

ТЕМА ЛЕКЦИИ:

Антигипертензивные ЛС

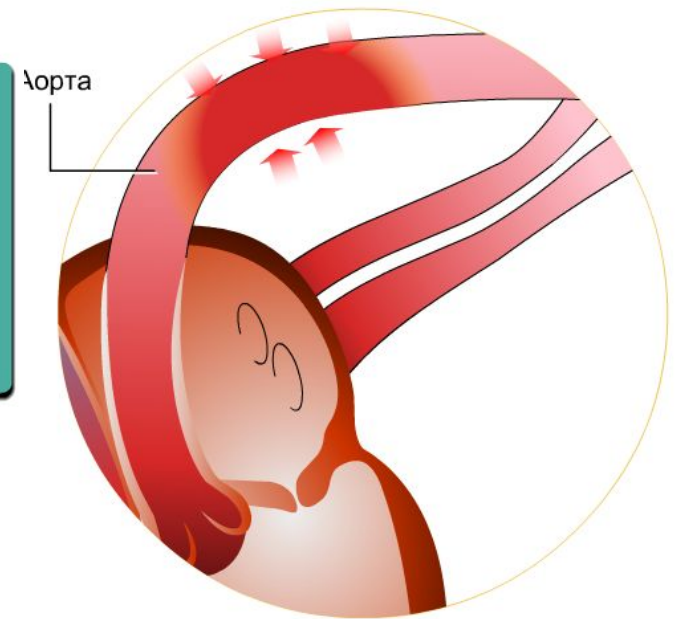
СГУ

2016 г.

Артериальное давление (АД) – это сила, с которой кровь давит на стенку артерии.

120 = Систолическое давление
80 = Диастолическое давление

- Систола = сокращение
- Диастола = расслабление
- Возникают тоны сердца



На АД влияют:

1. Сосудистый тонус.
2. Насосная функция сердца.
3. Реологические свойства крови (ОЦК+вязкость).

Классификация АГ по уровню АД (ВОЗ-МОГ, 1999)

Категория	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	< 130	< 85
Высокое нормальное	130 – 139	85 - 89
Гипертония 1-й степени (мягкая)	140 – 159	90 - 99
Подгруппа: пограничная	140 - 149	90 - 94
Гипертония 2-й степени (умеренная)	160 – 179	100 - 109
Гипертония 3-й степени (тяжелая)	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥140	< 90

Эпидемиология АГ

Россия: популяция высокого риска

Артериальная гипертензия $\approx 40\%$ населения

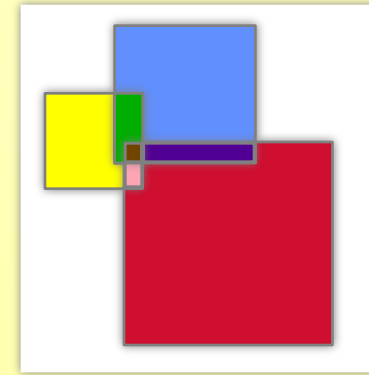
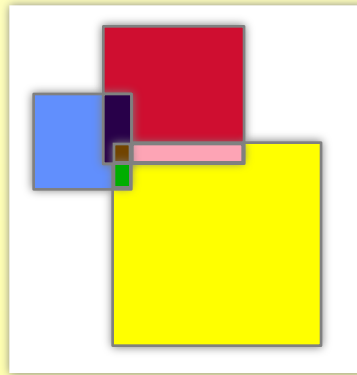
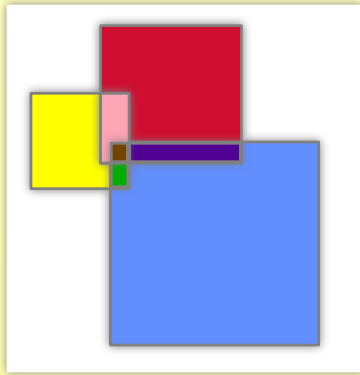
20 %
больных +
коронарный
атеросклероз




