

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛП, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Слепцова С.А.

Доцент кафедры клинической  
фармакологии ЯГУ

# Артериальная гипертензия

- Под термином "артериальная гипертензия" подразумевают синдром повышения систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. Указанные пороговые значения АД основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировавших целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение данных уровней АД у пациентов с "гипертонической болезнью" и "симптоматическими артериальными гипертензиями".



# Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии

Сердце



Увеличение  
постнагрузки на ЛЖ →  
гипертрофия ЛЖ



Инфаркт  
миокарда

Кровеносные  
сосуды



Баротравма интимы →  
эндотелиальная  
дисфункция



Атеросклероз,  
гиалиноз

Головной  
мозг



Срыв ауторегуляции →  
гиперперфузия → отек



Гипертензивная  
энцефалопатия,  
инсульт

Сетчатка  
глаза



Повреждение сосудов  
→ ангиоретинопатия



Ухудшение  
зрения, слепота

# Классификация уровня артериального давления (мм рт ст)

| Категория                           | САД       |       | ДАД      |
|-------------------------------------|-----------|-------|----------|
| Оптимальное                         | < 120     | и     | <80      |
| Нормальное                          | 120 - 129 | и/или | <80-84   |
| Высокое нормальное                  | 130–139   | и/или | 85–89    |
| АГ 1 степени                        | 140–159   | и/или | 90–99    |
| АГ 2 степени                        | 160–179   | и/или | 100–109  |
| АГ 3 степени                        | > 180     | и     | > 110    |
| Изолированная<br>систолическая АГ * | > 140     | и     | менее 90 |

# Факторы сердечно-сосудистого риска

- ▣ Величина пульсового АД у пожилых\*
- ▣ Возраст (мужчины > 55 лет, женщины >65 лет)
- ▣ Курение
- ▣ Дислипидемия (ДЛП): ОХС >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
- ▣ Глюкоза плазмы натощак 5.6-6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)
- ▣ Нарушение толерантности к глюкозе
- ▣ Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин <55 лет, женщин <65 лет)
- ▣ Абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин при отсутствии метаболического синдрома\*)

# Поражение органов мишеней

- Гипертрофия левого желудочка
- Сосуды
- Почки
- Сахарный диабет
- Метаболический синдром

## **Ассоциированные клинические состояния (АКС)**

- Цереброваскулярная болезнь
- Заболевания сердца
- Заболевания почек
- Заболевания периферических артерий
- Гипертоническая ретинопатия

# Диагностика артериальных гипертензий (этапы)

1. Неоднократное измерение АД
2. Выяснение жалоб и сбор анамнеза
3. Физикальное обследование
4. Лабораторно-инструментальные методы (от более простых до более сложных)



# Чтобы предотвратить артериальную гипертензию:

Соблюдайте правила рационального питания



Контролируйте артериальное давление



Откажитесь от курения

Не употребляйте алкоголь



Занимайтесь физической культурой



Проверяйте уровень холестерина и сахара в крови



Избегайте стресса





# **Тактика ведения больных при артериальных гипертензиях**

# Цели терапии

Максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти:

- снижение АД до целевого уровня (АД д.б. менее 140/90 мм рт мт)
- коррекция всех модифицируемых факторов риска(курение, гиперлипидемия, гипегликемия, ожирение)
- замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов мишеней
- лечение ассоциированных клинических состояний(ИБС, СД)

# Мероприятия по изменению образа жизни

- Отказ от курения
- Нормализация массы тела (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>)
- Снижение потребления алкогольных напитков <30 г в сутки для мужчин и 20 г в сутки для женщин
- Увеличение физических нагрузок – регулярная аэробная нагрузка по 30-40 минут не менее 4 раз в неделю
- Снижение потребления поваренной соли до 5 г в сутки
- Изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличение в рационе калия, кальция и уменьшение потребления животных жиров

# Медикаментозная терапия

В настоящее время рекомендовано 5 основных классов препаратов:

- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА)
- Антагонисты кальция
- Бета-адреноблокаторы (БАБ)
- Диуретики

# Факторы, влияющие на выбор препаратов

| ИАПФ                        | АРА                      | БАБ             | АК<br>(дигидропиридиновые)         |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------------------|
| ХСН                         | ХСН                      | ИБС             | ИБС                                |
| Дисфункция ЛЖ               | Перенесённый ИМ          | Перенесённый ИМ | ГЛЖ                                |
| ИБС                         |                          | ХСН             |                                    |
| Диабетическая нефропатия    | Диабетическая нефропатия | Тахикардии      | Изолир. систолическая АГ (пожилые) |
| Др. нефропатии              | Протеинурия              | Глаукома        |                                    |
| ГЛЖ                         | ГЛЖ                      |                 |                                    |
| Атеросклероз сонных артерий | Мерцательная аритмия     | Беременность    | Атеросклероз сонных артерий        |
| Протеинурия                 | СД                       |                 |                                    |
| Мерцательная аритмия        | МС                       |                 | Беременность                       |
| МС                          | Кашель на ИАПФ           |                 |                                    |

