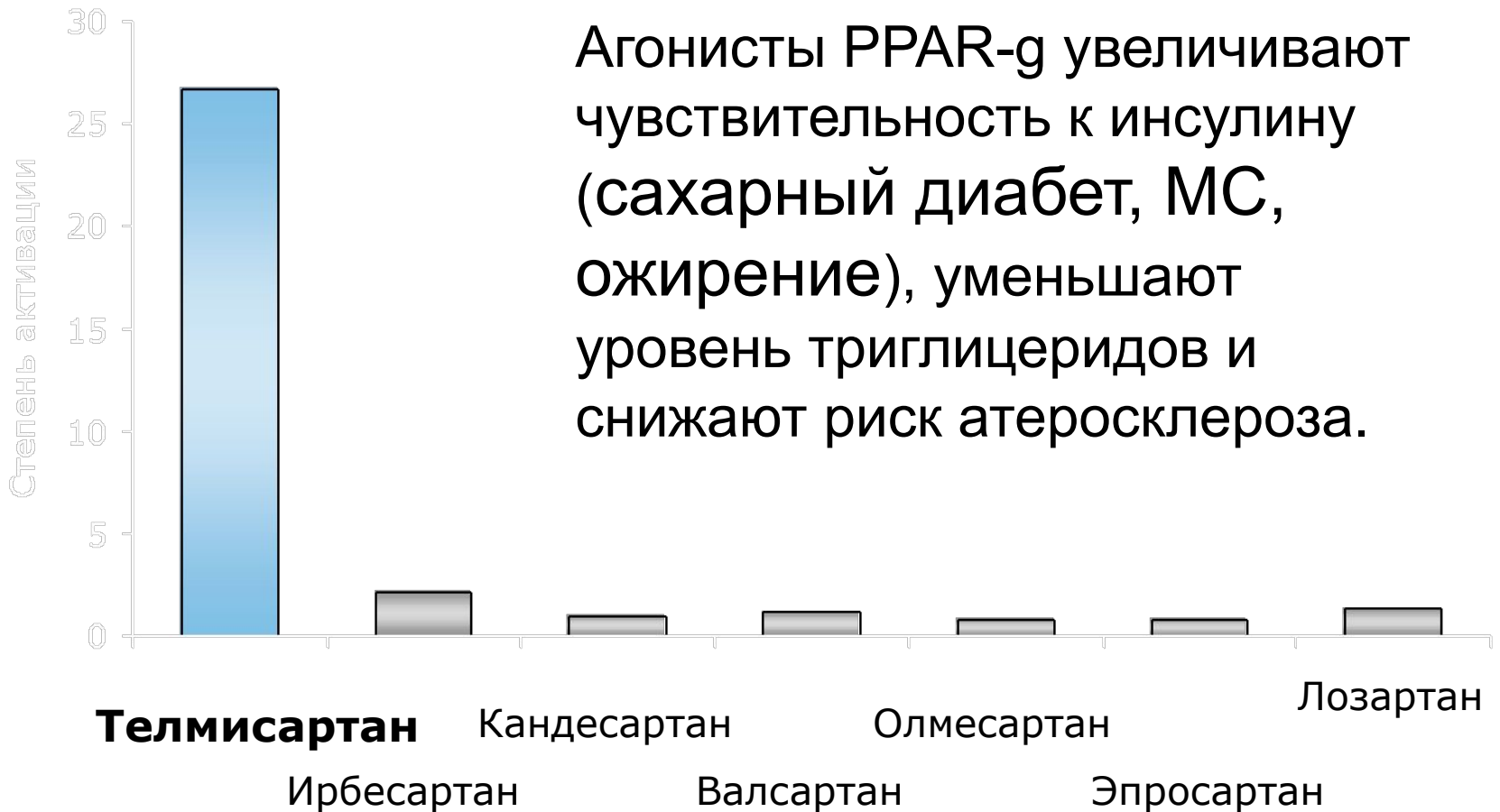
Лозартан & Валсартан

	Лосартан	Валсартан
Показания		
АГ	+	+
ХСН	+	+
ОИМ	-	+
Диабетическая нефропатия	+	-
Профилактика инсульта, ОИМ	+	-

Телмисартан

Телмисартан (микардис) активирует PPAR γ

Активация PPAR γ



Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR-γ): метаболические эффекты

Жировая ткань,
макрофаги, стенка сосудов

PPAR-γ

**Уменьшение
инсулинорезистентности:**

- ↑ поглощение глюкозы скелетными мышцами, жировой тканью и печенью
- ↓ синтез глюкозы печенью

**Подавление
воспаления и
атерогенеза:**

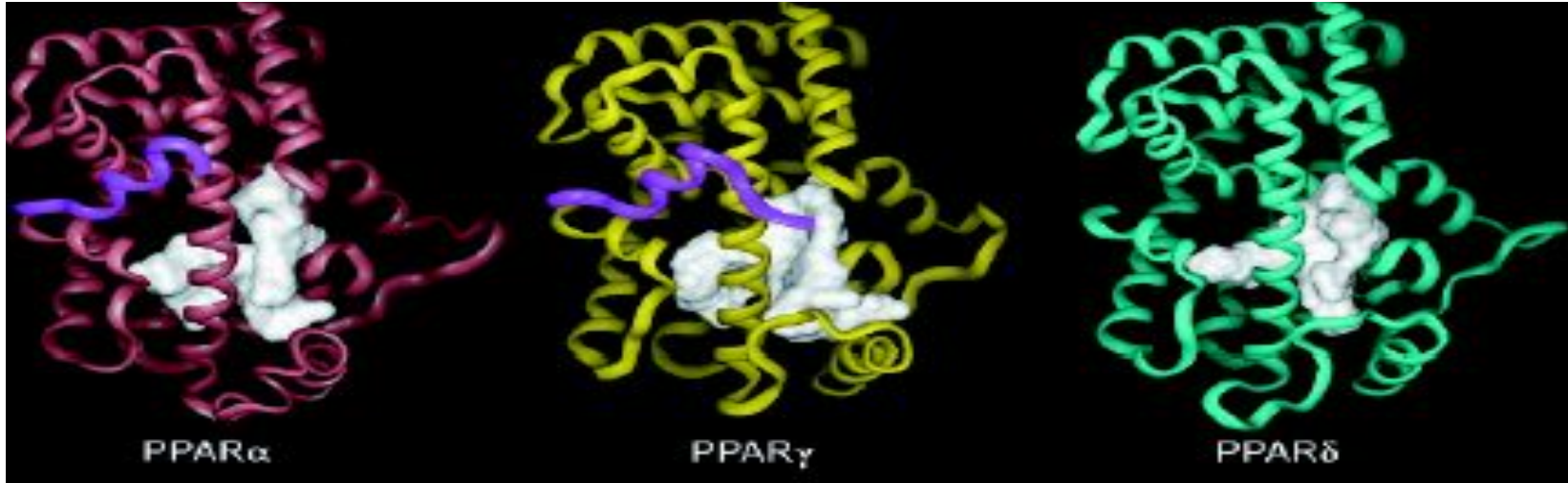
- ↓ продукция воспалительных цитокинов
- ↓ синтез молекул клеточной адгезии
- ↑ синтез оксида азота
- ↓ выработка фактора роста фибробластов
- ↑ обратный транспорт холестерина

**Нормализация липидного
обмена:**

- перераспределение свободных жирных кислот из мышц и печени в жировую ткань
- ↑ дифференцировка адипоцитов
- ↑ апоптоз крупных адипоцитов
- ↑ синтез адипонектина

1) Wakino S. Journal of Diabetes and Its Complications 2002; 16: 46–49. 2) Rosen. E. J. Biol. Chem. 2001, 276:37731-37734. 3) Desvergne B. Endocrine Reviews 20(5): 649–688.

Типы PPAR рецепторов



PPAR α - печень (фибраты)

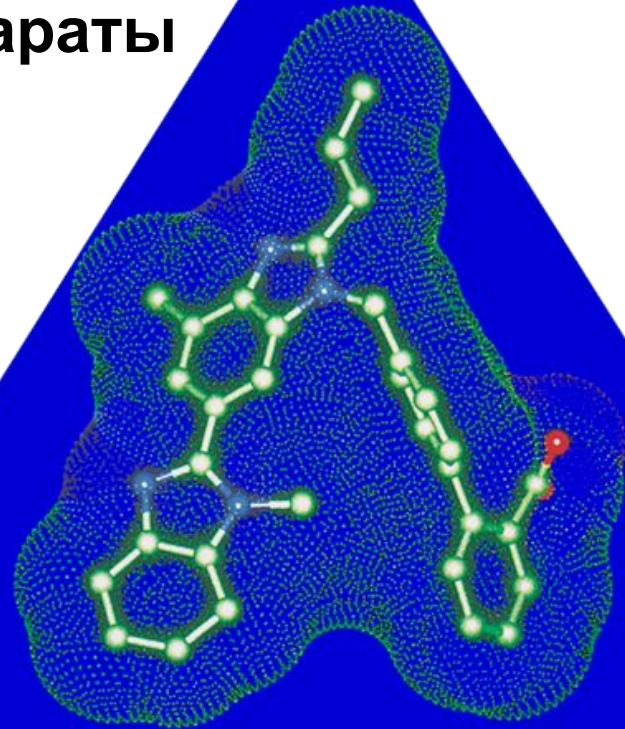
PPAR β - мышечная ткань

PPAR γ - жировая ткань (тиазолидиндионы, БРА)

Рентгенологическая структура телмисартана

Структура молекулы телмисартана имеет сходство с тиазолидиндионами - препараты для лечения СД.

Это обеспечивает частичную активацию РРА γ -рецепторов, которая составляет приблизительно 25–30% от максимального уровня, достигаемого при приеме пиоглитазона или розиглитазона.



Телмисартан и глитазоны

Эффект	Неселективные активаторы PPAR γ (глитазоны)	Селективные активаторы PPAR γ Телмисартан
Улучшение жирового и углеводного обмена	ДА	ДА
Гипертрофия адипоцитов	ДА	НЕТ
Задержка жидкости	ДА	НЕТ
Прибавка в весе	ДА	НЕТ

Телмисартан и глитазоны

Эффект	PPAR γ (глитазоны)	БРА II
Утилизация глюкозы скелетными мышцами	↑↑↑	↑
Образование глюкозы печенью	↓	?
Предотвращения апоптоза β -клеток	↑↑	↑
Продукция адипонектина		
- воспаление	↓↓	?
- адипонектин	↑↑↑	↑
Циркулирующие биомаркеры		
- С-реактивный белок	↓↓↓	↓
- тканевой активатор плазминогена	↓↓	↓↓



Свойства ключевых адипокинов

Адипонектин

↓ При внутри-
абдоминальном
ожирении

Антиатерогенное и
антидиабетическое действие:

- ↓ пенистых клеток
- ↓ ремоделирования сосудов
- ↑ чувствительности к инсулину
- ↓ образование глюкозы в печени

IL-6

↑ При
внутриабдоминальном
ожирении

Атерогенное и диабетогенное:

- ↑ сосудистого воспаления
- ↓ инсулиновой сигнализации

TNF α

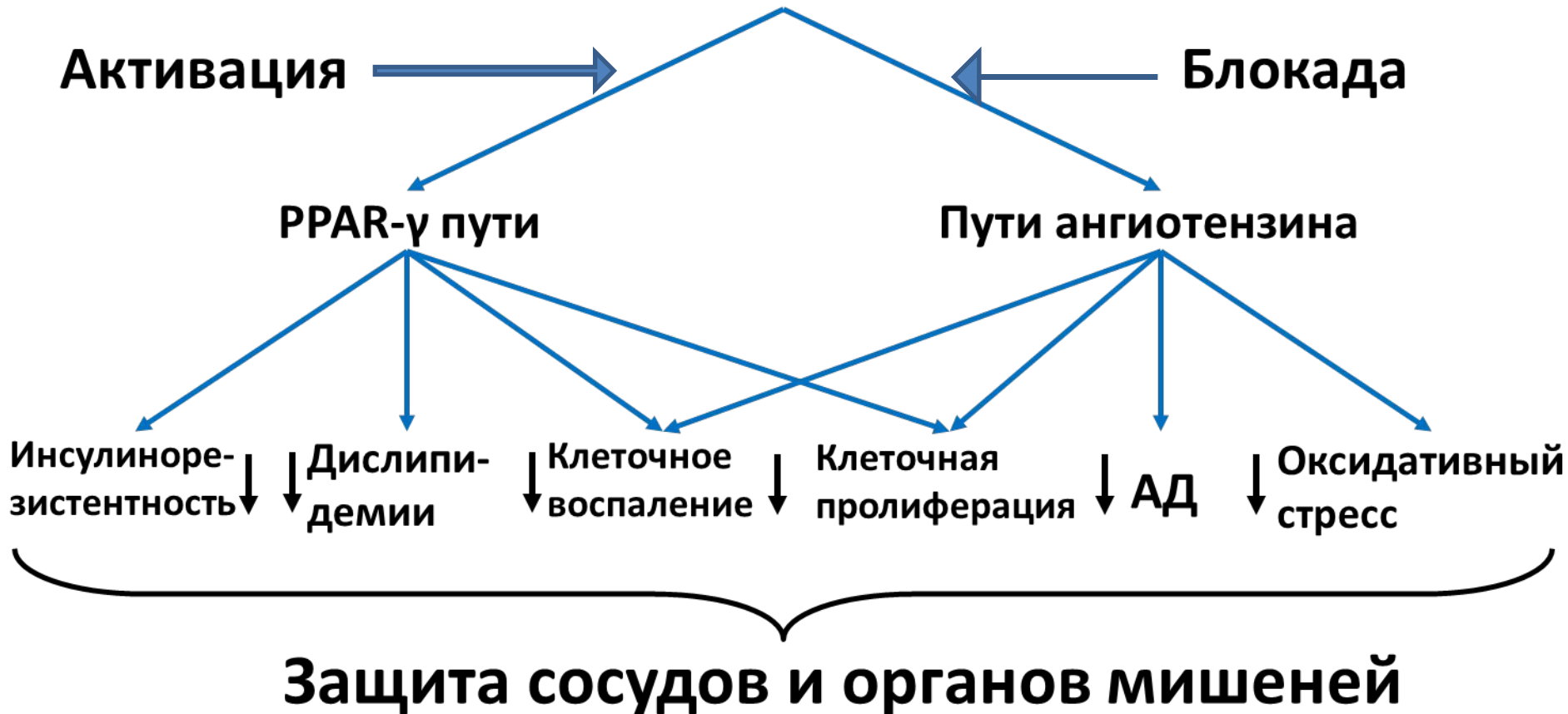
↑ При
внутриабдоминальном
ожирении

Атерогенное и диабетогенное:

- ↓ инсулиновой чувствительности к
адипоцитах (паракринное действие)

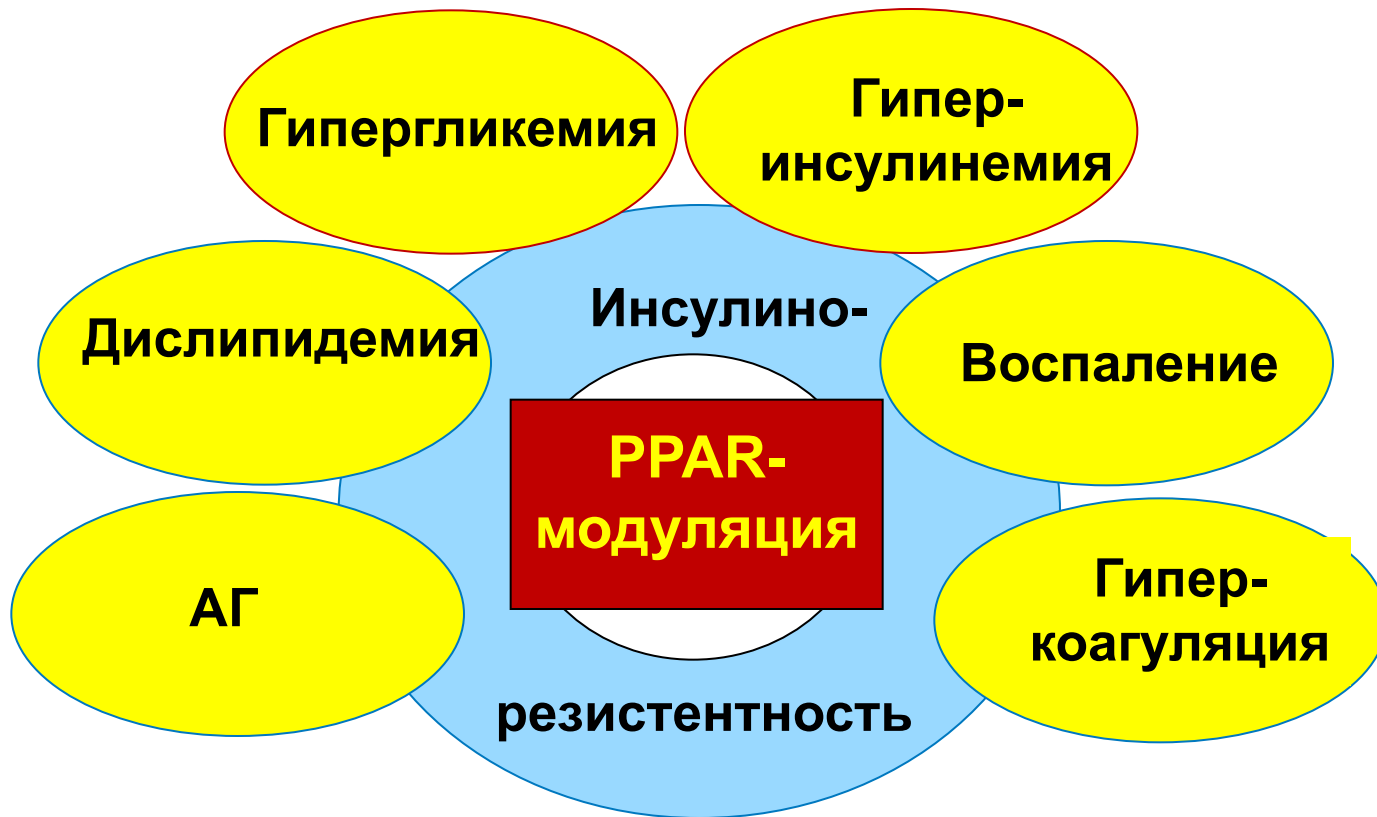
Телмисартан – двойной механизм действия

Телмисартан



Модуляция PPAR

(активируемые пролифератором пероксисом рецепторы): новая стратегия в снижении СС риска