16 % больных
+
церебральный
атеросклероз

25 %
больных
+
сахарный
диабет

76 % больных:
высокая вероятность умереть
в течение 10 лет

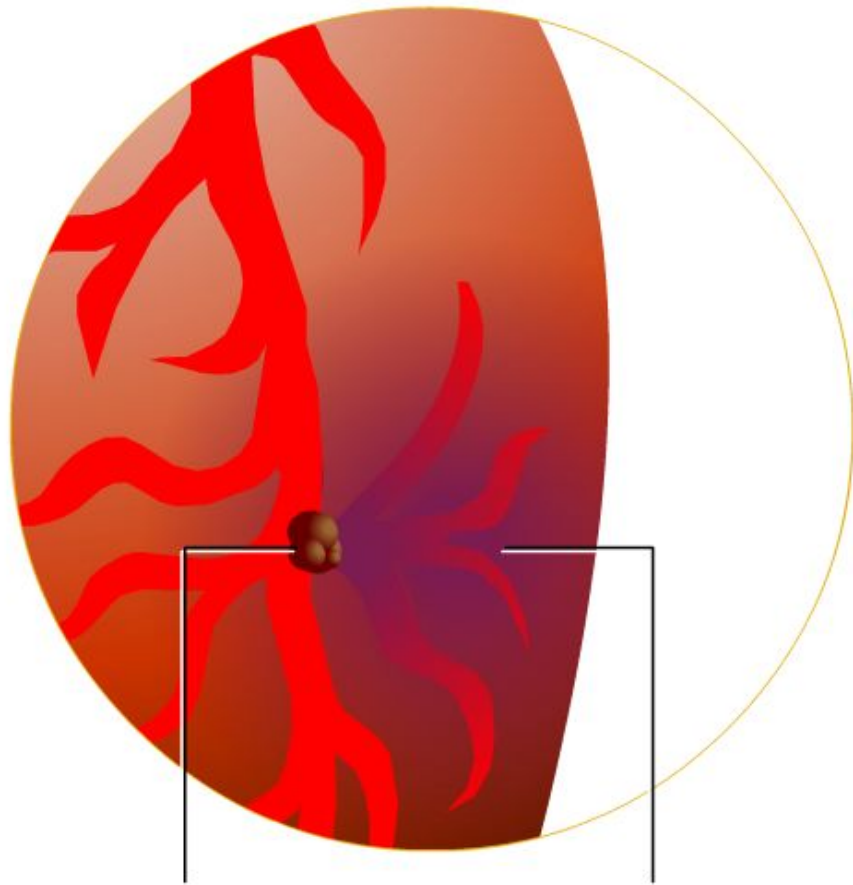
Патофизиологические различия АГ у разных больных



-  Симпатическая НС
-  Ренин-ангиотензиновая система
-  Натрий объёмзависимый механизм