# Факторы, влияющие на выбор препаратов (продолжение)

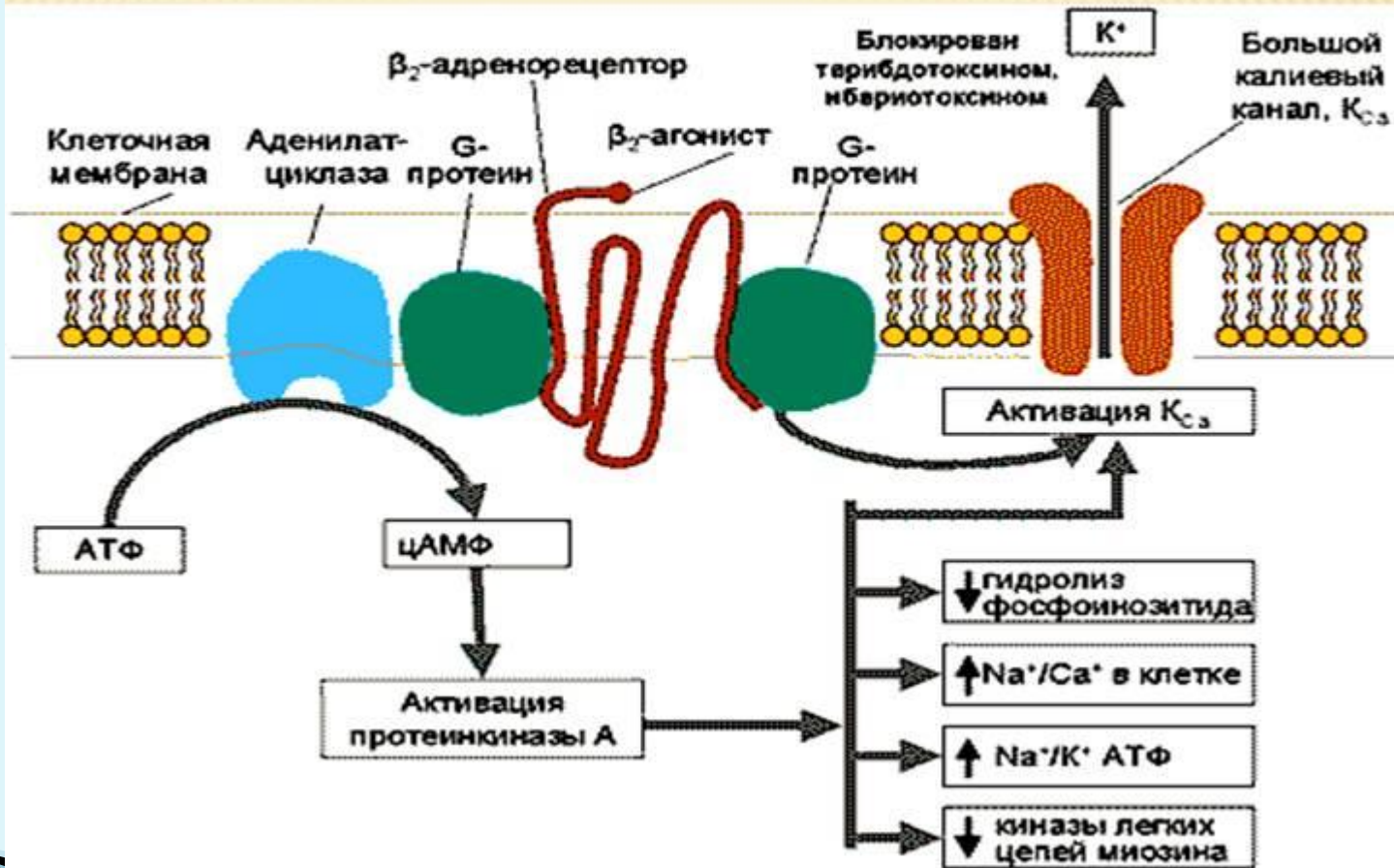
| АК (верапамил/<br>дилтиазем)     | Диуретики<br>(тиазидные)                 | Диуретики<br>(антагонисты<br>альдостерона) | Диуретики<br>(петлевые) |
|----------------------------------|--|--|-------------------------|
| ИБС                              |  | ХСН  |                         |
| Атеросклероз<br>сонных артерий   | Изолир.<br>систолическая<br>АГ (пожилые) | Перенесённый ИМ                            | Конечные стадии<br>ХПН  |
| Суправентрику-<br>лярные аритмии | ХСН                                      |  | ХСН                     |