Телмисартан: фармакоэкономика



Название	Производитель	Доза и схема применения	Цена на месяц, руб	Примечание
Прайтор	Байер, Германия	80 мг №14	2300 – 3000 руб	Оригинальный патент
Микардис	Берингер Ингельхайм	80 мг №28	900 руб	«Оригинальный»
Телзап	Зентива	80 мг №30	380 руб	
Микардис	Берингер Ингельхайм	40 мг №14	500 руб	1070 руб/мес
Телзап	Зентива	40 мг №90	720 руб	240 руб/мес
Телзап	Зентива	40 мг №30	280 руб	280 руб/мес

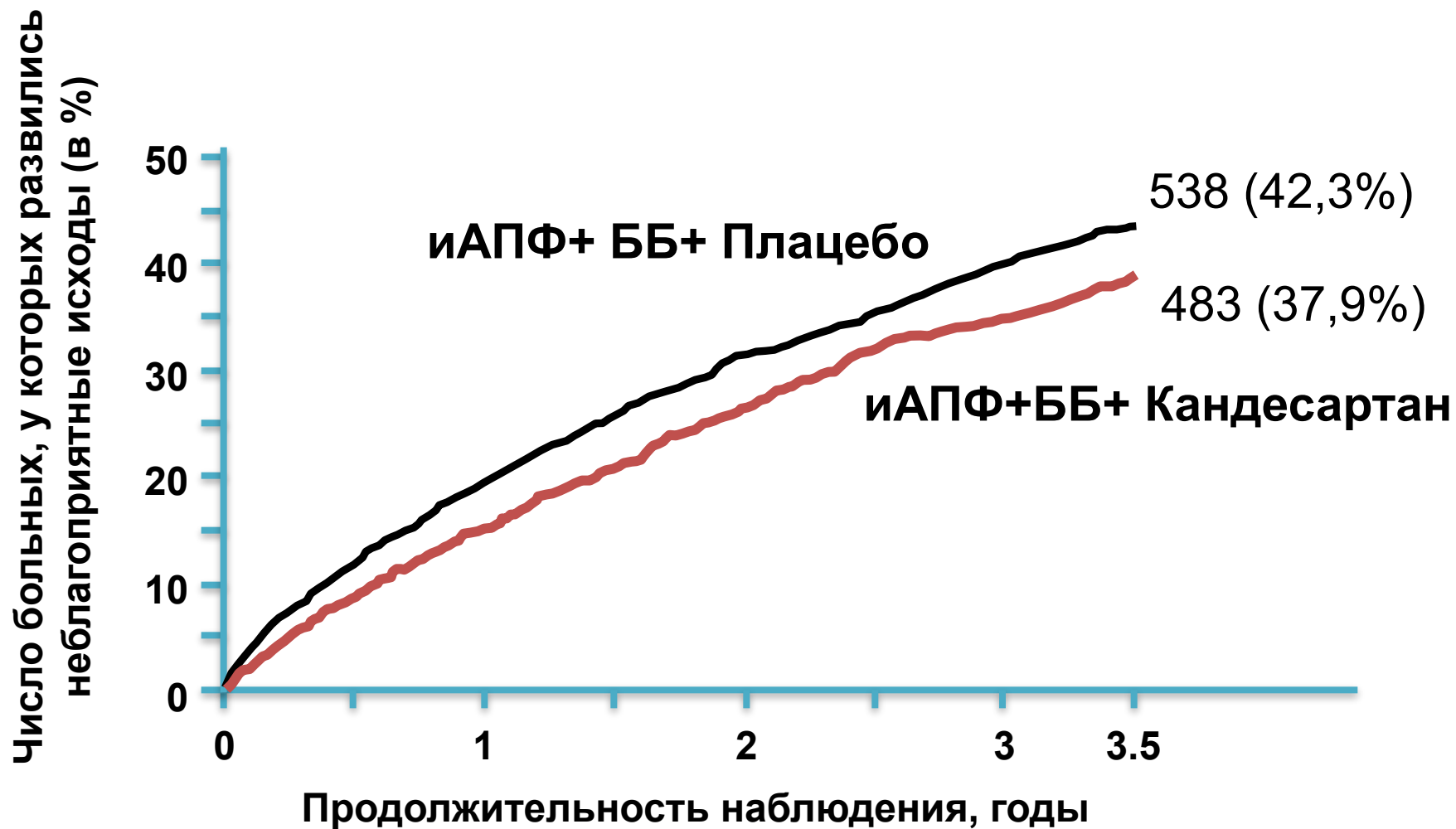
Фармакологическая характеристика сартанов

Молекула сартана	Период полувыведения (часы)	Tmax (часы)	Объем распределения (л/кг)	Пути выведения: почки, %- печень, %	Взаимодействие с системой цитохрома
Телмисартан	>20	0,5-1	500	<1 / >97%	Нет
Ирбесартан	11-15	1,5-2	53-93	20/80%	2C9. 3A4
Лозартан ¹	(6-9) ¹	1-1,5	34	35/60%	2C9. 3A4
Кандесартана цилексетил	9	3-4	0,13	27/56%	2C9
Эпросартан	5-9	1-2	13	7/90%	Нет
Валсартан	9	2-4	17	13/83%	2C9
Олмесартана медоксомил	10-15	1,7-2,5	17,1	35/50% - 50/65%	Нет
Азилсартана медоксомил	11	1.5-3	16	42/55%	2C9, CYP2B6. CYP2C8

Кандесартан

Результаты программы CHARM-Added

Основной комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН



АРА II + иАПФ (CALM, 2000)

197 б-ых, СД 2 типа с МАУ

Лизиноприл
20 мг

39%

Кандесартан
16 мг

24%

Лизиноприл 20 мг +
Кандесартан 16 мг

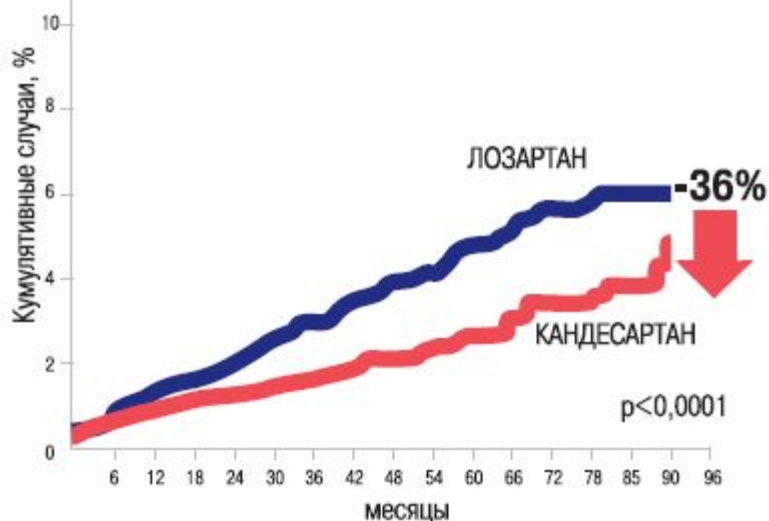
50%

Снижение протеинурии.

Кандесартан: доказанная органопroteкция

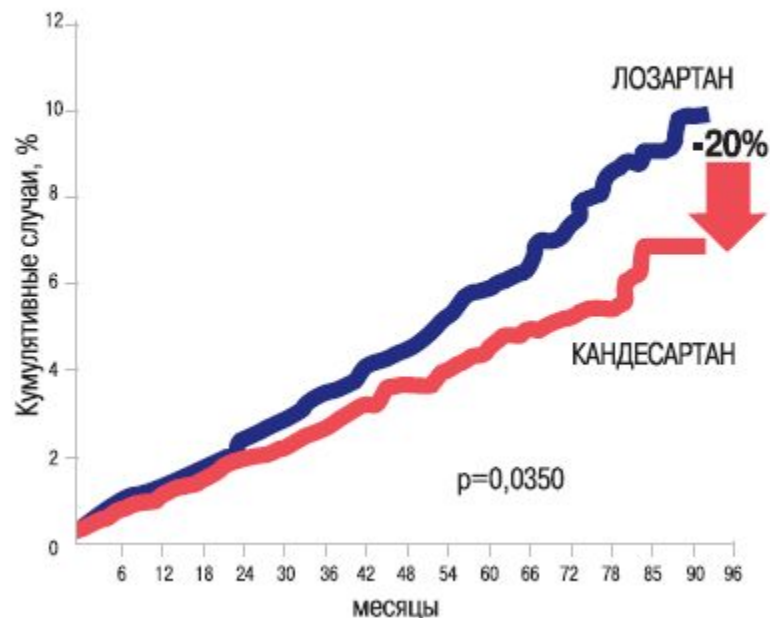
Данные Шведского Национального регистра
(72 центра, 1999-2007 гг.), 14 100 пациентов с АГ

Сердечная недостаточность



Снижение скорректированного риска
– 35,9%, $p=0,0004$
Снижение нескорректированного риска
– 41,9%, $p < 0,0001$

Аритмии



Снижение скированного риска
– 20,0%, $p=0,0330$
Снижение нескорректированного риска
– 26,7%, $p=0,0029$

Дженерики: кандесартан.

Оригинальный препарат – атаканд

Дженерик: адвант, ордисс, ангиаканд, касарк, гипосарт, кандекор, кантаб, хизард, айра-сановель и др.

Сартаны при лечении ХСН (2013)

Препарат	Показания	Стартовая доза	Стартовая доза (при гипотонии)	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Кандесартан	ХСН II-IV, диаст. ХСН	4 мг х 1р/д	2 мг х 1р/д	16 мг х 1р/д	32 мг х 1р/д
Валсартан	ХСН II-IV, после ОИМ, у больных ИБС (с АГ и без)	40 мг х <u>2 р/д</u>	20 мг х <u>2 р/д</u>	80 мг х <u>2 р/д</u>	160 мг х <u>2 р/д</u>
Лосартан	Непереносимость иАПФ, профилактика ХСН	<u>50 мг</u> х 1р/д	<u>25 мг</u> х 1р/д	<u>100 мг</u> х 1р/д	<u>150 мг</u> х 1р/д

Кандесартан: фармакоэкономика



Название	Производитель	Доза	Цена, руб	Примечание (20 мг, 30 табл)
Атаканд	Астра-Зенека (Англия)	8 мг №28	1800	Оригинальный
Атаканд	Астра-Зенека (Англия)	16 мг №28	2300	
Атаканд	Астра-Зенека (Англия)	32 мг №28	2400	
Ордисс	Тева (Израиль)	8 мг №28	300	
Ордисс	Тева (Израиль)	16 мг №28	400	
Ордисс	Тева (Израиль)	32 мг №28	500	

Кандесартан: фармакоэкономика

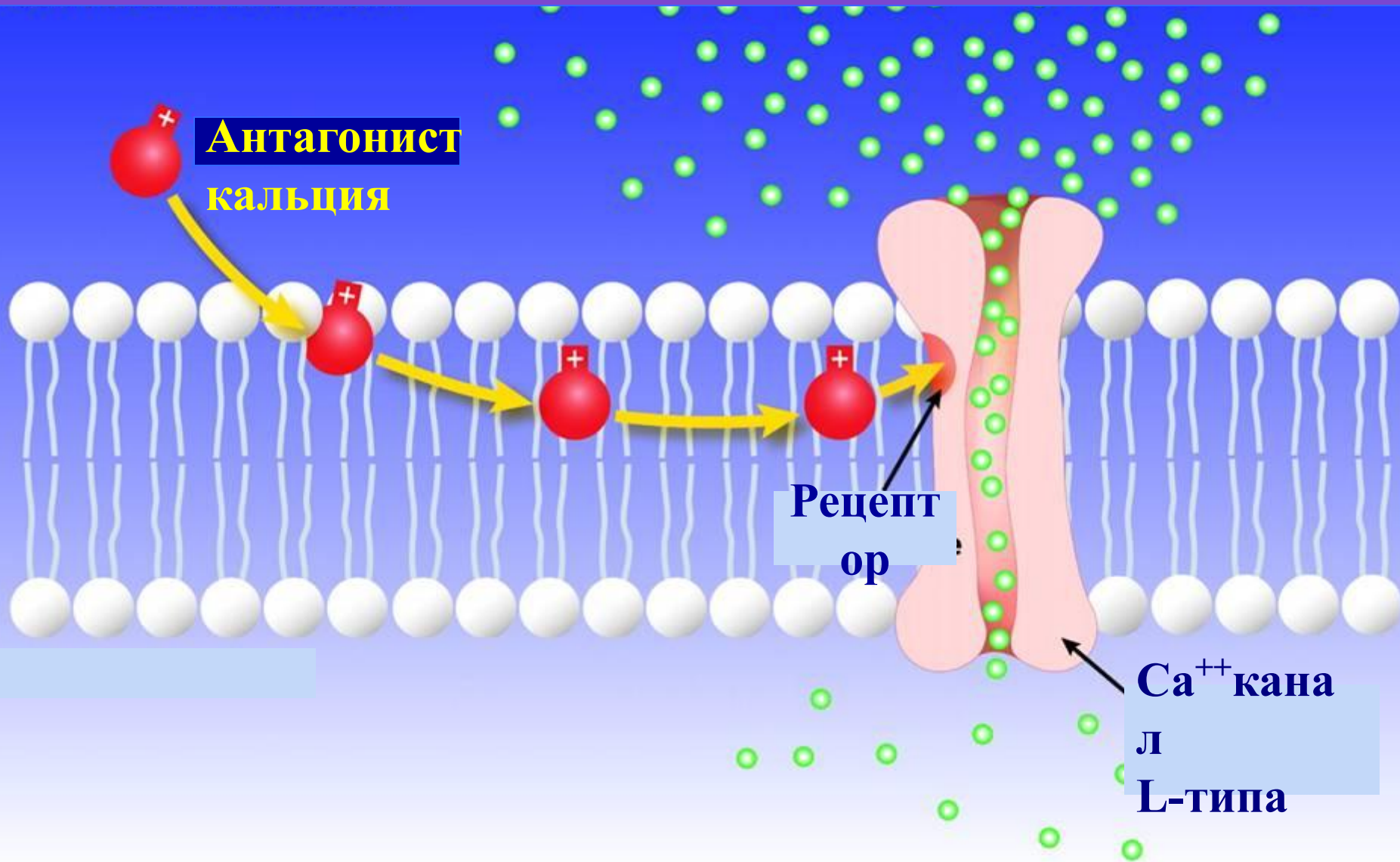


Название	Производитель	Доза	Цена, руб	При-мечание
Атаканд	Астра-Зенека (Англия)	8 мг №28 32 мг №28	1800 2400	Оригиналь- ный
Ордисс	Тева (Израиль)	8 мг №28 32 мг №28	300 500	
Гипосарт	Польша, РФ (Акрихин)	8 мг №28 32 мг №28	200 300	

Антагонисты кальция



Механизм блокирования кальциевых каналов



Основные типы кальциевых каналов

L – кардиомиоциты, скелетная мускулатура гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, нейроны головного мозга, синусовый и атрио-вентрикулярный узлы

T – кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, синусовый и атрио-вентрикулярный узлы, нейроны головного мозга

R – кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов

N – нейроны головного мозга

Антагонисты кальция

ДОСТОИНСТВА

- Универсальные вазодилататоры
- «Факультативные диуретики»
- Антитромботический эффект
- Антисклеротический эффект

НЕДОСТАТКИ

- Задержка жидкости
- Неэффективны при объемной АГ (30% случаев АГ)

Классификация антагонистов кальция.

Группа	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		IIa	IIb	
Дигидро-пиридины (Артерии > Миокард)	<u>Нифедипин</u> (адалат, кордафлекс, кордафен, коринфар).	Нифедипин-ретард GITS (Нифекард ХЛ) Осмо-препараты (Осмо-адалат) Адалат SL	Бенидипин Фелодипин (<u>Фелодип</u>) Никардипин Исрадипин Нилвадипин Нимодипин (Нимотоп) Нисолдипин Нитрендипин	<u>Амлодипин</u> (<i>норваск, кардилопин, амлотоп, колчек</i>) Лерканидипин (<i>леркамен, занидип, лерканорм</i>)
Бензотиазепины (Артерии = Миокард)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенил-алкиламины (Артерии < Миокард)	<u>Верапамил</u>	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	

Антагонисты кальция: новые тенденции

S (-) изомер амлодипина, вместо традиционного R (+) изомера.

ЭсКорди Кор (Actavis).

- **Большее сродство к кальциевому каналу (меньше эффективная доза 2,5 мг)**
- **Реже возникают отеки**

Антагонисты кальция: нитрендипин

Нитрендипин (*люсопресс, нитрептин, байпресс, октидипин, унипресс*)

- не только БМКК, но и агонист Ca^{2+} -каналов с некоторым положительным инотропным действием.
- ингибирует секрецию альдостерона
- не влияет на тонус вен
- не влияет на СКФ, увеличивает почечный кровоток
- снижает уровень протеинурии у пациентов с сахарным диабетом
- *Внутрь, по 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг 1 раз в сутки.*
Далее, в зависимости от эффекта, дозу повышают до 40 мг 2 раза в сутки или снижают до 10 мг 1 раз в сутки.