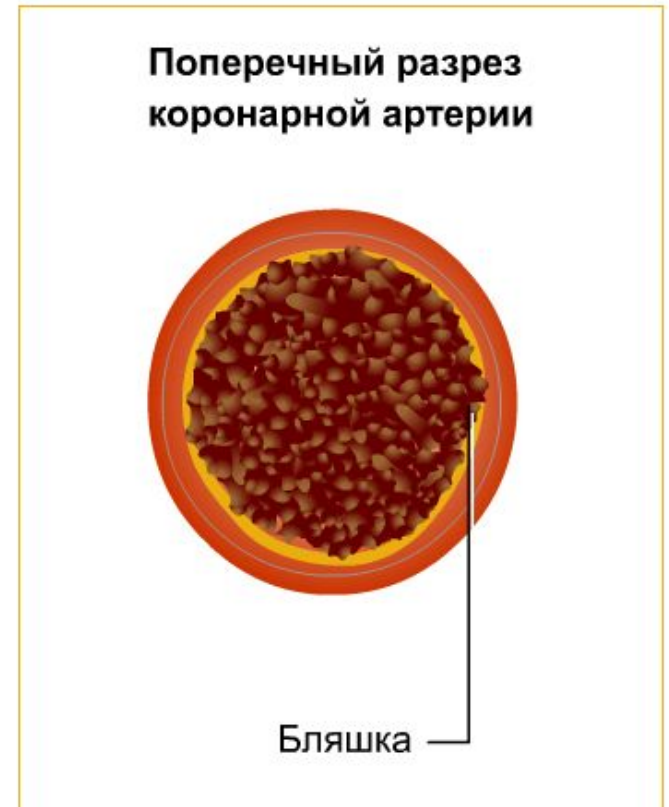
Осложнения (следствия) АГ

Стенокардия



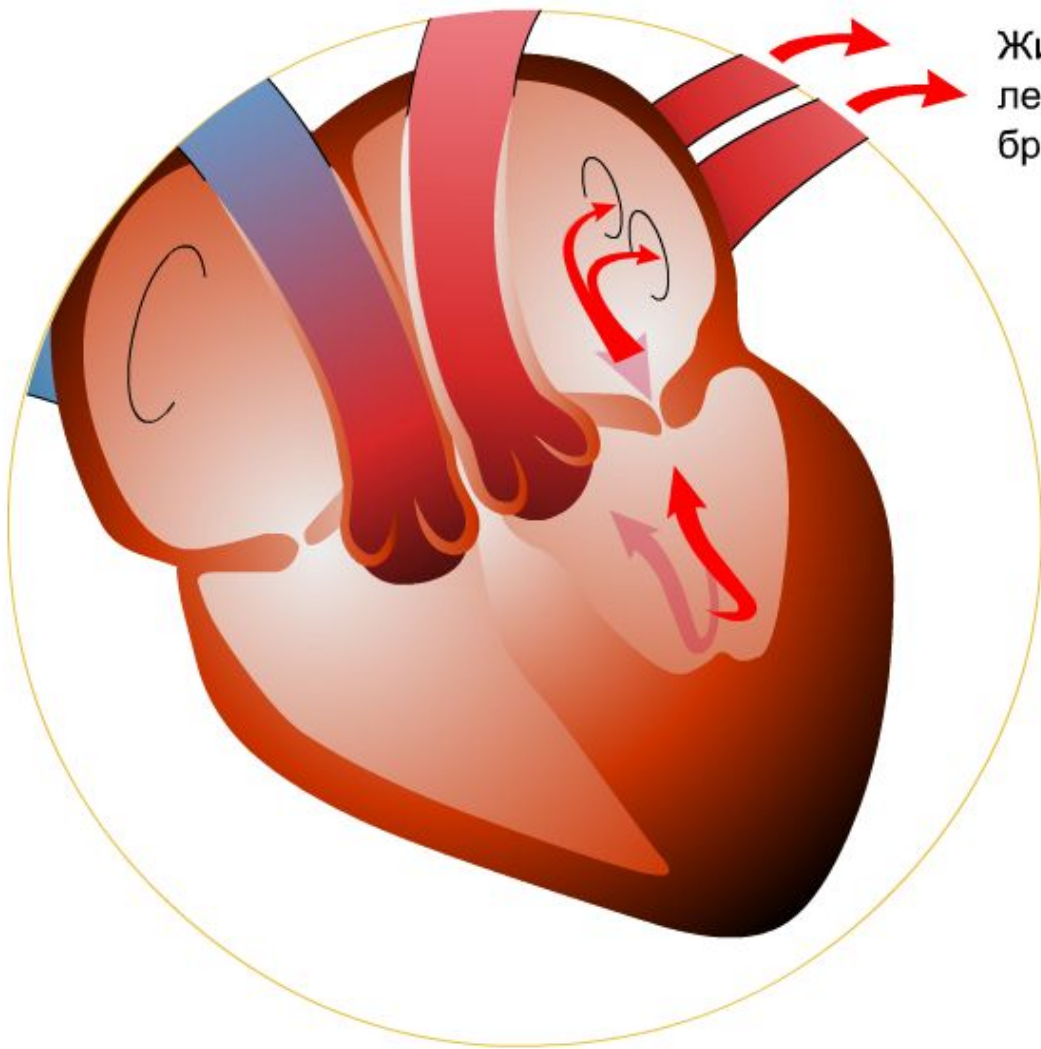
Коронарный
атеросклероз

Инфаркт миокарда
(сердечный приступ)