# Противопоказания к назначению различных препаратов

| Класс препаратов                     | Абсолютные  | Относительные  |
|--------------------------------------|---|--|
| Тиазидные диуретики                  | подагра   | МС, ДЛП, беременность                                    |
| БАБ                                  | AV-блокады 2-3 ст, брадикардия, бронхиальная астма                            | Заболевания периферических артерий, МС, спортсмены, ХОБЛ |
| АК (дигидропиридиновые)              |   | Тахикардии, ХСН  |
| АК (недигидропиридиновые)            | AV-блокады 2-3 ст, брадикардия, ХСН   |  |
| ИАПФ                                 | Беременность, гиперкалиемия, стеноз почечных артерий, ангионевротический отёк |  |
| АРА                                  | Беременность, гиперкалиемия, стеноз почечных артерий                          |  |
| Диуретики (антагонисты альдостерона) | гиперкалиемия, ХПН  |  |

# БАБ

## бета-адреноблокаторы





# Классификация $\beta$ –адреноблокаторов (БАБ)

Делят на:

- неселективные  $\beta_1$   $\beta_2$ -адреноблокаторы **пропранолол, надолол, ТИМОЛОЛ**
- селективные  $\beta_1$  адреноблокаторы **метопролол (беталок), талинолол (корданум), бисопролол (конкор), бетаксолол (локрен)**
- $\beta$  -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (**пиндолол (вискен), окспренолол (тразикор)**)
- $\beta$  Адреноблокаторы с дополнительной вазодилатацией **лабеталол и карведилол** - блокируют  $\beta_1$   $\beta_2$ -адренорецепторы и в меньшей степени  $\alpha_1$ -адренорецепторы **небивалол** (за счет высвобождения оксида азота)



# Механизм действия бета-адреноблокаторов

Блокада бета-адренорецепторов

Уменьшение  
секреции ренина в  
юкстагломерулярном  
аппарате почек

Антигипертензивный  
эффект

Уменьшение  
сократимости  
и автоматизма  
сердца

Антигипертензивный,  
антиангинальный  
эффекты

Снижение  
проводимости  
и возбудимости  
миокарда

Антиаритмический  
эффект

# ФД БАБ

Кардиальные эффекты БАБ связаны с блокадой

$\beta_1$ -адренорецепторов сердца. БАБ, связываясь с  $\beta_1$ -адренорецепторами, препятствуют взаимодействию с ними эндогенных катехоламинов (норадреналина, адреналина), снижается ток ионов кальция из внеклеточного пространства и при этом снижается сила сердечных сокращений (**отрицательный инотропный эффект**).

Уменьшение концентрации ионизированного кальция в клетках проводящей системы сердца (SA – AV-узла) приводит к уменьшению ЧСС (**отрицательный хронотропный эффект**) и угнетению проводимости (**отрицательный дромотропный эффект**), а также снижению автоматизма (**отрицательный батмотропный эффект**), особенно в клетках SA-узла, AV-узла, предсердий, и в меньшей степени – желудочков.

Снижение силы сердечных сокращений и ЧСС способствуют уменьшению потребности миокарда в кислороде, что обосновывает возможность применения БАБ в качестве антиангинальных ЛП у больных ИБС.

Способности угнетать проводимость и автоматизм определяет антиаритмическое действие БАБ.

Понижение содержания внутриклеточного кальция за счет блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов в клетках ЮГА почек сопровождается угнетением выброса ренина в кровь, уменьшением образования ангиотензина II, что наряду со снижением сердечного выброса ведет к снижению АД и определяет эффективность БАБ в качестве антигипертензивных ЛП.

# Показания к БАБ

БАБ - средства 1-го ряда при лечении

– стенокардии напряжения с эпизодами ишемии миокарда, сопровождающиеся или не сопровождающиеся болевыми ощущениями;

– АГ

– профилактики развития желудочковых и предсердных аритмий;

– первичной профилактики инсульта и ИБС у больных с АГ;

– вторичной профилактики инфаркта миокарда (ИМ) после перенесенного ИМ;

– профилактики внезапной смерти у больных с синдромом врожденного удлинения интервала QT;

– Показаня для улучшения “насосной” функции сердца при ХСН – карведилол, метопролол и бисопролол;

– системных заболеваний с нарушением адренергической активности (тиреотоксикоз, синдром Марфана, эссенциальный тремор, алкогольная абстиненция).

БАБ применяют также по следующим показаниям: расслаивающая аневризма аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, дигиталисная интоксикация; пролапс митрального клапана, тетрада Фалло, митральный стеноз (тахисистолическая форма), синдром вегетативной дистонии.