Антагонисты кальция: нитрендипин



Показатель	
Пик концентрации в крови, ч	1-3
Метаболизм	в печени
Биодоступность, %	20-30
Связывание с белками плазмы, %	96-98
Объём распределения, л/кг	5-9
Экскреция, %	Почки – 77 Кишечник - 23
Период полувыведения, ч	8-12

- повышает концентрацию дигоксина в плазме почти в 2 раза
- бета-адреноблокаторы, уменьшая печеночный кровоток, повышают концентрацию в плазме.

Нитрендипин: характеристика препарата

Фармакодинамика

- Оказывает выраженный стойкий антигипертензивный эффект
- В начале лечения отмечается рефлекторное повышение ЧСС и сердечного выброса, которое исчезает при длительном приёме¹
- Уменьшает жёсткость сосудистой стенки и тормозит прогрессирование гипертрофии левого желудочка²
- В начале приёма вызывает повышение экскреции натрия и воды³
- Не влияет на скорость клубочковой фильтрации, увеличивает почечный кровоток
- Снижает уровень протеинурии у пациентов с сахарным диабетом⁴
- Не оказывает влияния на уровень глюкозы, чувствительность к

1. Goa K. et al. *Drugs* 1987; 33 (2): 123-55. 2. Matsumoto M. et al. *Curr Ther Res Clin Exp* 1997 Feb; 58 (2): 117-26. 3. Scaglione R. et al. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992 Apr; 6 (2): 141-6. 4. Bretzel R. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (suppl 3):53-64. 5. Ruilope L. *Clin Ther* 1991; 13 (6): 695-8

Антагонисты кальция: новые тенденции

Лерканидипин (*леркамен*)

- Самая высокая жирорастворимость (высокая тропность к сосуду)
- Не подавляет инотропную функцию сердца
- Защита нервных клеток

- Занидип
- Лерканорм

Лерканидипин: фармакоэкономика



Название	Производитель		Цена, руб	Примечание
Леркамен	Берлин-хеми	10 мг № 30	340-380	Оригинальный
Занидип	Рекордати (Италия)	10 мг № 30	320-360	
Лерканорм	Вертекс (СПб)	10 мг № 30	240-260	

Антагонисты кальция: новые тенденции

Антагонисты Са не снижающие инотропную функцию сердца фелодипин (*Фелодип*, **Teva**)

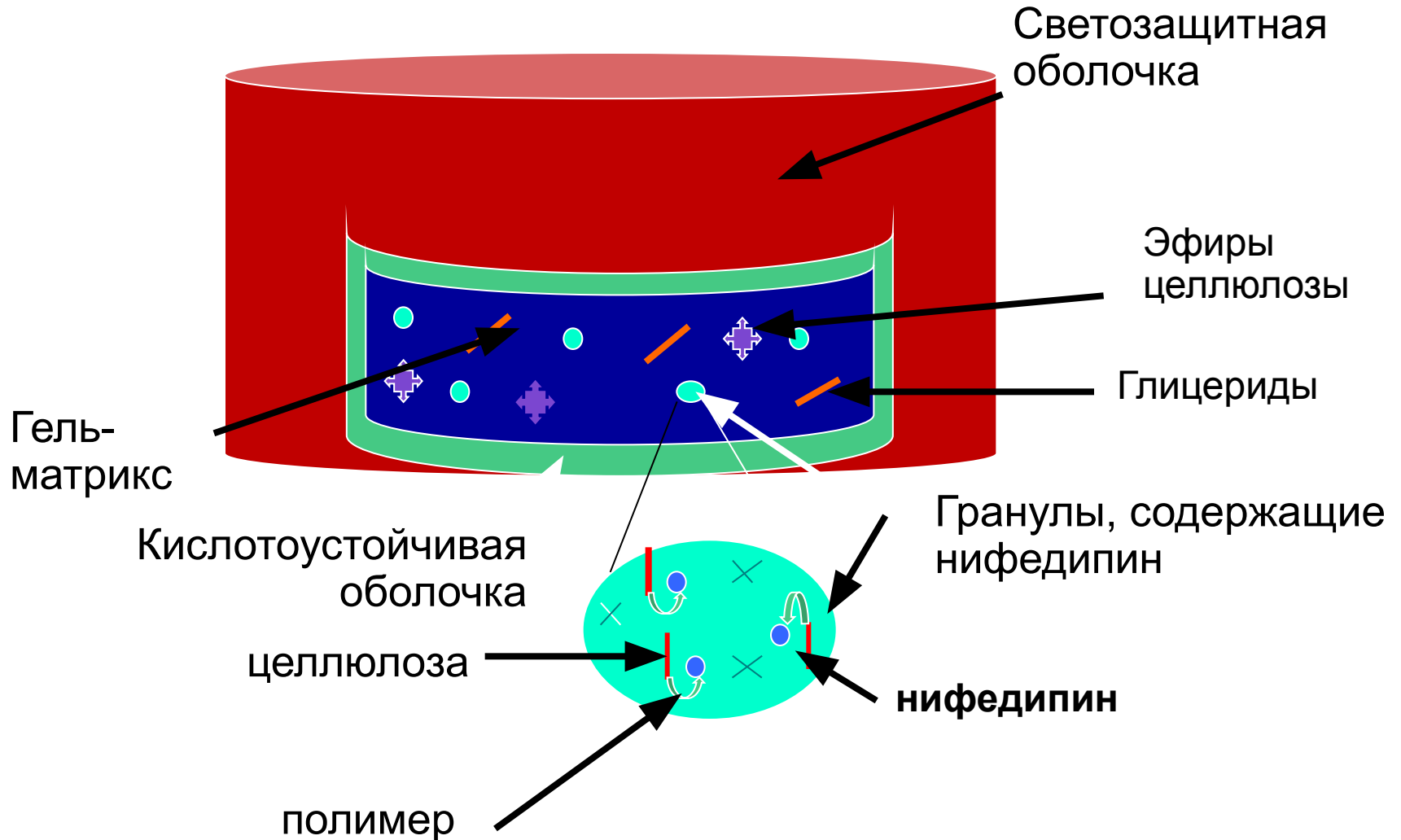
- **редко отеки (почки)**
- **высокое сродство к кальциевому каналу**

Антагонисты кальция: новые тенденции

Комбинация амлодипина с аторвастатином

- Кадуэт
- Дуплекор (5/10, 10/10, 5/20, 10/20)

Схема 3-х фазного высвобождения нифедипина из таблетки Нифекарда ХЛ



Нифекард ХЛ.

Дозы и режим приема

- Таблетки 30 и 60 мг, N30
1 раз в сутки,
- Независимо от времени суток и приема пищи
- Таблетки нельзя делить, дробить и разжевывать

Амлодипины

- Норваск – оригинальный препарат
- Дженерики:
 - колчек (Ирса, Индия)
 - нормодипин (Гедеон Рихтер)
 - амлотоп (Россия)
 - и др.

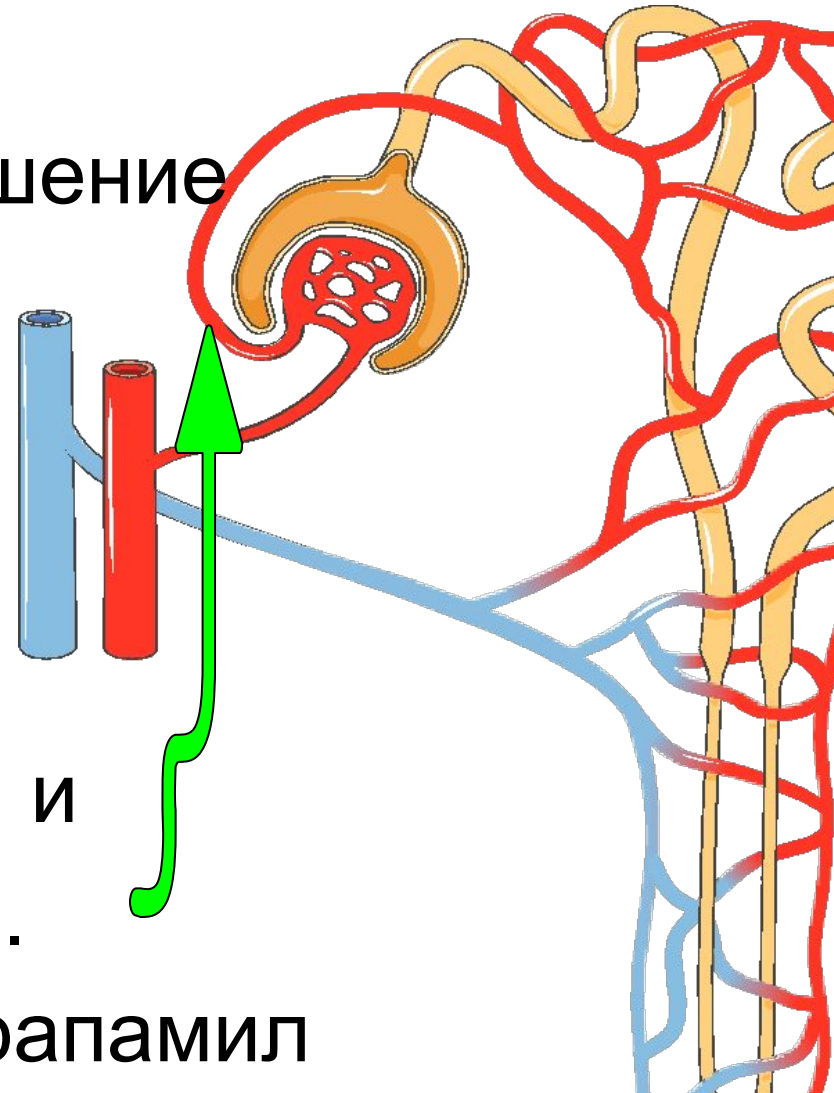
Почечные эффекты антагонистов кальция

✦ Снижение канальцевой реабсорбции Na^+ , уменьшение задержки жидкости.

↓ Фелодип ↑

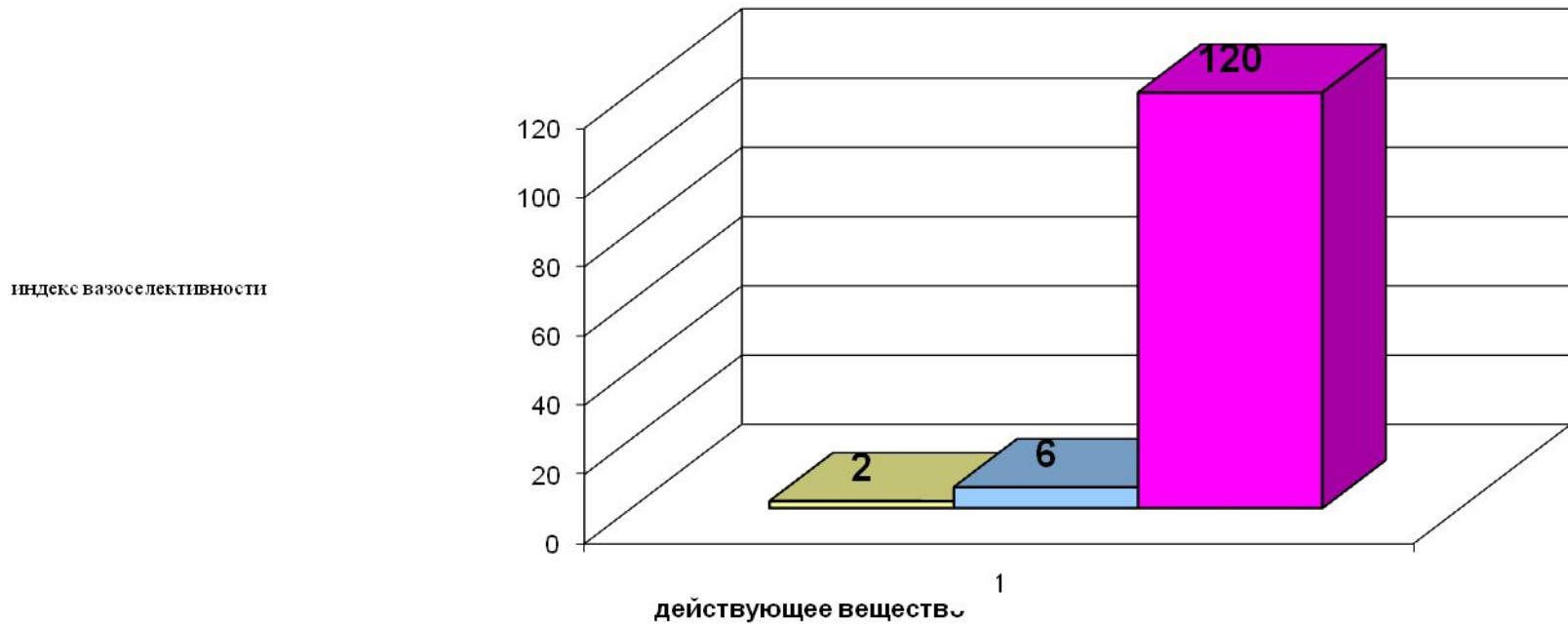
✦ Снижение сосудистого сопротивления почек: расширение приносящей и выносящей артериолы.

↑ Верапамил



Селективность антагонистов Ca⁺⁺

Коэффициенты вазоселективности антагонистов Ca⁺⁺



Амлодипины

- Норваск – оригинальный препарат
- S (-) изомер амлодипина ЭсКорди Кор
- Дженерики:
 - нормодипин (Гедеон Рихтер)
 - амлотоп (Россия)
 - калчек (Ирса, Индия)

Бета- адрено- блокаторы



Свойства бета-блокаторов.

- Селективность (бета1/бета2)
- Бета + альфа блокаторы
- Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА)
- Жирорастворимость
- Пролонгированность

Показания для назначения бета-адреноблокаторов

- Стенокардия
- Перенесенный ОИМ
- Хроническая сердечная недостаточность
- Тахикардия
- Глаукома
- Беременность

Противопоказания:

Бронхиальная астма

A-V блокада 2-3 ст

Относительные противопоказания для назначения бета-адреноблокаторов

- Дислипидемия
- Спортсмены и физически активные люди
- Заболевания периферических сосудов
- Нарушение толерантности к глюкозе
- Депрессия

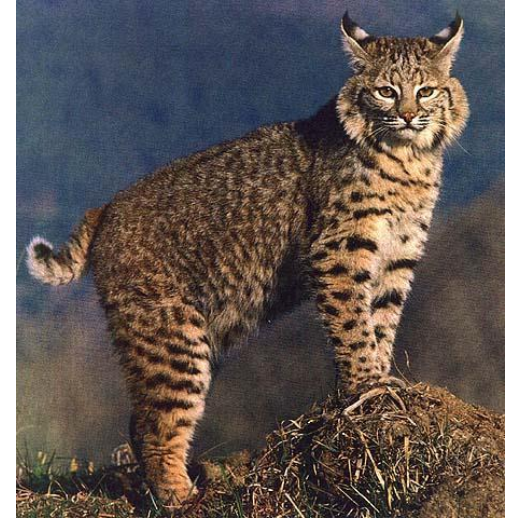
Верите ли Вы в класс- эффект?



felis catus



felis catus



felis rufus



panthera leo

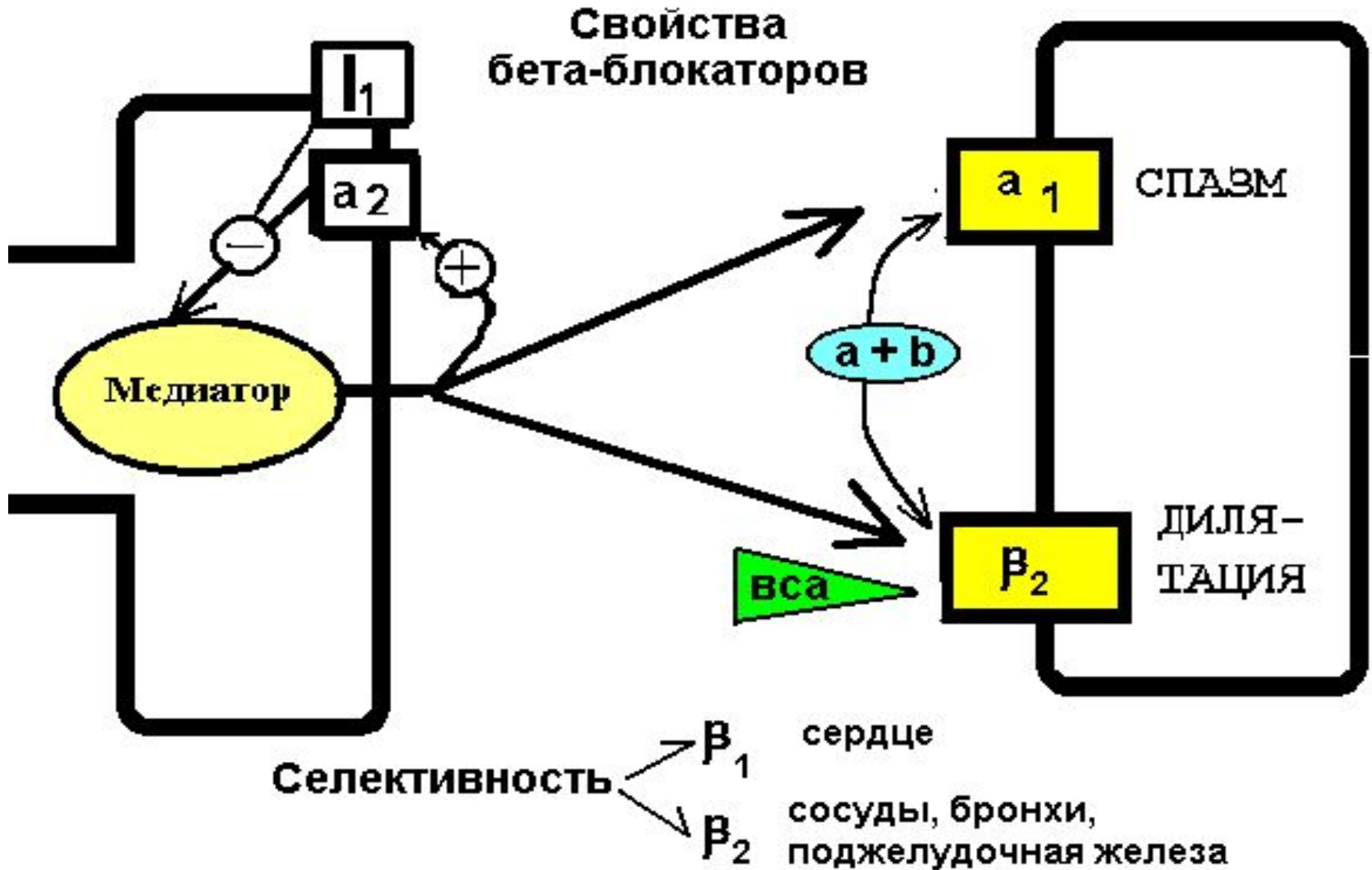


panthera pardus



panthera tigris

Свойства бета-адреноблокаторов



Тип рецептора	Локализация	Эффект стимуляции	Эффект блокады
α_1	Гладкие мышцы	Сокращение, вазоконстрикция	Периферическая вазодилатация
α_2	Нервные окончания	↓ высвобождения медиаторов	↑ высвобождения медиаторов
β_1	Сердце Почки	↑ силы и частоты сердечных сокращений ↑ выработки ренина	(-) хроно-, ино-, дромо-, батмотропный эффект ↓ выработки ренина
β_2	Гладкие мышцы, в т. ч. Бронхов Печень Скелетные мышцы	Расслабление, расширение бронхов ↑ глюконеогенеза, гликогенолиза ↑ гликогенолиза	Сужение бронхов ↓ гликолиза и ↓ глюконеогенеза
β_3	Жировые клетки	↑ липолиза	↓ липолиза