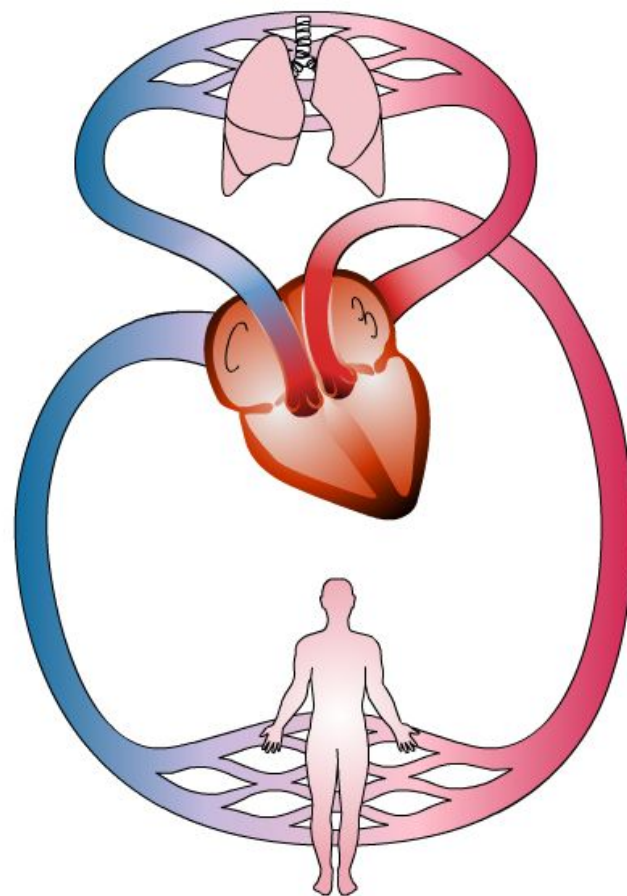


Осложнения (следствия) АГ

Застойная сердечная недостаточность

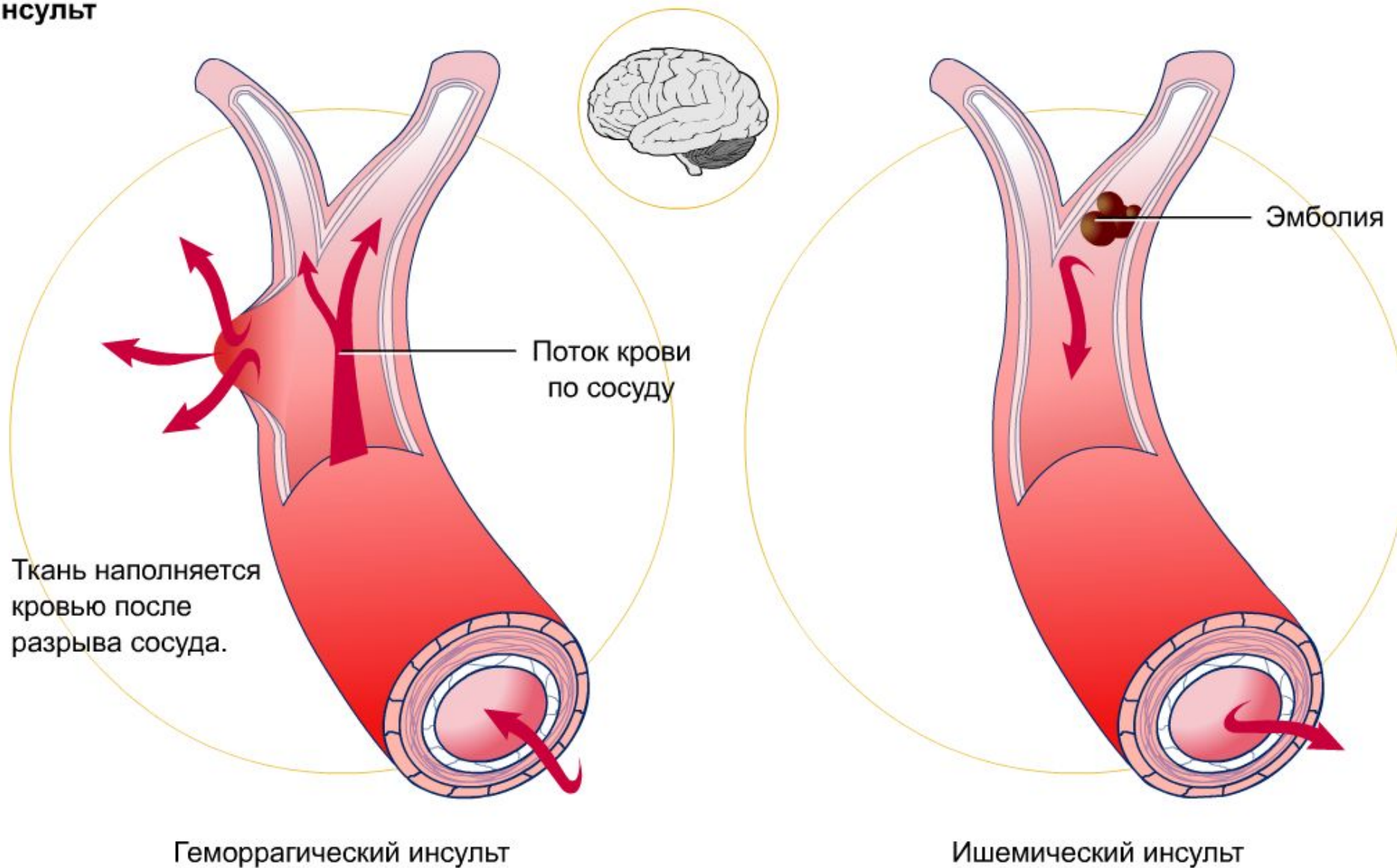


Жидкость застаивается в легких, конечностях и брюшной полости.



Осложнения (следствия) АГ

Инсульт



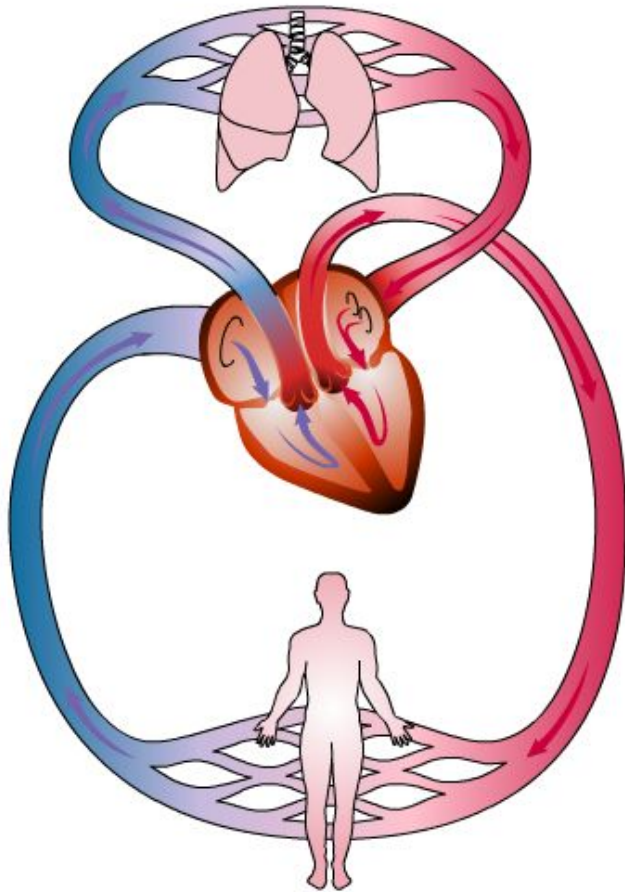
Цели лечения АГ:

1. У молодых людей и людей среднего возраста, а также больных сахарным диабетом - до оптимального АД (130/85 мм рт.ст.)

2. У больных пожилого возраста - до повышенного нормального АД (140/90 мм рт.ст.)

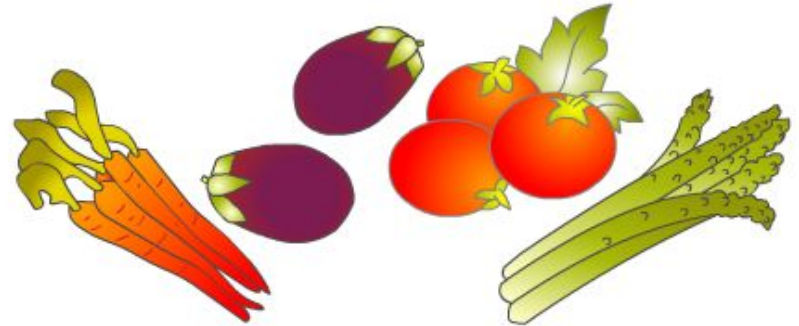
«Ступенчатое» лечение АГ

Холестерин крови



Ограничение NaCl – 1 чайная ложка (6 г. натрия)

Диета



Лекарства



Лечение АГ

Физическая активность



Лечение АГ

Снижение стресса

Седативные ЛС

Транквилизаторы



Прекращение курения!