# Показания БАБ

- БАБ - средства 1-го ряда при лечении ИБС: стенокардии и др. вариантов, тахиаритмий, экстрасистолии, артериальной гипертензии, ХСН.
- В тоже время неселективные БАБ снижают физическую активность, вызывают дислипидемию (снижают уровень ЛПВП). противопоказаны при хронических обструктивных заболеваниях легких, облитерирующих заболеваниях сосудов, AV-блокадах, брадикардии,
- Селективные БАБ низких дозах мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими  $\beta_2$ -адренорецепторами поэтому возможно их осторожное назначение для лечения больных с ХОБЛ, сахарным диабетом, выраженными нарушениями периферического кровообращения и во время беременности. Не вызывают сужения сосудов скелетной мускулатуры; поэтому при их применении реже наблюдается повышенная утомляемость и мышечная слабость.



# Фармакокинетика (ФК) БАБ

Особенности ФК определяются степенью растворимости БАБ в липидах и воде.

Различают 3 группы БАБ: липофильные, гидрофильные, липо- и гидрофильные.

- Липофильные БАБ (бетаксолол, карведилол, метопролол, окспренолол, пропранолол, тимолол и др.)
- Гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол и др.)
- Растворимые в жирах и в воде (ацебутолол, бисопролол, пиндолол, целипролол и др.)



# ФК Липофильных БАБ

Быстро и полностью (около 90%) всасываются в ЖКТ

Легко проникают через ГЭБ (сопровождается повышением частоты побочных явлений со стороны ЦНС – бессонницей, общей слабостью, сонливостью, депрессией, кошмарными сновидениями, галлюцинациями).

Подвергается биотрансформации путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), при этом пресистемный метаболизм БАБ при первом прохождении через печень составляет до 80% и может меняться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, уменьшая печеночный кровоток (пропранолол, например, на 30%), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени и удлинять  $T_{1/2}$  при длительном применении.

Снижение биотрансформации БАБ с выраженным пресистемным метаболизмом особенно выражено у больных циррозом печени, ХСН и в пожилом возрасте (у этих групп больных доза  $\beta$ -адреноблокаторов должна быть снижена). Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы интенсивно связываются с белками плазмы крови. У липофильных БАБ отмечается большой объем распределения.



# ФК Гипофильных БАБ

- Не полностью (30–70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ
- В незначительной мере (0–20%) метаболизируются в печени.
- Выводятся почками в неизменном виде (40–70%), либо в виде метаболитов.

Гидрофильные БАБ имеют более продолжительный  $T_{1/2}$  (от 6 до 24 ч), чем липофильные и увеличивается у больных со сниженной СКФ, в таких случаях следует уменьшить суточную дозу препаратов за счет кратности приема.

Более безопасным является назначение гидрофильных, а липофильных БАБ (бисопролол и др.), которые метаболизируются в печени. Поскольку выведение гидрофильных БАБ мало зависит от функции печени, они не взаимодействуют с ЛС, которые метаболизируются в печени и более предпочтительны у больных с тяжелыми заболеваниями печени.





# ФК БАБ, растворимые в жирах и в воде

- Подвергаются частично подвергаются биотрансформации в печени (40–60%) под действием CYP2D6, остальная часть выводится почками в неизменном виде.
- БАБ со сбалансированным клиренсом обычно имеют небольшой T1/2 (от 3 до 12 ч).

Например, бисопролол имеет низкую вероятность взаимодействия с другими ЛС и большую безопасность применения у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью. В то же время при тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности суточные дозы БАБ со сбалансированным клиренсом рекомендуют уменьшать в 1,5–2 раза



# НЛР БАБ

**Побочные эффекты БАБ** *Кардиальные* - брадикардия, синдром слабости синусового узла, Артериальная гипотония, усугубление проявлений сердечной недостаточности, Синдром отмены

*Некардиальные* - Бронхоспазм, гипогликемия при сахарном диабете I типа, Отрицательное действие на липидтранспортную систему, нарушение половой функции, усиление проявлений перемежающейся хромоты, желудочно-кишечные расстройства.

Применение неселективных ББ при сахарном диабете 2 типа сопровождается гипергликемией, в то время как при переходе на кардиоселективные препараты эта реакция устраняется полностью.

При применении биспролола и других кардиоселективных БАБ частота и выраженность НЛР со стороны дыхательной системы, ЖКТ, ЦНС, мочеполовой системы, а также липидного и углеводного обменов гораздо ниже, чем при применении неселективных БАБ



# Противопоказания к БАБ

- Брадикардия.
- Артериальная гипотония.
- Умеренная и тяжелая СН.
- Признаки периферической гипоперфузи.
- АВ-блокада 2-3 степени без функционирующего искусственного водителя ритма.
- БА или сохраняющаяся бронхообструкция при ХОБЛ.
- Феохромоцитома без одновременного приема  $\alpha$ -адреноблокаторов.



# Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БКК)

## ▣ 1 Поколение

Дигидропиридины – **нифедипин**.