Классификация бета-блокаторов

Поколение	Свойства	МНН
1 поколение	неселективные	пропранолол
2 поколение	кардио- селективные	атенолол, бетаксолол, метопролол, бисопролол
3 поколение: с вазо- дилатирующими свойствами	неселективные кардио- селективные	карведилол (альфа- бета адреноблокатор) небивалол

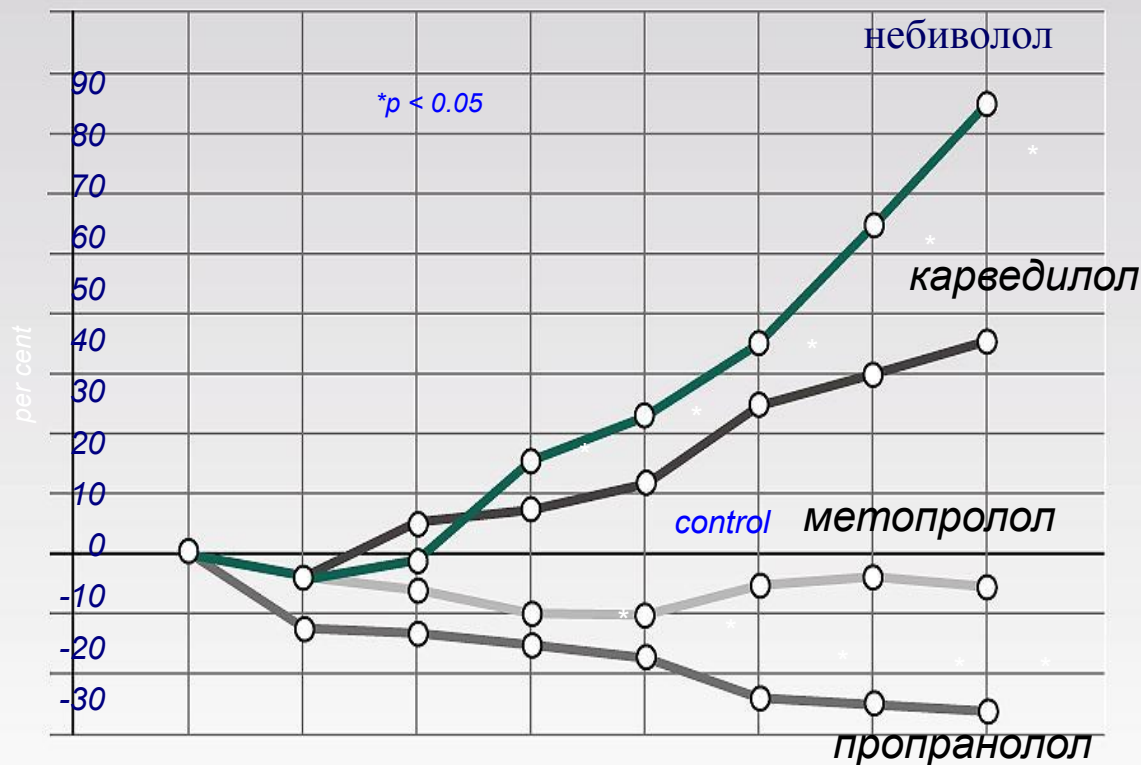
Свойства бета-адреноблокаторов

Препарат	β_1 -селективность	Жирорастворимость	ВСА	α -блокада	Другие свойства
Пропранолол	0	+3	0	0	прототип
Атенолол	+1	-1	0	0	
Метапролол	+2	+2	0	0	
Бетаксолол	+2	+2	0	0	Почечный кровоток
Лабеталол	0	+1	+1	+2	Кризисы
Соталол	+1	-1	0	0	К-каналы
Карведилол	+1	+2	0	+1	ХСН, дилатация
Бисопролол	+3	+/-	0	0	Депрессия, вегетатика
Небиволол	+4	+2	0	0	<u>НО</u>-дилатация, потенция

Плеотропные свойства бета-адреноблокаторов

- Подавление фиброза
- Подавление гипертрофии миоцитов
- Антиапоптотический эффект
- Антиоксидантный эффект
- Антиэндотелиновый эффект
- Антирениновый эффект

Бета-адреноблокаторы: антипролиферативный эффект



Подавление
пролиферации
гладкомышечных
клеток коронарных
артерий

Бисопролол: жиро-водо растворим

Гидрофильные

Отсутствие побочных эффектов ЦНС

Отсутствие метаболизма в печени

Длинный период полувыведения

Выведение почками в неизменном виде

100%

Атенолол,
Соталол, Надолол

50%

Липофильные

☐ Метаболизм в печени

☐ Короткий период полувыведения

☐ Органопротекция

Выведение печенью в виде метаболитов

0%

Метопролол,
Карведилол

50%

Бисопролол

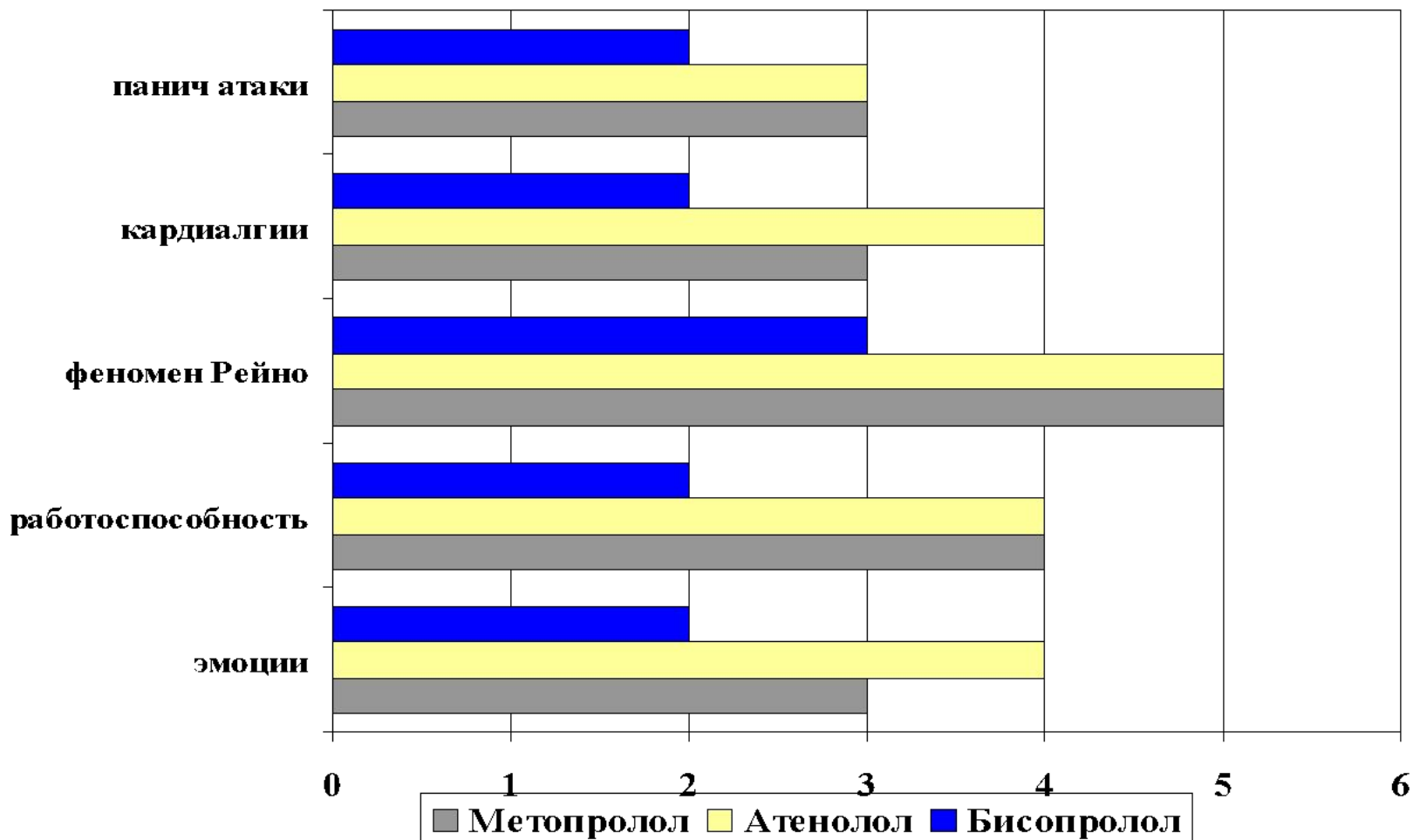
Наиболее часто назначаемые бета-блокаторы

- ❖ **Бисопролол**
- ❖ **Небивалол**
- ❖ **Метапролол**

Наиболее часто назначаемые бета-блокаторы

- ❖ **Бисопролол (депрессия, вегетатика, переносимость)**
- ❖ **Небивалол**
- ❖ **Метапролол**

Вегетативные проявления.



Бисопролол, в отличие от метопролола и атенолола, уменьшает выраженность вегетативных нарушений

Бисопролол и полиморфизм гена CYP2D6

- Бисопролол обладает сбалансированным клиренсом : на 40-60% трансформируется в печени под действием CYP2D6 (изофермент цитохрома P - 450 2D6), остальное выводится почками в неизменном виде
- Ген, который кодирует CYP2D6 – обладает выраженным полиморфизмом
- Носители дефектных аллельных генов т.е «медленные метаболизаторы» составляют в среднем до 6% от всего населения
- Полиморфизм гена влияет на фармакокинетику некоторых бета-блокаторов (метопролола, карведилола, небиволола) - замедленная биотрансформация, нежелательные лекарственные реакции.

Бисопролол и полиморфизм гена CYP2D6

- Бисопролол является на данный момент единственным бета-блокатором, для которого доказано отсутствие влияния полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику препарата

Следовательно, бисопролол, в отличие от других бета-блокаторов будет одинаково эффективным и безопасным как у «медленных» метаболизаторов, так и у «быстрых»

[Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, Hashimoto Y, Igarashi N, Nonomura M, Kato B, Igawa A, Inoue H. Igarashi N, Nonomura M, Kato B, Igawa A, Inoue H. Related Articles, , 2005](#)

Бисопролол и гликопротеин-P

- Транспортный белок гликопротеин-P – важнейший фактор в распределении лекарственных средств в организме
- Бисопролол не оказывает существенного ингибирующего влияния на этот белок (Bachmakov, соавт 2006), в отличие от других бета-блокаторов
- **Бисопролол безопасно может сочетаться с субстратами данного транспортера (статины, сердечными гликозидами и.т.д.)**

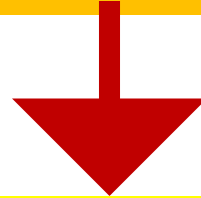
Оригинальные и дженерики

Бисопролол: Конкор (Конкор Кор)

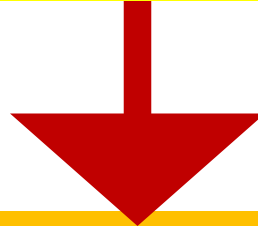
- Коронал (Zentiva) Бидоп (GR);
Кордином (Actavis); Бипрол (Stada);
Бисогамма (Германия), и др;
- Нипертен (KRKA) - показания
- Биол (Sandoz) – делимые малые дозы

Курение и бета-адреноблокаторов

Курение в 2-3 раза увеличивает секрецию адреналина (30 минут)



Адреналин активирует бета- и альфа адренорецепторы

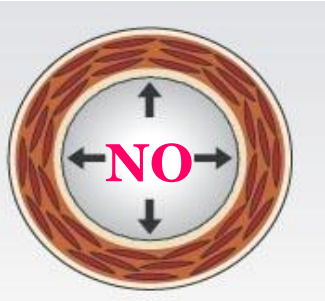


В присутствии неселективных ББ активируются альфа-рецепторы со спазмом сосудов и повышением АД

Наиболее часто назначаемые бета-блокаторы

- ❖ **Бисопролол**
- ❖ **Небивалол (потенция, СД, вазодилатация, фиброз)**
- ❖ **Метапролол**

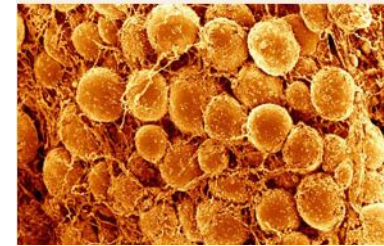
Небиволол - агонист β_3 - адренорецепторов



Увеличение высвобождения NO из эндотелиальных клеток и – стимуляция опосредованной цГМФ вазодилатации.

ИБС (вазодилатация, прекондиционирование?)

Стимуляция липолиза и термогенеза в адипоцитах коричневой жировой ткани.
Позитивный жировой метаболизм



Стимуляция опосредованной циклическим гуанозинмонофосфатом вазодилатации в кавернозной ткани полового члена (улучшение эректильной функции). *Потенция.*

Эректильная дисфункция – ранний маркер сердечно-сосудистых осложнений

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)

Все мужчины с эректильной дисфункцией должны быть обследованы для определения сердечно-сосудистого риска и последующей его коррекции

IIa

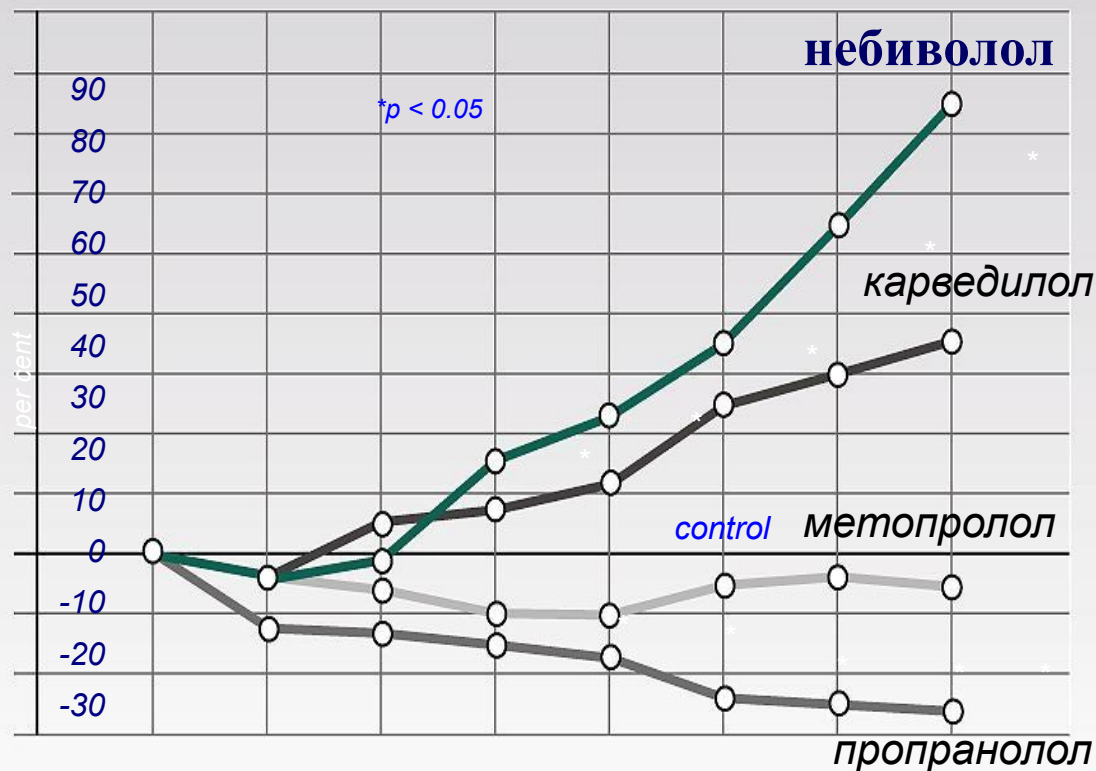
B

Оригинальные и дженерики

Небивалол

- Оригинальный
 - небилет
(Berlin-Nemi)
- Дженерик
 - бинелол
(Хорватия)
 - небилонг
(Индия)
 - невотенз
(Актавис)