Избегайте стресса



Применяйте методы
релаксации



Приложение
к приказу Министерства
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 22.11.2004 г. N 254

СТАНДАРТ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: артериальная гипертония

Код по МКБ-10: I10

Фаза: первичная диагностика

Стадия: все стадии

Осложнение: любые осложнения

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь

1.1. ДИАГНОСТИКА

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.10.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.002	Визуальное исследование при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.003	Пальпация при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.004	Перкуссия при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.005	Аускультация при патологии сердца и перикарда	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.26.003	Офтальмоскопия	1	1
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	1

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <***>
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,3		
	Диуретики		1		
		Гидрохлортиазид	0,5	23,44 мг	4218,75 мг
		Индапамид	0,5	2,50 мг	450,00 мг
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			0,9		
	Бета-адреноблокаторы		0,4		
		Атенолол	0,1	116,67 мг	21000,00 мг
		Бетаксоллол	0,3	11,67 мг	2100,00 мг
		Бисопролол	0,3	10,83 мг	1950,00 мг
		Карведилол	0,3	37,5 мг	6750,00 мг
	Ингибиторы АПФ		0,4		
		Каптоприл	0,4	125 мг	22500 мг
		Периндоприл	0,4	6 мг	1080,00 мг
		Эналаприл	0,2	20 мг	3600,00 мг
	Антагонисты кальция		0,2		
		Амлодипин	0,6	5 мг	900,00 мг
		Верапамил	0,4	240 мг	43200,00 мг
	альфа 1-адреноблокаторы		0,001		
		Доксазозин	0,5	7,5 мг	1350,00 мг
		Теразозин	0,5	10 мг	1800,00 мг
	Центральные агонисты альфа2-адренорецепторов и селективные агонисты имидазолиновых рецепторов		0,01		
		Моксонидин	0,8	0,4 мг	72,00 мг

<*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<***> Ориентировочная дневная доза.

<***> Эквивалентная курсовая доза.

ТЕРАПИЯ- 5 классов антигипертензивных средств

Основные классы антигипертензивных препаратов:

- β-блокаторы,
- Ингибиторы АПФ
- Диуретики,
- Антагонисты кальция
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов



Подходят для начальной и поддерживающей терапии гипертензии.

Лекарства от повышенного артериального давления



КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

I. Нейротропные гипотензивные средства:

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:

А. Стимуляторы имидазолиновых I_1 -рецепторов – Моксонидин;

Б. Стимуляторы α_2 -адренорецепторов – Метилдофа;

В. Стимуляторы I_1 и α_2 -рецепторов – Клонидин.

2. Ганглиоблокаторы – Пентамин.

3. Симпатолитики – Резерпин, Гуанетидин, Раунатин, Брелилия тозилат.

4. Блокаторы α - адренорецепторов:

А. Центральные α_1, α_2 -блокаторы - Бутироксан, Пророксан, Ницерголин;

Б. Периферические α_1, α_2 -блокаторы - Фентоламин, Тропафен;

В. α_1, α_2 -блокаторы и частичные агонисты - Дигидроэрготоксин, Вазобрал;

Г. α_1 -блокаторы – Празозин.

5. Блокаторы β - адренорецепторов:

А. Неселективные β_1, β_2 –блокаторы – Пропранолол, Соталол, Пиндолол;

Б. Селективные β_1 -блокаторы – Атенолол, Ацебутолол, Целипролол.

6. Блокаторы α и β - адренорецепторов («гибридные адrenoблокаторы»):

А. $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$, блокаторы - Карведилол, Проксодолол;

Б. α_1, β_1 -блокаторы, β_2 -стимуляторы – Лабеталол;

В. $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ -блокаторы, α_2 -стимуляторы – Урапидил.

II. Гуморальные гипотензивные средства:

1. Ингибиторы вазопептидаз:

А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – «-*прил».

Б. Ингибиторы АПФ и нейтральной эндопептидазы – Омапатрилат.

2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (антагонисты ангиотензина-II) – «-*сартан»: Лосартан, Валсартан, Ирбесартан.

III. Миотропные гипотензивные средства:

1. Блокаторы кальциевых каналов L-типа (антагонисты кальция):

2. Активаторы калиевых каналов – Диазоксид, Миноксидил, Никорандил.

3. Нитрогвазодилататоры – Натрия нитропруссид.

4. Спазмолитики разных групп – Апрессин, Дибазол, Дротаверин, Магния сульфат.