Бензотиазепиновые – **дилтиазем**,

Фенилалкиламиновые – **верапамил**

## ▣ 2 Поколение

Дигидропиридины – **никардипин, исрадипин, фелодипин SR, нитрендипин**

Бензотиазепиновые – **дилтиаземSR**

Фенилалкиламиновые – **верапамил SR**

## ▣ 3 Поколение

Дигидропиридины – **амлодипин, лацидипин**



# Фармакокинетика БКК

**Липофильны,**

высокий пресистемный метаболизм

**невысокая биодоступность:** >50% - амлодипин, нифедипин SR 30-50% - дилтиазем <30% - остальные препараты

Степень связи с белками – **высокая.**

Биотрансформация преимущественно в печени изоферментом цитохрома P450 3A4

Выведение препаратов: почками и ЖКТ



# Побочные эффекты БКК

**Связанные с вазодилатацией (характерны для препаратов дигидропиридинового ряда):** головная боль, головокружение, покраснение лица, тахикардия, гипотония, тибциальные отеки.

**Кардиальные (для верапамила, дилтиазема):**

- ❑ Отрицательный инотропный эффект (снижение СВ)
- ❑ Отрицательный хронотропный эффект, отрицательный дромотропный эффект (AV -блокады, брадикардия)

**Побочные эффекты со стороны ЖКТ:** тошнота, нарушения стула, признаки гепатотоксичности, анорексия, сухость во рту



# Противопоказания к БКК

- беременность (допустимо в поздние сроки),
- лактация
- выраженная артериальная гипотония
- острый инфаркт миокарда
- выраженная систолическая дисфункция
- выраженный стеноз аортального клапана (дигидропиридины)
- геморрагический инсульт (дигидропиридины)
- синдром слабости синусового узла (верапамил)
- атриовентрикулярная блокада 2-3 степени (верапамил)



# Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)





# ИАПФ

ИАПФ подразделяют на три класса:

- I класс липофильные типа каптоприла;
- II класс пролекарства, которые становятся активными **после** биотрансформации в печени (предшественник- эналаприл).

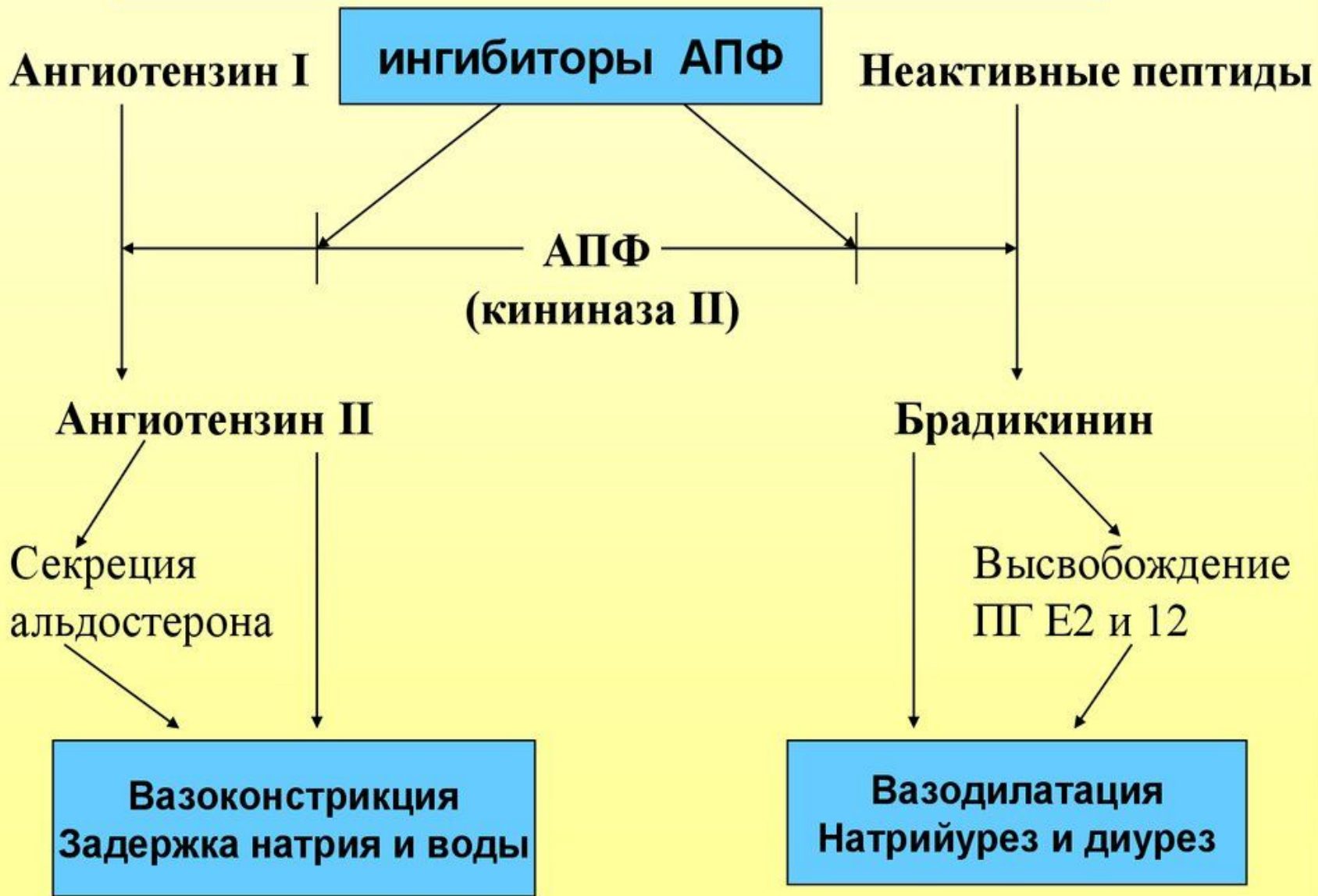
Подкласс IIa, активные метаболиты которых выводятся преимущественно (более 60%) через почки (эналаприл, периндоприл, квинаприл)