Бета-адреноблокаторы: небиволол - антипролиферативный эффект



Подавление
пролиферации
гладкомышечных
клеток
коронарных
артерий

Наиболее часто назначаемые бета-блокаторы

- ❖ **Бисопролол**
- ❖ **Небивалол**
- ❖ **Метапролол (наиболее применяемый и изученный)**

Оригинальные и дженерики

Беталок ЗОК

Метазок

Эгиллок С

Вазокардин

Корвитол

Метокард

Эгиллок

Эгиллок ретард

AstraZeneca

Акрихин

EGIS

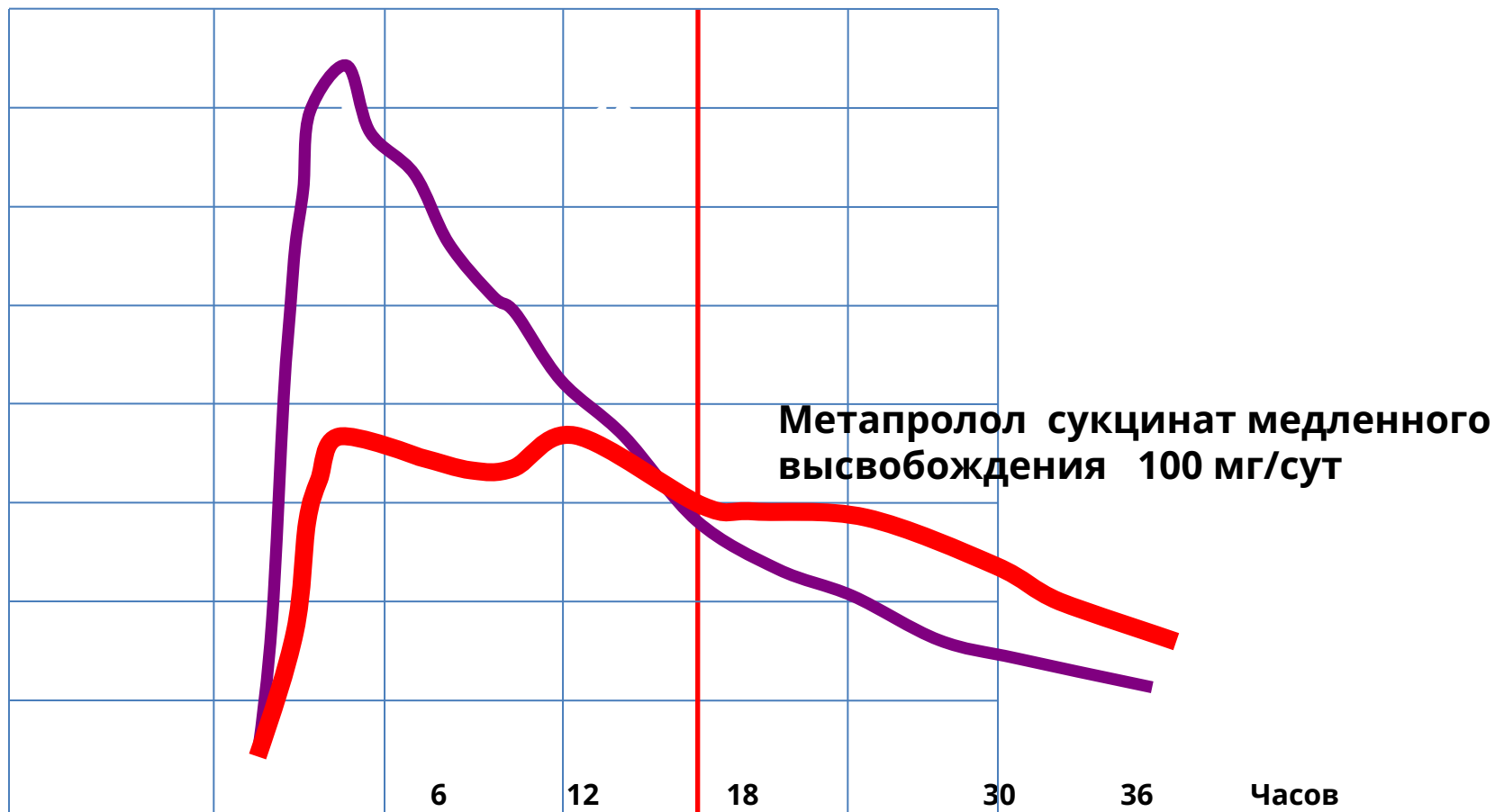
Zentiva/Slovakofarma

Berlin-chemie

Polpharma

EGIS

Через 24 часа после приема: концентрация в плазме составляла 54% у метапролол сукцинат, и 23% от для бисопролола



24

Препарат	β_1 - селективн ость	Жиро- раствори мость	ВСА	α - блокада	Другие свойства
Пропранолол	0	+3	0	0	прототип
Атенолол	+1	-1	0	0	
Метапролол	+2	+2	0	0	
Бетаксолол	+2	+2	0	0	Почечный кровоток
Лабеталол	0	+1	+1	+2	Кризисы
Соталол	+1	-1	0	0	K-каналы
Карведилол	+1	+2	0	+1	ХСН, дилатация
Бисопролол	+3	+/-	0	0	Депрессия, вегетатика
Небиволол	+4	+2	0	0	<u>NO</u>-дилатация, потенция

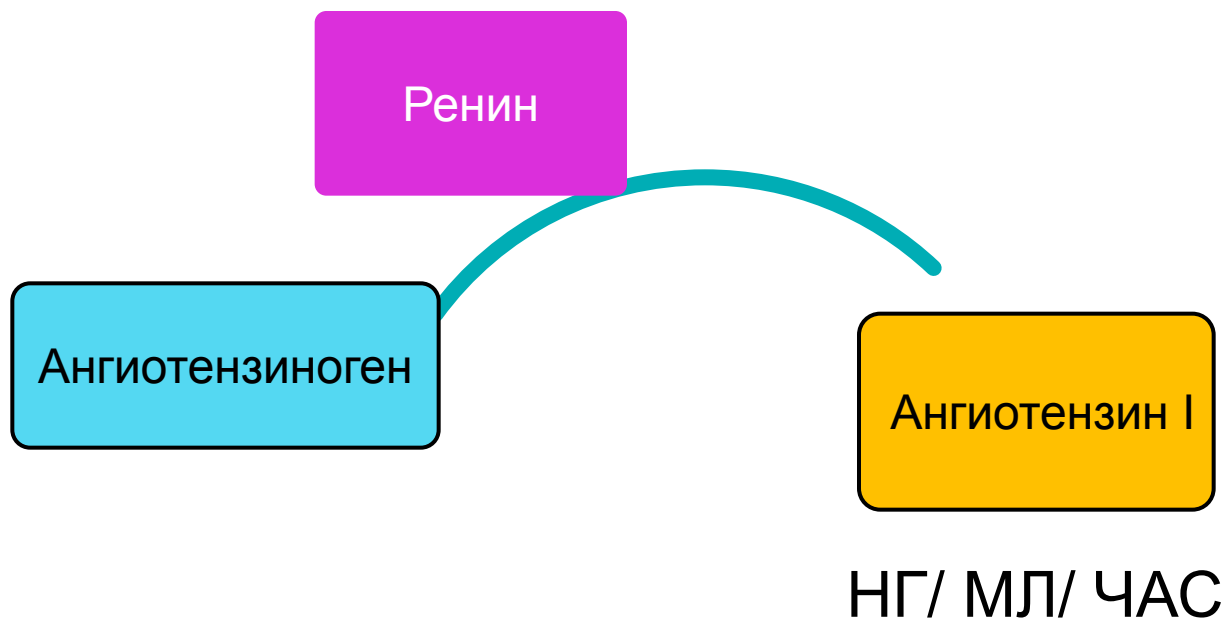
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (дополнительные классы) (2010)

- Альфа-адреноблокаторы
- Агонисты имидазолиновых рецепторов
- Прямые ингибиторы ренина

Прямые
ингибиторы
ренина:
алискирен
(расилез)

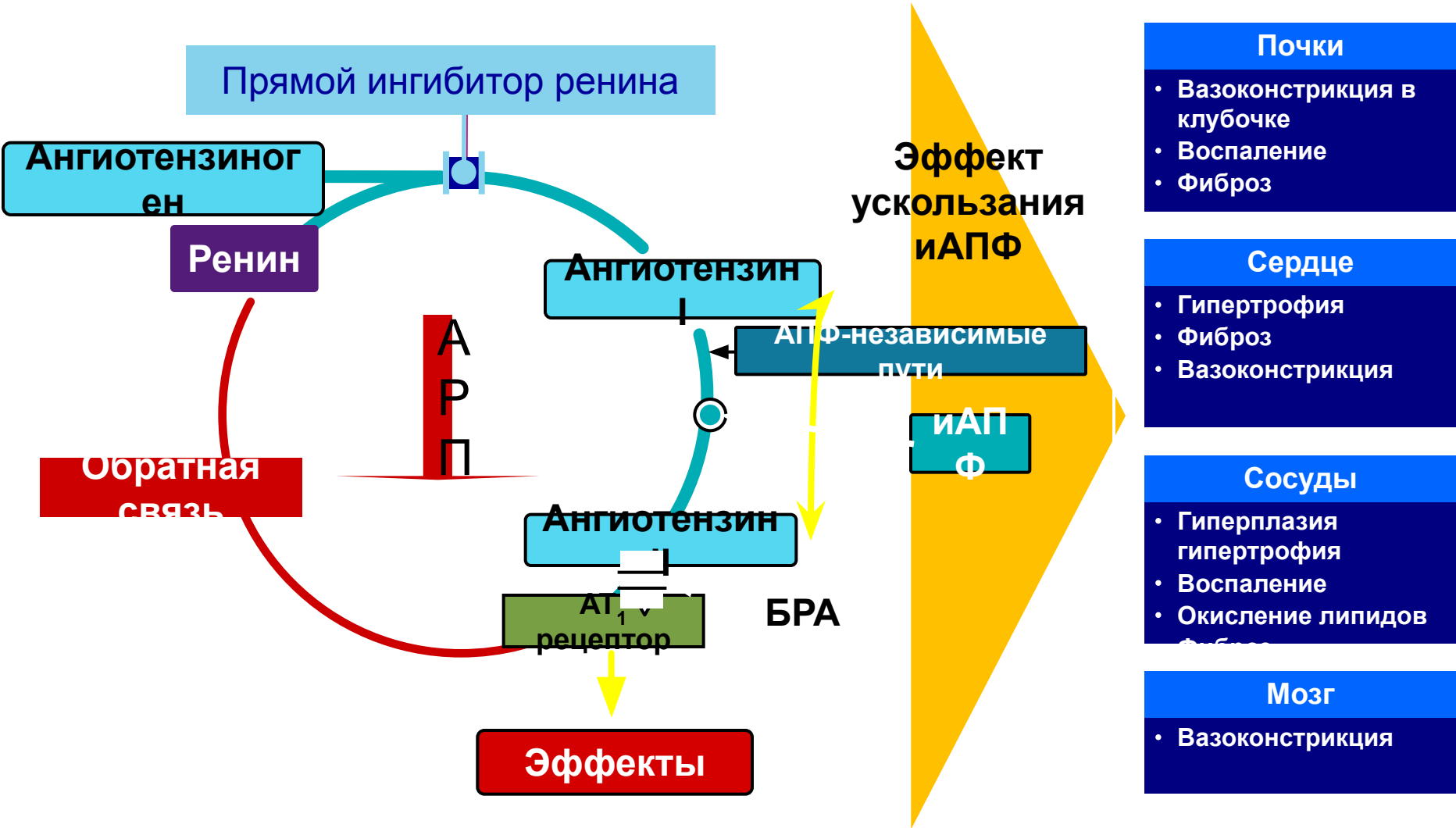


Активность ренина плазмы (АРП)



Количество АТІ (нг), образовавшегося из ангиотензиногена под действием ренина в единице объёма (мл) в час.

Прямой ингибитор ренина Расилез действует в начальной точке активации РААС и уменьшает АРП



- Почки**
- Вазоконстрикция в клубочке
 - Воспаление
 - Фиброз

- Сердце**
- Гипертрофия
 - Фиброз
 - Вазоконстрикция

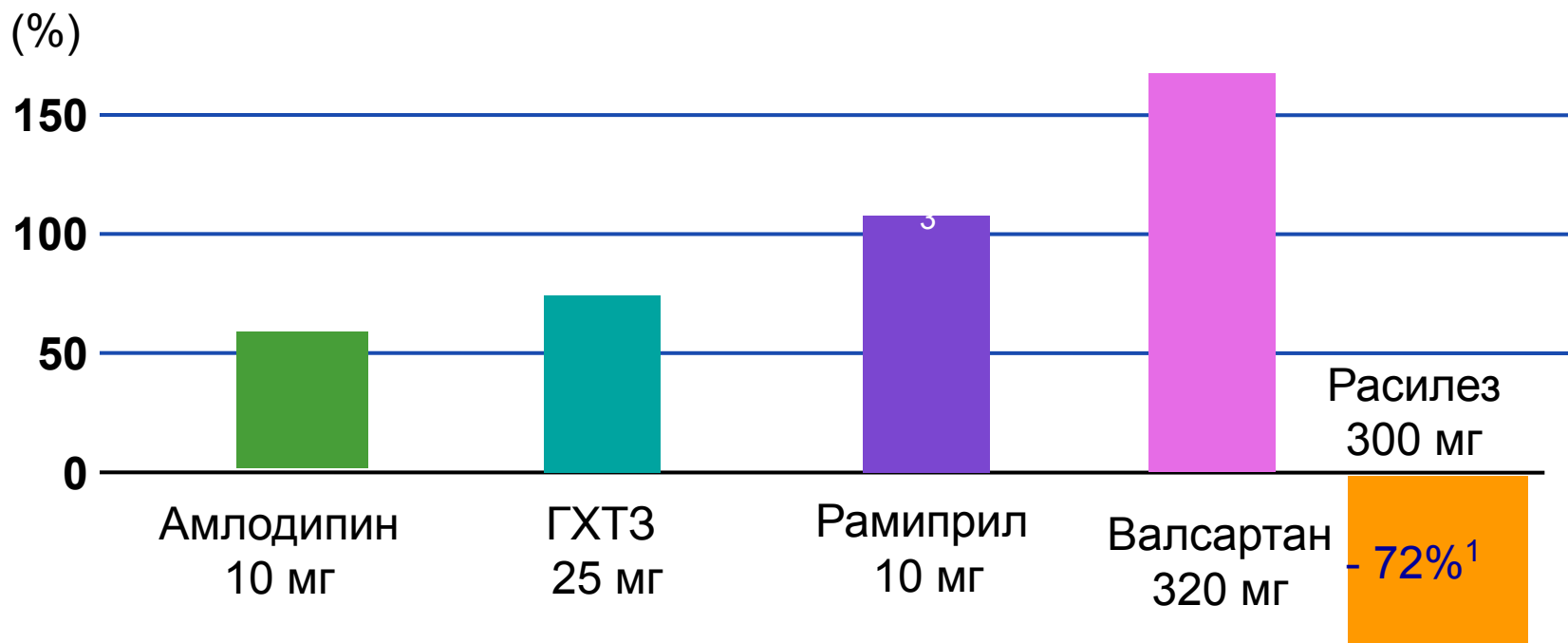
- Сосуды**
- Гиперплазия гипертрофия
 - Воспаление
 - Окисление липидов

- Мозг**
- Вазоконстрикция

Алискирен (расилез)

- 150 мг 1 раз день, увеличивать до 300 мг.
- Стойкий эффект – через 2 недели, последствие 4 недели
 - **Противопоказания:**
 - **Почки:** креатинин >150 мкмоль/л и/или СКФ <30 мл/мин; нефротический синдром;
 - реноваскулярная гипертензия; гемодиализ.
 - **С осторожностью:**
 - сахарный диабет; стеноз почечных артерий; сниженный ОЦК; гипонатриемия, гиперкалиемия;

Изменение АРП относительно базового значения на монотерапии АК, ГХТЗ и иАПФ (%)



Эффект ускользания альдостерона

Альдостерон оказывает АТ II- подобные эффекты

Почки

- Фиброз

Сердце

- Гипертрофия
- Фиброз (синтез и отложение коллагена)