IV. Мочегонные средства (диуретики):

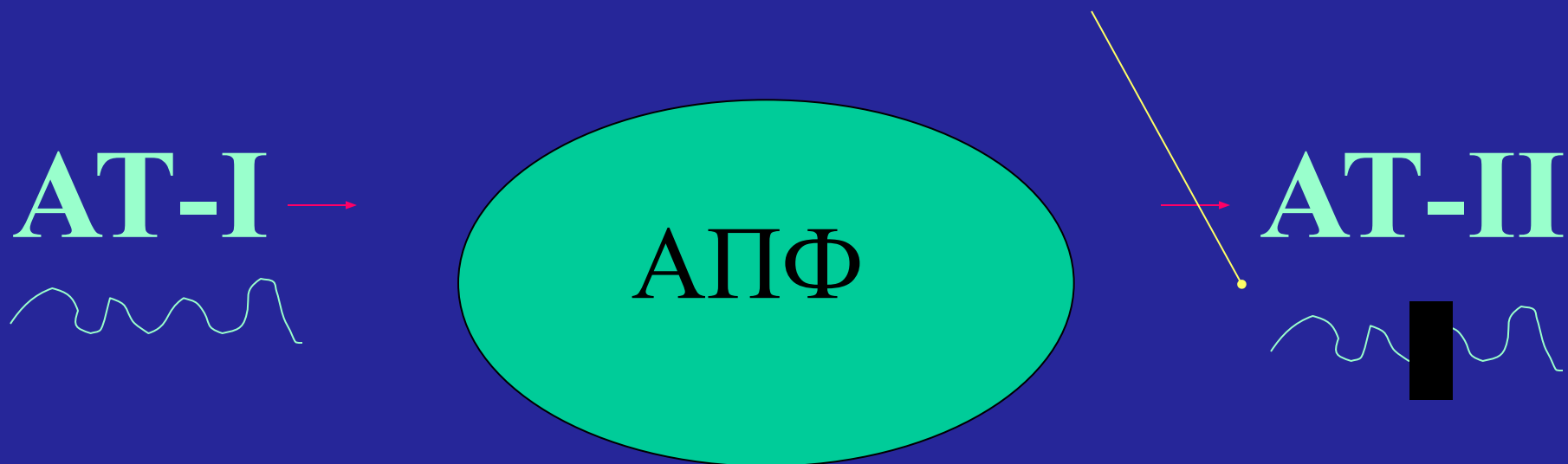
1. Тиазидные диуретики – Гипотиазид.

2. Петлевые диуретики – Фуросемид.

3. Калий-сберегающие диуретики – Спиронолактон.