Подкласс IIb имеют два основных пути элиминации (печень и почки) (моэксиприл, рамиприл, фозиноприл)

Подкласс IIc характеризуются преимущественно печеночной (более 60%) элиминацией (спираприл, трандолаприл)

- III класса - это гидрофильные препараты типа лизиноприла, которые не метаболизируются в организме, не связываются с белками, выводятся почками.

# Схема действия ингибиторов АПФ



АПФ участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин II (АТ-II) и за счет дополнительной кининазной активности инактивирует брадикинин. Физиологические эффекты АТ-II реализуются в основном через два типа ангиотензиновых рецепторов - АТ1 и АТ2.

В результате активации АТ1-рецепторов возникает вазоконстрикция, что приводит к повышению ОПСС и АД, стимулируется синтез и секреция альдостерона, соответственно увеличивается реабсорбция Na<sup>+</sup> и воды, повышается ОЦК и АД, усиливается гипертрофия и пролиферация кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Через активацию АТ2-рецепторов опосредуется вазодилатация, высвобождение оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) и вазодилатирующих простагландинов (PG), в частности, PGI<sub>2</sub>.

Ингибиторы АПФ, подавляя активность АПФ, одновременно оказывают влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и калликреин-кининовую системы. При этом за счет уменьшения образования АТ-II ослабляются сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС, а за счет накопления брадикинина потенцируется вазодилатирующее действие иАПФ. Кроме того, для квинаприла характерно восстановление функции внесинаптических M1-холинорецепторов, располагающихся в эндотелии сосудов и участвующих в расширении сосудов.

# Гемодинамические эффекты ИАПФ

- расширение артерий, снижение ОПСС, снижение АД, снижение постнагрузки;
- расширение вен, снижение преднагрузки;
- вторичное уменьшение сердечного выброса за счет снижения пред- и постнагрузки;
- увеличение натрийуреза, диуреза, снижение ОЦК;
- обратное развитие гипертрофии левого желудочка;
- подавление развития гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что способствует дилатации сосудов.

# ФК ИАПФ

- Имеют нелинейную фармакокинетику, при которой эффективность препарата и длительность его действия могут скачкообразно нарастать при увеличении дозы.
- Дозы ИАПФ подбирают эмпирически, начиная с наименьших из рекомендованных, под контролем артериального давления.
- АД необходимо измерять на максимуме действия препарата и в конце междозового интервала (обычно через 24 ч после приема ИАПФ длительного действия). Степень снижения АД на пике действия ИАПФ не должна превышать степень снижения АД в конце междозового интервала более чем в 1,5-2 раза.

- Максимальная концентрация ингибиторов АПФ достигается в плазме крови через 1-2 ч и влияет на скорость развития гипотонии.
- Ингибиторы АПФ отличаются высокой степенью связи с белками плазмы (70-90%).
- Период полувыведения переменный: от 3 ч до 24 ч и более, хотя фармакокинетика менее влияет на продолжительность гемодинамического эффекта.

Выделяют три фазы:

- раннее быстрое снижение, отражающее стадию распределения ( $T_{1/2a}$ );
- начальная фаза элиминации, отражающая элиминацию несвязанной с тканевыми АПФ фракции ( $T_{1/2b}$ );
- длительная терминальная фаза элиминации, отражающая элиминацию диссоциированной фракции активных метаболитов из комплекса с АПФ, которая может достигать 50 ч (у рамиприла) и определяет интервал дозирования.

Препараты в дальнейшем метаболизируются с образованием глюкуронидов (кроме лизиноприла и цилазаприла). Наибольшее клиническое значение имеют пути элиминации ингибиторов АПФ.

- Билиарная экскреция - важная альтернатива почечной элиминации, особенно при наличии ХПН.