Сосуды

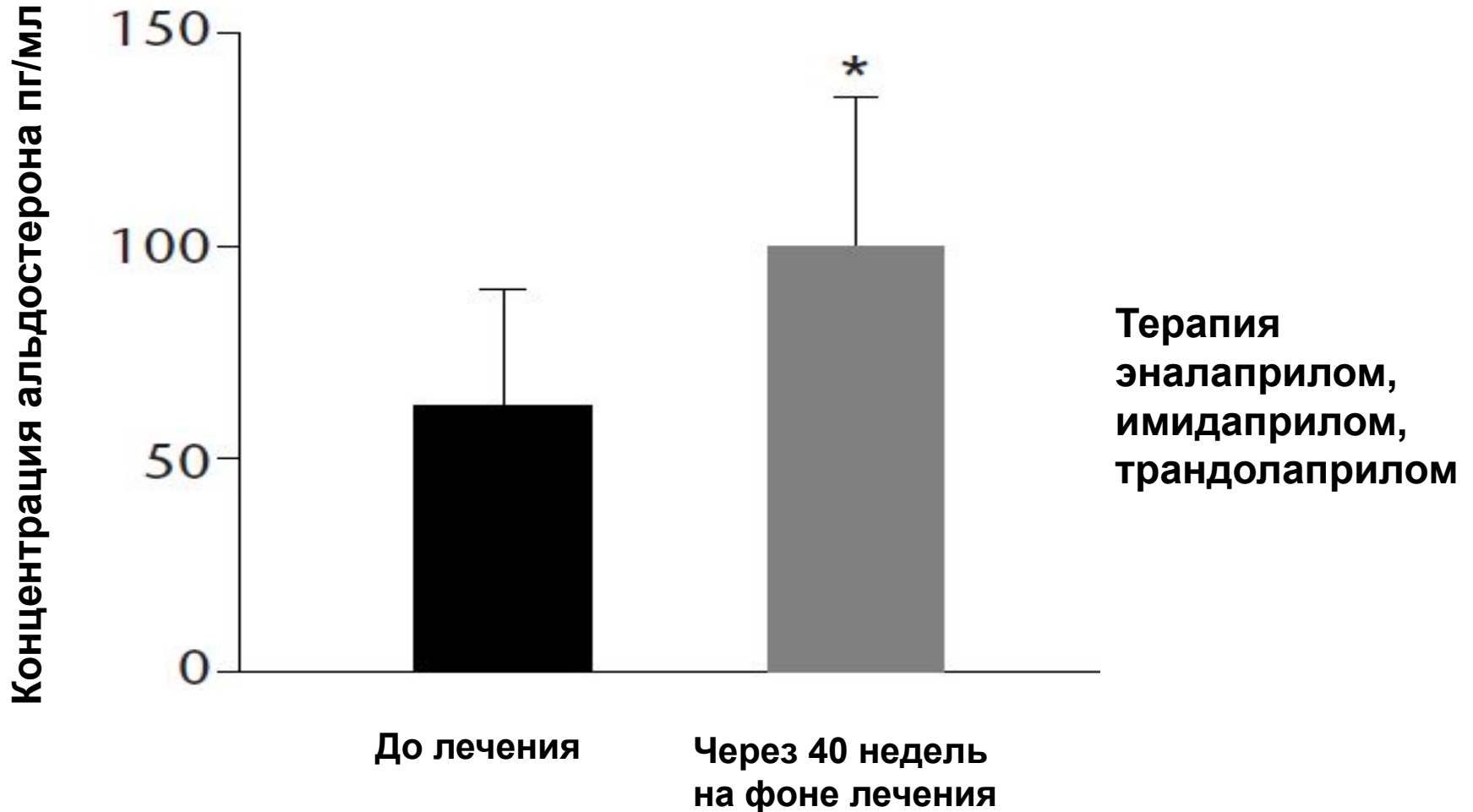
- Снижение эластичности сосудистой стенки
- Фиброз

+ задержка Na и ВОДЫ

На фоне терапии иАПФ и БРА наблюдается увеличение концентрации альдостерона за счет активации обходных путей синтеза АТII и дополнительных путей регуляции

Ускользание альдостерона на иАПФ

Ускользание альдостерона через 40 недель лечения произошло у 46% субпопуляции пациентов с АГ и ГЛЖ



Чем опасно ускользание альдостерона

**Ускользание альдостерона через 40 нед лечения происходит у 46%
пациентов с АГ¹**

**У пациентов с эффектом ускользания
альдостерона значительно хуже
регрессирует ГЛЖ и альбуминурия^{1,2}**

1.Sato A. et al. The Journal of International Medical Research. 2001; 29:13-21

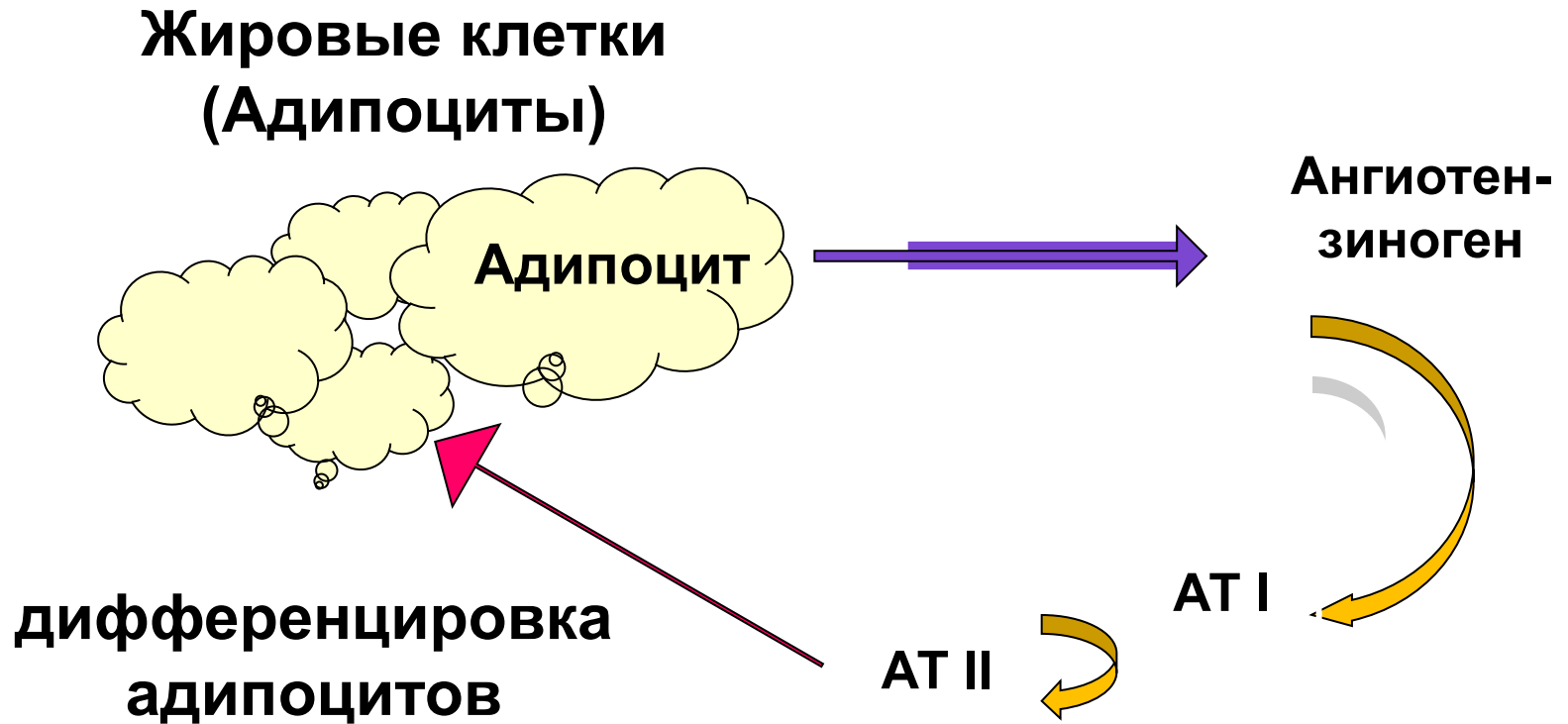
2.Sato A. et al. Hypertension.2003; 41:64-68

Алгоритм медикаментозного лечения (2018)

Этапы терапии	Препараты	Примечания
<p>Начальная терапия Двойная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ или БРА + АК или ТД</p>	<p>Монотерапия для пациентов низкого риска с САД <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и пациентов со старческой астенией</p>
<p>2 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА + АК + ТД</p>	
<p>3 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл) + <u>спиронолактон</u>, при непереносимости, др. препарат</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА+АК + ТД + <u>спиронолактон</u> (25-50 мг 1 раз в сутки) или другой диуретик, альфа- или бета-блокатор</p>	<p>Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования</p>

Назначение ББ на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

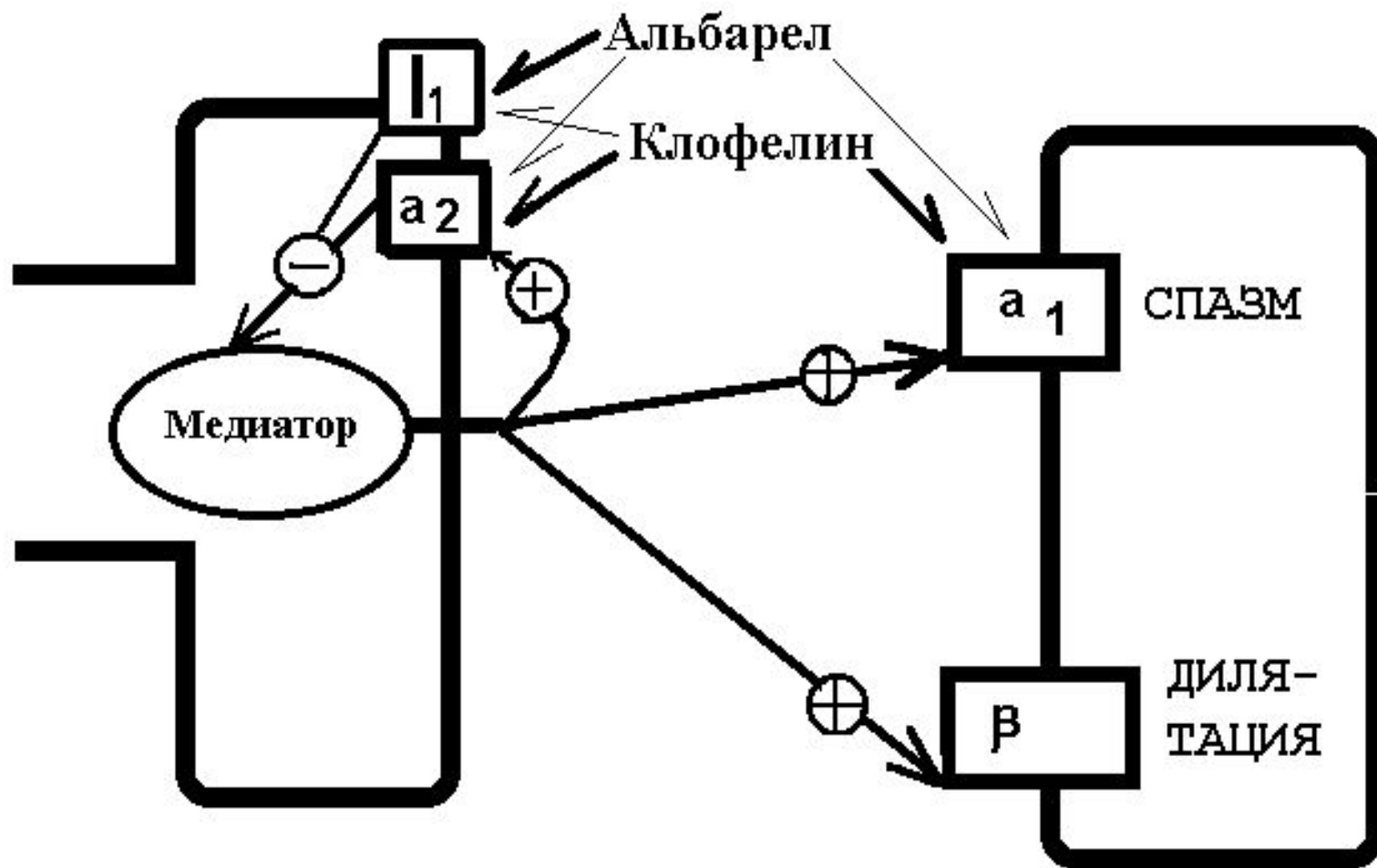
Чем толще пациент, тем больше образуется АТ II



АГОНИСТЫ ИМИДО- ЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



Препараты центрального действия (альбарел, физиотенз)



Агонисты имидазолиновых рецепторов

Моксинидин

200, 400 мг

Физиотенз

- ✓ *моксонидин*
- ✓ *тензотран*

Рилменидин

1 мг

Альбарел

- *тенаксум*

Препараты центрального действия (альбарел, физиотенз)

Блокирование симпатической активности в мозге

Блокирование захвата натрия в почках

Снижение активности ренина

Регуляция барорецепторной активности

Абсолютные показания - метаболический синдром.

Относительные показания – сахарный диабет, микроальбуминурия.

Сравнительная эффективность нейролептиков

Препарат	Терали- джен	Амина-зин	Гало- перидол	Серо- квель
Анксиолитик	++	-	-	+++
Седация	++	++++	++	+++
Снотворное	++	+++	+	+
Анти-депрессивное	+	-	-	++
Анти-психотическое	±	+	++++	++

Альфа- блокаторы



Альфа-блокаторы (празозин, доксазозин)

Мощный вазодилататор

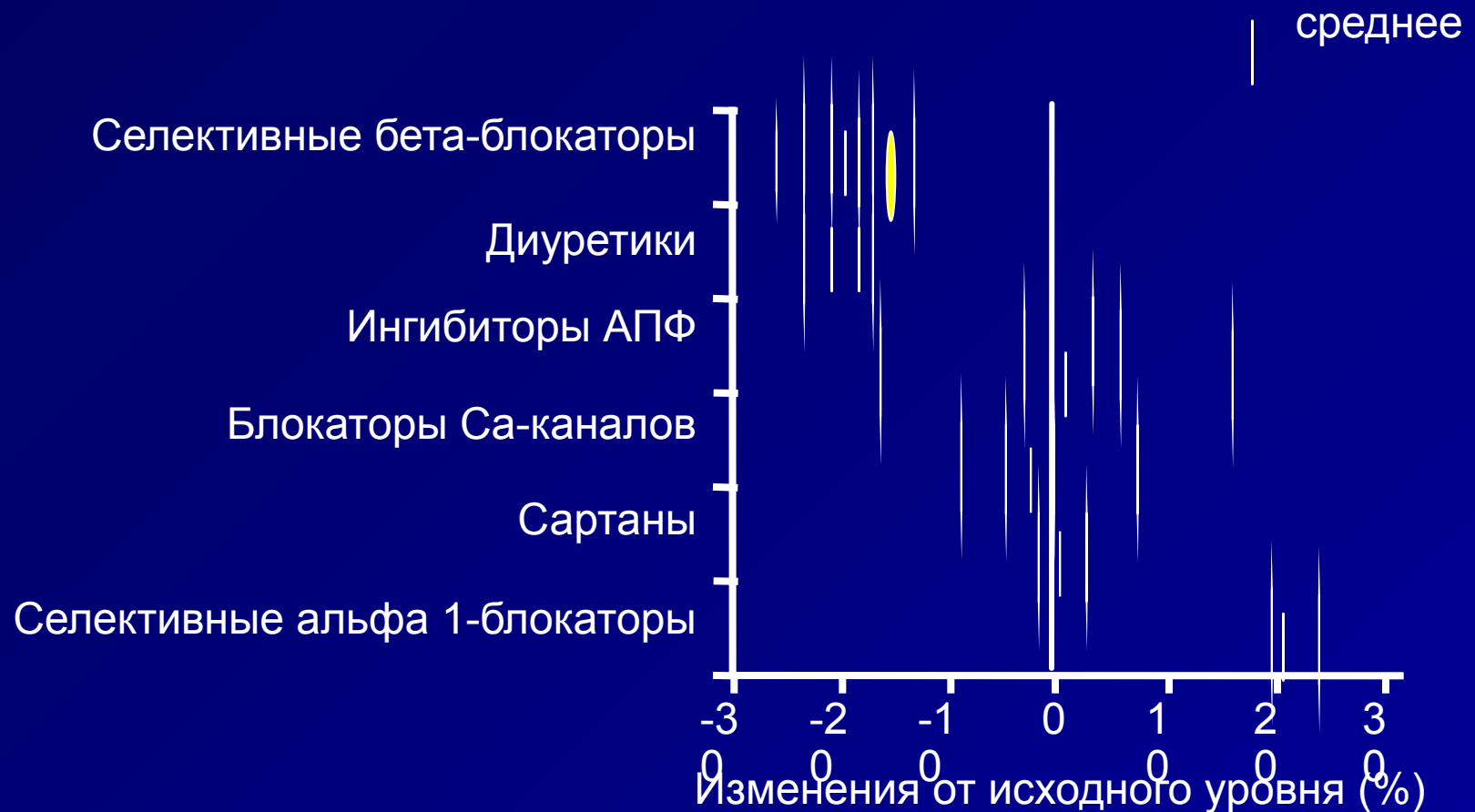
Положительное влияние на жировой и углеводный обмен

Улучшение оттока мочи при аденоме предстательной железы

Показания - аденома предстательной железы и АГ

Минус - увеличение смертности в одном исследовании .

Антигипертензивная терапия и чувствительность к инсулину



Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I. and Berne, C.. (1989). Br Med J. 298: 1152–1157.

Альфа-блокаторы и блокаторы сертониновых рецепторов (эбрантил, урапедил)

**Мощный вазодиллятор + центральное
действие**

Снижение давление в легочной артерии

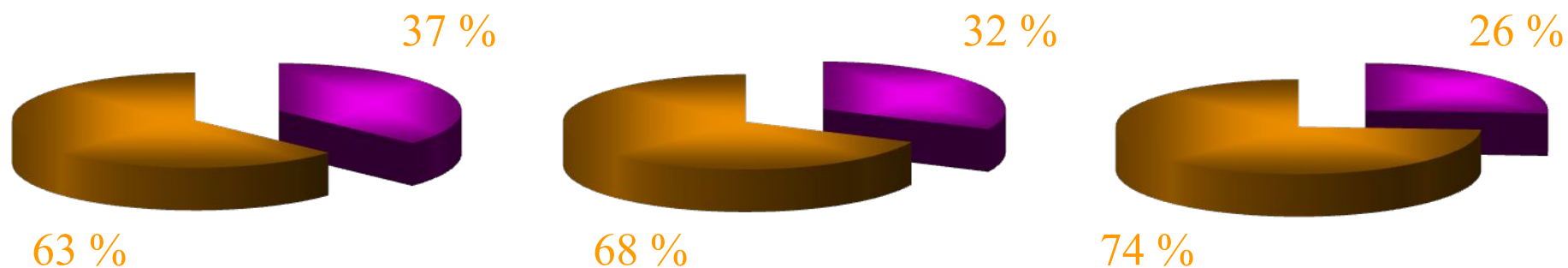
**Влияние на функцию тромбоцитов
(антиагрегант, вазодиллятор)**

**Показания - гипертонические кризы (амп)
- лечение АГ (таблетки)**

Комбинированные антигипертензивные препараты

Около 70% больных АГ нуждаются в комбинированной терапии для достижения целевого АД

Целевой уровень диастолического АД



■ Больные на комбинированной терапии

■ Больные на монотерапии

Адаптировано по: Hansson L, et al., Lancet, 1998.- 351: 1755-62

Выбор комбинированной терапии

аддитивный эффект суммации

второй препарат может влиять на
контррегулирующие механизмы

снижение АД м.б. достигнуто меньшими дозами

второй препарат снижает нежелательные
эффекты, обусловленные первым препаратом

два (три) препарата в одной таблетке
(фиксированная комбинация) повышают
приверженность больного к лечению

Две тактики достижения целевого уровня АД

(Рекомендации ЕОК/ЕОГ 2007, ВНОК)

ВЫБРАТЬ МЕЖДУ

**АГ 1 степени
низкий/средний риск**

Один препарат в низкой дозе

Тот же препарат в
полной дозе

Перейти на другой
препарат в низкой
дозе

Комбинация 2-3
препаратов

Один препарат в
полной дозе

**АГ 2-3 степени
высокий/очень высокий риск**

Комбинация из двух препаратов в
низкой дозе

Та же комбинация
в полной дозе

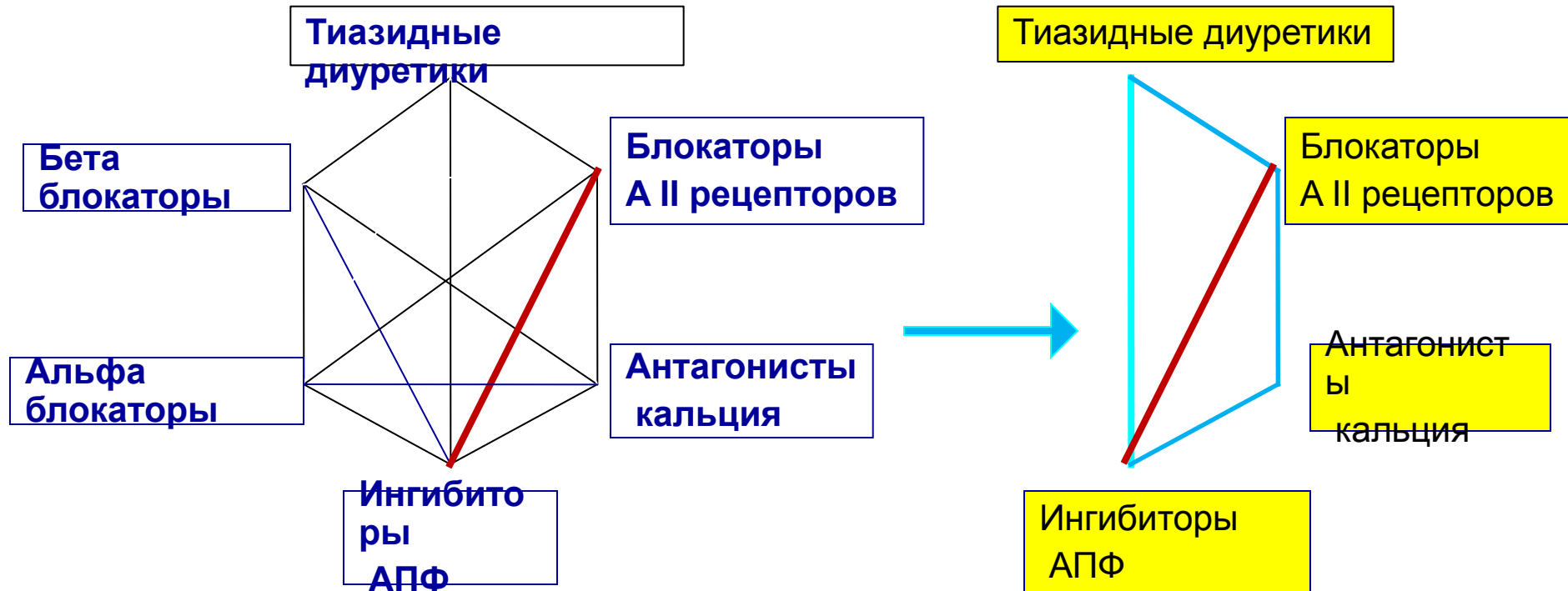
Добавить третий
препарат в низкой
дозе

Комбинация из 3 препаратов в
эффективных дозах

Если целевой уровень АД
не достигнут

Если целевой уровень АД
не достигнут

Пересмотр рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2009г.: «Более» предпочтительные комбинации



- ✓ Выраженный антигипертензивный эффект
- ✓ СС протекция
- ✓ Оптимальная переносимость

Алгоритм медикаментозного лечения (2018)

Этапы терапии	Препараты	Примечания
<p>Начальная терапия Двойная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ или БРА + АК или ТД</p>	<p>Монотерапия для пациентов низкого риска с САД <150 мм рт.ст., очень пожилых (>80 лет) и пациентов со старческой астенией</p>
<p>2 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл)</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА + АК + ТД</p>	
<p>3 этап Тройная комбинация (желательно в 1 табл) + <u>спиронолактон</u>, при непереносимости, др. препарат</p>	<p>ИАПФ <i>или</i> БРА+АК + ТД + <u>спиронолактон</u> (25-50 мг 1 раз в сутки) или другой диуретик, альфа- или бета-блокатор</p>	<p>Эта ситуация расценивается как резистентная АГ и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования</p>

Назначение ББ на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

Комбинированные антигипертензивные препараты

Симпатолитик + диуретик

- Резерпин + дигидроэргокристин + ГХТЗ (Кристепин)
- Резерпин + гидралазин (Адельфан)
- Резерпин + гидралазин + ГХТЗ (Адельфан-эзидрекс)
- Резерпин + гидралазин + ГХТЗ + КСI (Трирезид)
- Метилдопа + ХТЗ (ГХТЗ)
- Клонидин + хлорталидон
- Резерпин + хлорталидон (ХТЗ)
- ГХТЗ + триамтерен (Триампур, Веро-триамтезид)

Комбинированные антигипертензивные препараты

β-адреноблокатор + диуретик

- Атенолол + хлорталидон (Тенорик)
50 мг 12.5 мг
- Небивалол + ГХТЗ (Небилонг-Н)
5 мг 12,5 мг
- Бисопролол + ГХТЗ (Лодоз) (Taseda, Япония)
2.5/5 мг 6.25 мг

Комбинированные антигипертензивные препараты

β-адреноблокатор + антагонист кальция

- ✓ **Метопролол + фелодипин (Логимакс)**
50 мг 5 мг
- ✓ **Небивалол 5 мг + амлодипин 5 мг (Небилонг)**
- ✓ **Атенолол + амлодипин (Теночек)**
- ✓ **Бисопролол + амлодипин (Конкор АМ)**
5/5 5/10 10/5 10/10

Комбинированные антигипертензивные препараты

β-адреноблокатор + иАПФ

Бисопролол + периндоприл (Престилол)

бисопролол	периндоприл	бисопролол	периндоприл
<i>делимые</i>		<i>неделимые</i>	
5 мг	5 мг		
2,5 мг	2,5 мг	10 мг	10 мг
5 мг	10 мг		
2,5 мг	5,0 мг		

АГ, ИБС, ХСН (АГ+ИБС; АГ+ХСН, ИБС+ХСН, АГ+ИБС+ХСН)

Комбинированные антигипертензивные препараты

ИАПФ + диуретик

- Каптоприл + ГХТЗ (Капозид)
50 мг 25 мг
- Эналаприл + ГХТЗ (Ко-ренитек, Энап Н и др)
10 мг 25/12.5 мг
- Лизиноприл + ГХТЗ (Лизоретик)
10/20 мг 12.5/25 мг
- Квиноприл + ГХТЗ (Аккузид)
10 + 12,5 20 + 12,5 20 + 25

Комбинированные антигипертензивные препараты

ИАПФ + диуретик

- Периндоприл (2,5) + индапамид (0,625) (Нолипрел А)
- Периндоприл (5) + индапамид (1,25) (Нолипрел А форте)
- Периндоприл (10) + индапамид (2,5) (Нолипрел А би-форте)

- Эналаприл (10 мг) 15 табл + индапамид (2,5 мг) 15 табл Энзикс
- Эналаприл (10 мг) 30 табл + индапамид (2,5 мг) 15 табл Энзикс Дуо
- Эналаприл (20 мг) 30 табл + индапамид (2,5 мг) 15 табл Энзикс Дуо форте

Комбинированные антигипертензивные препараты

иАПФ + диуретик

- Периндоприл (2,5) + индапамид (0,625)
(Нолипрел А)
- Периндоприл (5) + индапамид (1,25)
(Нолипрел А форте)
- Периндоприл (10) + индапамид (2,5)
(Нолипрел А би-форте)

Комбинированные антигипертензивные препараты

БРА II + ГХТЗ

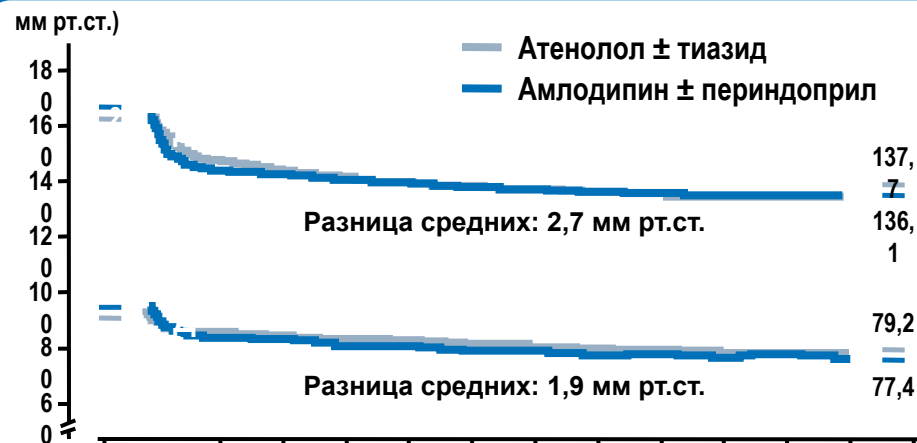
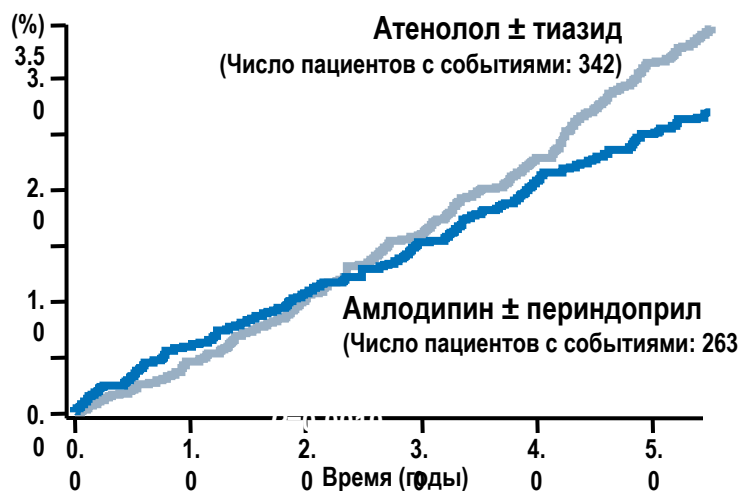
- Лозартан + ГХТЗ (Гизаар)
50 мг 12.5 мг
- Презартан Н (Ирса)
- Лориста Н 100 (КРКА)
50/100 12,5/50
- Микардис + ГХТЗ (Микардис плюс)
80 мг 12,5
- Валсартан + ГХТЗ (Ко-диован)
80 мг 12.5 мг

Комбинированные антигипертензивные препараты

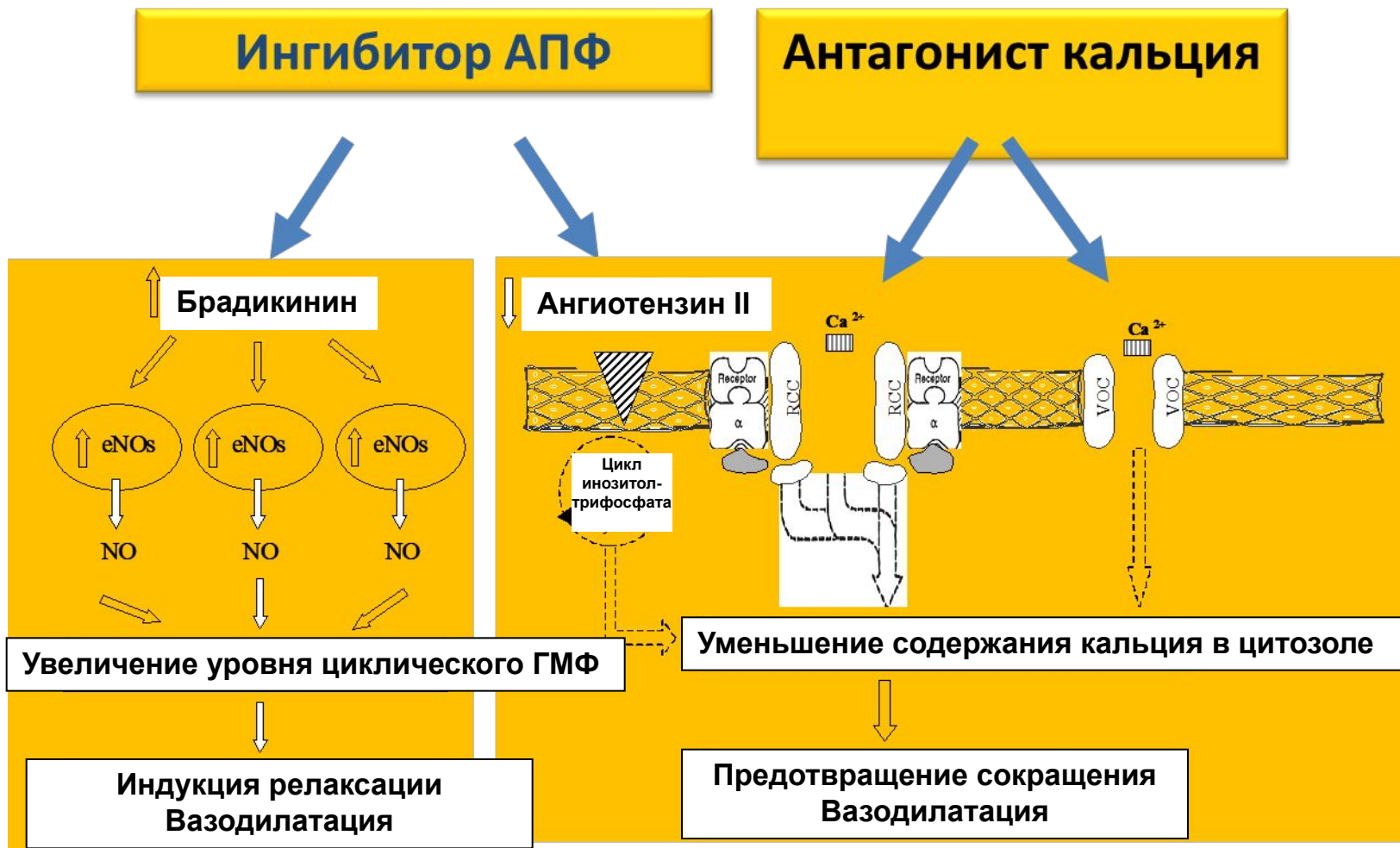
БРА II + хлорталидон

- Азилсартан + хлорталидон (**Эдарби Кло**)
40 мг 12.5 / 25 мг

Комбинированные антигипертензивные препараты - «жизнесохраняющие»



Ингибиторы АПФ и амлодипин влияют на разные, но комплементарные звенья патогенеза



Комбинированные антигипертензивные препараты «жизнесохраняющие»

Антагонисты кальция + ИАПФ

- Амлодипин 5 /10 мг + лизиноприл 10/20 мг (Экватор)
- Верапамил SR + трандолаприл (Тарка) –
180/240 мг 1/2/4 мг
- Периндоприл + амлодипин
(Престанс, Дальнева)
5 + 5, 5 + 10, 10 + 10
- Рамиприл + амлодипин (Эгипрес)
5/10 5/10

Комбинированные антигипертензивные препараты - «жизнесохраняющие»

Антагонисты кальция + ИАПФ

- Амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг (Экватор)
- Лерканидипин 10 + эналаприл 10, 20 мг (Корипрен)
- Нитрендипин 20 мг + эналаприл 10 мг (Энанорм):
- Верапамил SR + трандолаприл (Тарка) –
180/240 мг 1/2/4 мг
- Рамиприл + амлодипин (Эгипрес)
5 10 5 10

Комбинированные антигипертензивные препараты

Антагонисты кальция + БРА II

- Амлодипин + Лосартан (Лозап АМ, Лортенза)
5+50 10+50 5+100 10+100
- Амло + Валсартан (Эксфорж, валмосет)
5+80, 5+160, 10+160, 5+320 10+320.
- Амло + Телмисартан (Твинста)
5 + 40 5 + 80 10 + 80
- Амло + Ирбесартан (Апроваск)
5+150 10+150 5+300 10+300
- Амло + Олмесартан (Аттенито)
5+20, 5+40, 10+40