# Показания к ИАПФ

- ▣ *Артериальная гипертония*
- ▣ *Систолическая дисфункция левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность.*
- ▣ *Острый инфаркт миокарда.* Особенно эффективны ингибиторы АПФ на фоне АГ, сахарного диабета и пациентов высокого риска.
- ▣ *Диабетическая нефропатия.*

ИАПФ замедляют прогрессирование ХПН и при других нефропатиях. Длительное применение ингибиторов АПФ сопровождается снижением частоты осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ

Имеют одинаковые класс-специфические побочные эффекты:

- 1) наиболее частые - гипотензия, кашель, сыпь, гиперкалиемия;
- 2) менее частые - ангионевротический отек, расстройства кроветворения (крайне редко - менее 0,5%), вкуса и нарушение функции почек.

Гипотония «первой дозы» и связанные с ней головокружения; (частота до 2%, при сердечной недостаточности - до 10%). Особенно часты - у пожилых больных, у больных с высокой активностью ренина плазмы, с ХПН, при гипонатриемии и сочетанном приеме диуретиков. Рекомендуется медленное титрование доз препаратов.

- Кашель - частота его возникновения широко колеблется от 5 до 20%, чаще не зависит от дозы препаратов, в основном встречается у женщин. Отмена ингибиторов АПФ полностью прекращает кашель.
- Гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л) является результатом уменьшения секреции альдостерона, чаще у больных с ХПН, на фоне совместного приема калийсберегающих диуретиков, препаратов калия.
- Кожная сыпь и ангионевротический отек (отек Квинке) связаны с увеличением уровня брадикинина.
- Повышение креатинина и остаточного азота в плазме крови - в начале лечения ИАПФ, носит транзиторный характер (в этих случаях необходима отмена препаратов).



# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к ИАПФ

- Билатеральный стеноз почечных артерий или стеноз в единственной почке, а также после трансплантации почки (риск развития почечной недостаточности);
- Наличие выраженной почечной недостаточности;
- Гиперкалиемия;
- Выраженный аортальный стеноз (с нарушением гемодинамики);
- Ангионевротический отек, в том числе и после применения любого из ингибиторов АПФ.
- Беременность (приводит к эмбриотоксическим эффектам: в I триместре описаны мальформации сердца, сосудов, почек, мозга; во II и III триместрах - приводит к гипотензии плода, гипоплазии костей черепа, почечной недостаточности, анурии и даже смерти плода, поэтому ингибиторы АПФ должны быть отменены сразу же после установления беременности)
- Осторожность требуется при аутоиммунных заболеваниях, коллагенозах, особенно системной красной волчанке или склеродермии.

# Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

- Лосартан (Козаар).
- Валсартан (Диован).
- Олмесартан (Олметек).
- Ирбесартан (Апровель).
- Кандесартан (Атаканд).
- Телмисартан (Прайтор).
- Эпросартан (Теветен).
- Тасосартан.





Одним из эффективных подходов к торможению активности РААС является блокада ангиотензиновых рецепторов, например реализуемая через  $AT_1$ -рецепторы

Блокада  $AT_1$ -рецепторов приводит:

- к расширению периферических сосудов, снижению ОПСС и АД;
- снижается секреция альдостерона, в результате чего уменьшается реабсорбция  $Na^+$  и воды, ОЦК и АД.

Ослабляются пролиферативные эффекты ангиотензина II в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Блокаторы  $AT_1$ -рецепторов (нарушают механизм отрицательной обратной связи, регулирующий синтез и высвобождение в кровь ангиотензиногена и ренина.

# Классификация БРА

## ▣ По химическому строению:

- Бифениловые производные тетразола: лозартан, кандесартан, ирбесартан
- Небифениловые производные тетразола: телмисартан
- Небифениловые нететразолы: эпросартан
- Негетероциклические производные: валсартан