Комбинированные антигипертензивные препараты

Антагонисты кальция + БРА II

- Амлодипин + Лосартан (Лортенза)
5+50 10+50 5+100 10+100
- Амло + Валсартан (Эксфорж, валмосет)
5+80, 5+160, 10+160, 5+320 10+320.
- Амло + Телмисартан (Твинста)
5 + 40 5 + 80 10 + 80
- Амло + Ирбесартан (Апроваск)
5+150 10+150 5+300 10+300
- Амло + Олмесартан (АТтенито)
5+20, 5+40, 10+40

Антагонист кальция (амлодипин) + АРА

		АРА	МГ		
Лортенза	амло	лосартан			
	5, 10	50, 100			
Эксфорж	амло	валсартан			
	5/80, 5/160, 10/160, 5/320 10/320.				
Твинста	амло	телмисартан			
	5+40	5+80 10+80			
Апроваск	амло	ирбесартан			
	5+150	10+150 5+300 10+300			
Аттенито	амло	олмесартан			
	5+20, 5+40, 10+40				

Комбинации со статинами

Амлодипин + аторвастатин

✓ **Кадует (Гедеке, Германия)**

5+10 10+10

✓ **Дуплекор (GR, Венгрия)**

5+10 5+20 10+10 10+20

Амлодипина + аторвастатин: фармаэкономика



Название	Производитель	Доза	Цена, руб
Кадуэт	Гедеке (Германия)	5+10 №30	800 1400
Дуплекор	GR (Венгрия)	5+10 №30	400 700

«Жизнесохраняющие» антигипертензивные препараты + «принудительный» статин

Антагонисты кальция + иАПФ + статин

Амлодипин + лизиноприл + розувастатин

Эквимер (GR, Венгрия)

Амлодипин	Лизиноприл	Розувастатин
5 мг	10 мг	10 мг
5 мг	10 мг	20 мг
10 мг	20 мг	10 мг
10 мг	20 мг	20 мг

Тройная комбинация

Комбинированные антигипертензивные препараты: тройная комбинация

Антагонисты кальция + БРА II + диуретик

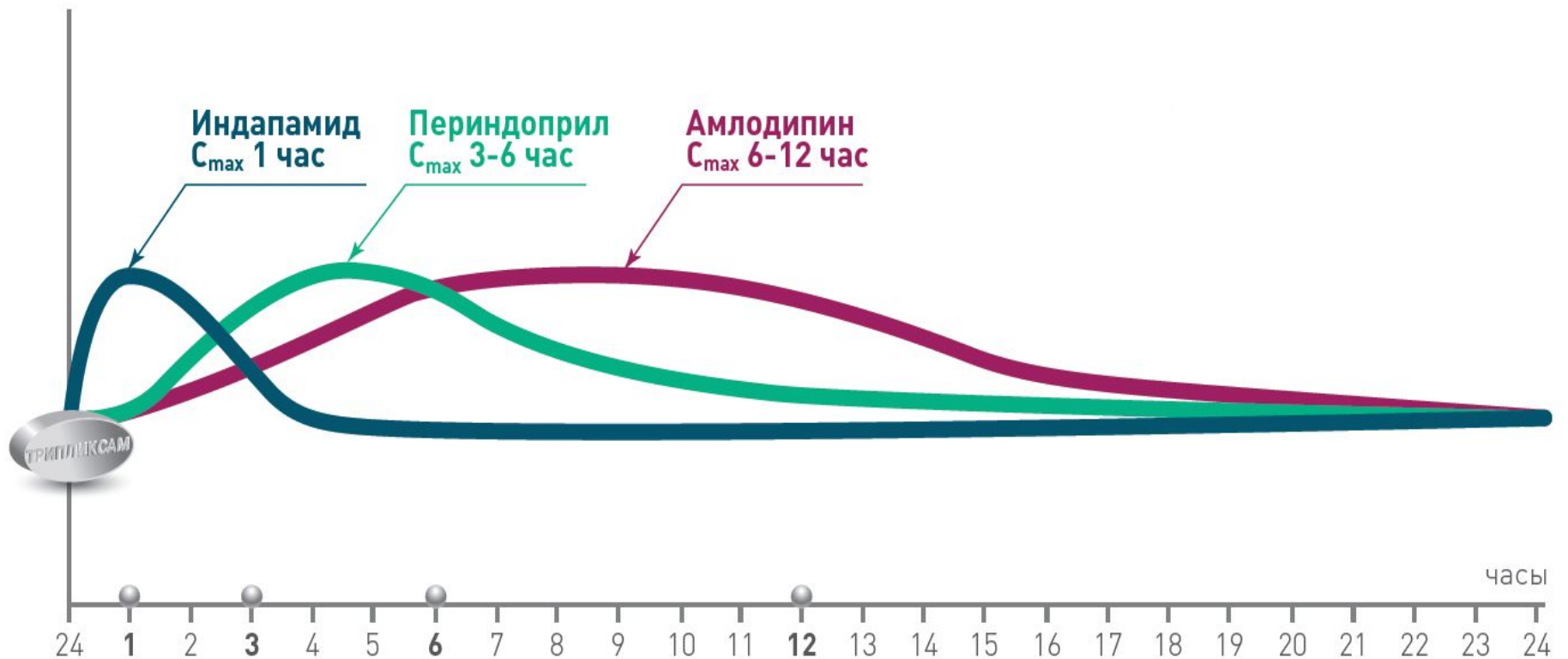
**Амлодипин + Валсартан + Гипотиазид
(ко-эксфорж)**

Антагонисты кальция + иАПФ + диуретик

Амлодипин + Периндоприл + Индапамид

(триплиksam, ко-дальнева)

Тройная комбинация



Тройная комбинация

трипликсам

амлодипин		5	10	5	10
индапамид		1,25	1,25	2,5	2,5
периндоприл		5	5	10	10

ко-дальнева

амлодипин	5	5	10	5	10
индапамид	0,625	1,25	1,25	2,5	2,5
периндоприл	2	4	8	4	8

Спасибо за внимание!



Если против какой-нибудь
болезни предлагается
очень много средств, это
значит, что болезнь
неизлечима.
А.П.Чехов



Иные лекарства
опаснее самих
болезней.

Луций Сенека

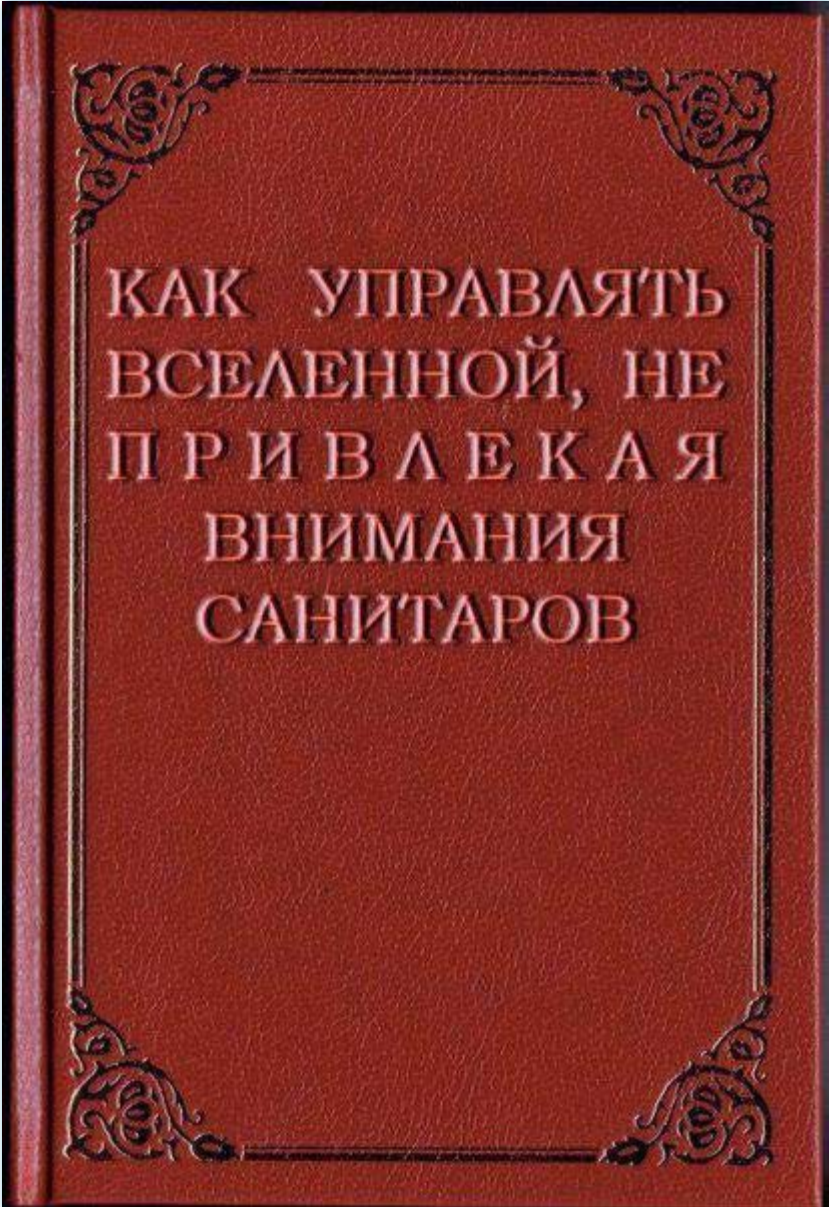


Формула счастья

$$\text{\$} \times \left(\frac{2 \text{ bottle}}{\text{cup}} \times \text{cigarette} \right)^2 + \text{woman}$$



CARICATURA.RU



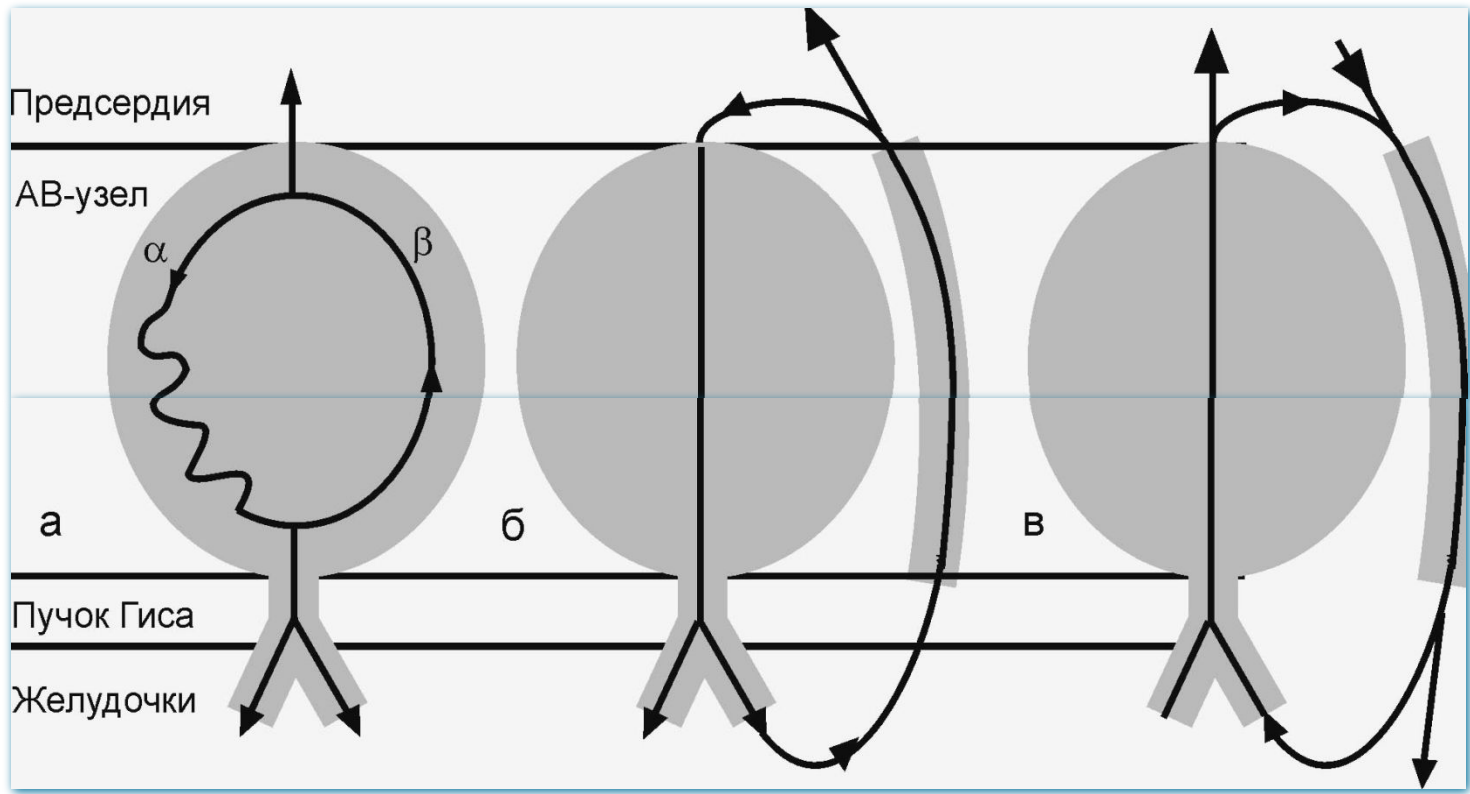
КАК УПРАВЛЯТЬ
ВСЕЛЕННОЙ, НЕ
ПРИВЛЕКАЯ
ВНИМАНИЯ
САНИТАРОВ





SCIENCEPHOTOLIBRARY







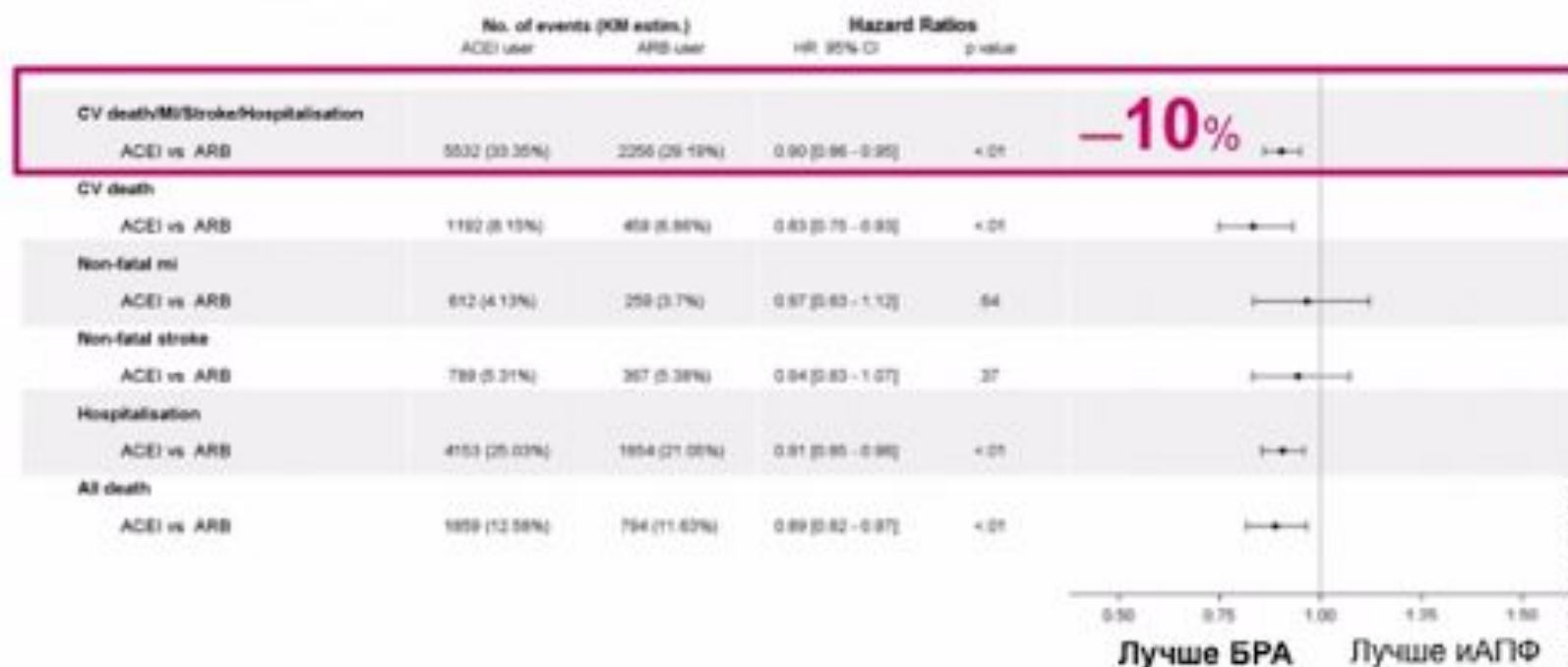
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk

Louis Pillet,^{1,2,3} Sergio Rosales,^{1,2,3} Pedro Pablo,^{1,2,3} Michel Torero,^{1,2,3} Greg Dornas,⁴ Christopher M Reid,⁵ Magnus Ohman,⁶ Kim B Eagle,⁷ Deepak L Bhatt,⁸ Philippe Gabriel Steg,^{1,2,3} on behalf of the REACH Investigators*

- ✓ Международное многоцентровое наблюдательное исследование REACH
- ✓ 40 625 пациентов с высоким ССР
- ✓ 67,9% пациентов принимали иАПФ, 32,1% - БРА
- ✓ Длительность наблюдения 4 года

NEW 2017

Риск сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и госпитализации по причине ССЗ



Валсартан у больных АГ улучшает чувствительность тканей к инсулину