## ▣ По фармакокинетическим свойствам:

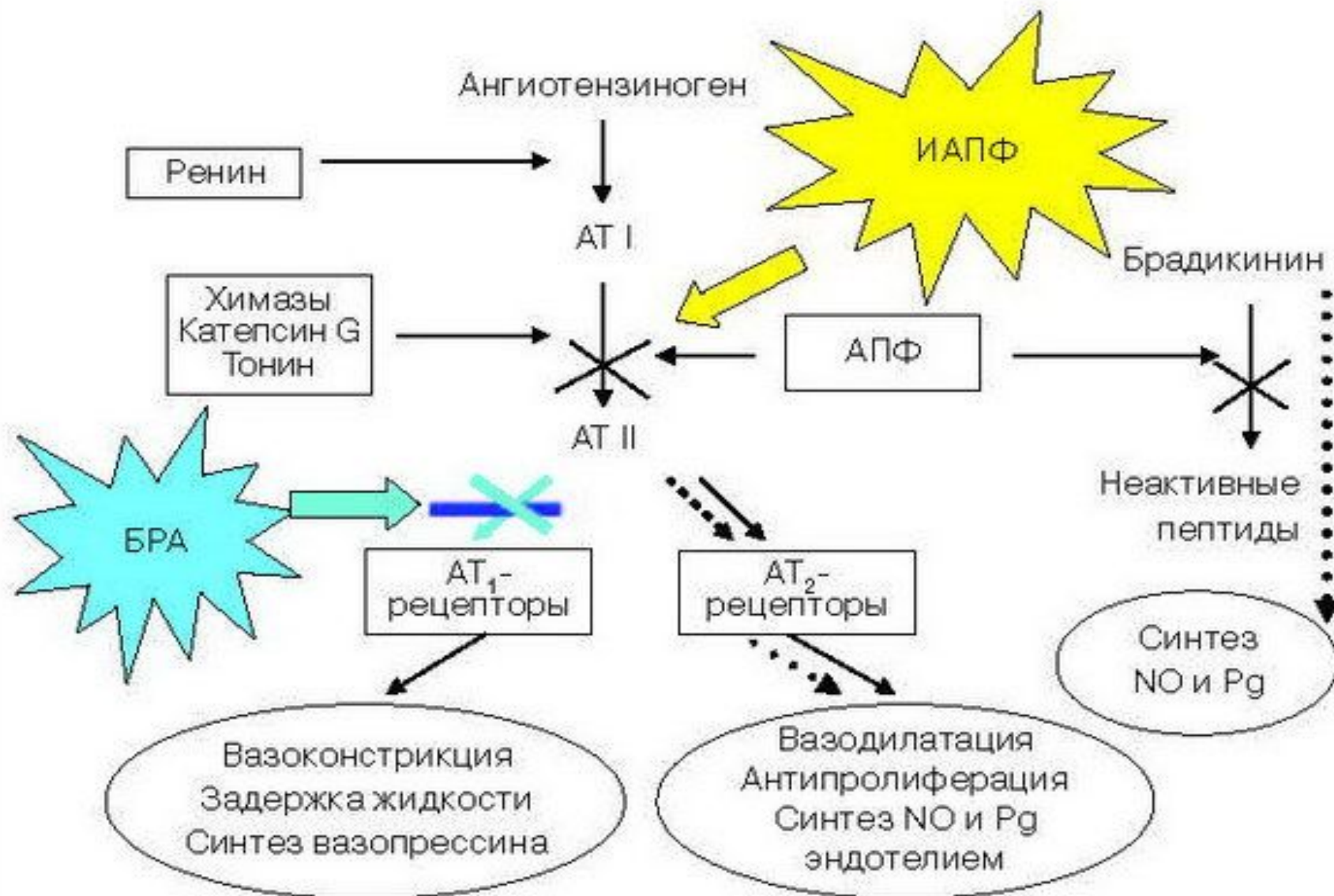
- Активные метаболиты: эпросартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан
- Пролекарства: кандесартан, лозартан

- ## ▣ По типу связи с рецептором:
- конкурентная: эпросартан
  - неконкурентная: валсартан, ирбесартан, телмисартан, кандесартан.

# Фармакокинетика БРА

- Липофильны
- Биодоступность: **иберсартан > телмисартан > кандесартан > лозартан > валсартан**
- При печеночной недостаточности ↑ у: **лозартана, валсартана, телмисартана**
- Связь с белками плазмы высокая
- Метаболизм с участием изофермента P450 3A4 и 2A9: **лозартан, ирбесартан, кандесартан**

**Рис. 2. Различия в механизмах действия ИАПФ и БРА.**



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

Селективная блокада  $AT_1$ -рецепторов

Уменьшение образования ангиотензина II



# Преимущества БРА

По своей антигипертензивной активности БРА сопоставимы с другими антигипертензивными средствами первой очереди и отличаются лучшей переносимостью. По своим органопротективным свойствам БАР не уступают ИАПФ.

У пациентов с АГ, получающих БРА вероятность развития новых случаев ФП ниже на 17%, а риск персистирующей ФП- на 32%, чем у пациентов, получающих блокаторы кальциевых каналов (в частности, амлодипин).

- Максимальный антигипертензивный эффект БРА развивается к 3-4-й неделе лечения. Важно отметить, что БРА не нарушают физиологический ход кривой суточного (день-ночь) давления,
- нет гипотензии первой дозы,
- нет резкое повышение АД после внезапной отмены препарата.
- Установлена одинаковая антигипертензивная эффективность и переносимость БРА у больных различного возраста (включая лиц старше 65 лет), пола и расовой принадлежности.

# Абсолютные противопоказания к применению БРА

- Беременность.
- Двусторонний стеноз почечных артерий.
- Гиперкалиемия.
- Число побочных эффектов, которые могут развиваться при применении БРА, небольшое - изредка могут быть головная боль, головокружение, общая слабость, тошнота.