Ингибиторы АПФ

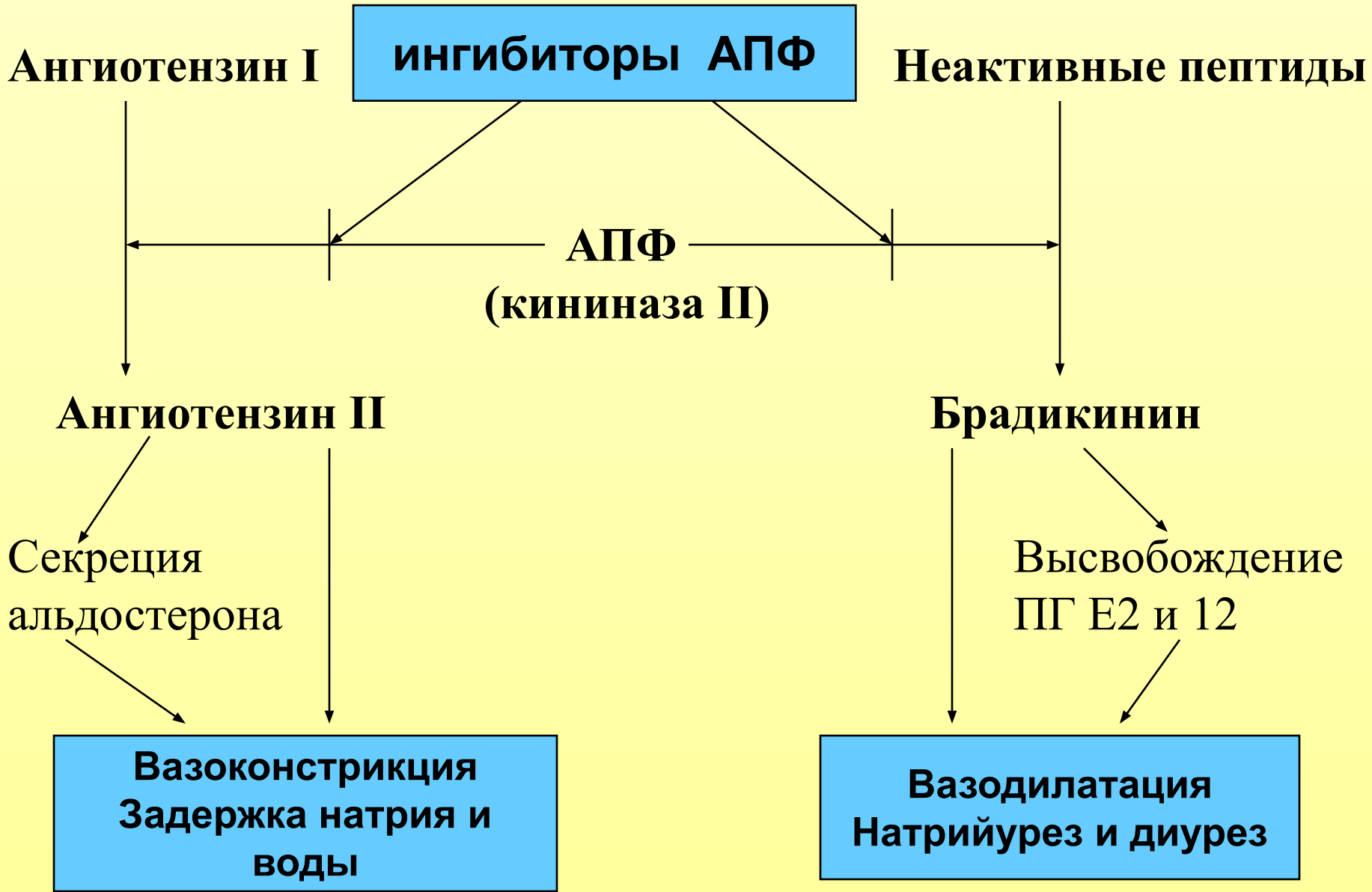
Ингибиторы АПФ - это гуморальные гипотензивные средства, снижающие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, АКФ, ди-пептидил-карбокси-пептидазы) в эндотелии сосудов.



Механизм действия ингибиторов АПФ



Схема действия ингибиторов АПФ



Механизм антигипертензивного действия иАПФ

- **Прямое устранение вазоконстрикции**
- **Снижение секреции альдостерона, приводящее к устранению вазоконстрикции, уменьшению задержки натрия воды**
- **Активация калликреин-кининовой системы (уменьшение инактивации брадикинина и кининов), приводящая к накоплению кининов в тканях, увеличению синтеза простагландинов, следствием чего являются вазодилатация, повышение диуреза и натрийуреза**
- **Уменьшение образования вазоконстрикторов и антинатрийуретических веществ (норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин – 1)**
- **Улучшение функции эндотелия, приводящее к повышению высвобождения оксида азота**

Фармакодинамические эффекты иАПФ

- ***Сердечно-сосудистые эффекты***

- Снижение постнагрузки за счёт системной артериальной вазодилатации (снижение АД, уменьшение ОПСС)
- Снижение преднагрузки (венозная вазодилатация)
- Кардиопротективный эффект
- Вазопротективный эффект

- ***Почечные эффекты иАПФ***

- Увеличение натрийуреза и диуреза, калийсберегающий эффект
- Ренопротективный эффект
- Увеличение кровотока в мозговом слое почек
- Уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счёт сокращения мезангиальных клеток
- Торможение миграции макрофагов в почечных клубочках

• ***Нейрогуморальные эффекты***

- Уменьшение образования АТ II
- Уменьшение синтеза и секреции альдостерона
- Снижение активности симпато-адреналовой системы
- Повышение тонуса блуждающего нерва
- Нормализация барорефлекторных механизмов
- Активация калликреин-кининовой системы
- Повышение высвобождения оксида азота, простаглицлина и простаглицдина E2 в головном мозге, сосудистой стенке, почках
- Повышение фибринолитической активности крови за счёт увеличения высвобождения ТАП и уменьшения синтеза ингибитора ТАП типа I
- Уменьшение секреции эндотелина-1
- Повышение концентрации предсердного натрийуретического фактора в крови и миокарде

• ***Метаболические эффекты иАПФ***

- Улучшение метаболизма глюкозы за счёт повышения чувствительности периферических тканей к инсулину
- Антиатерогенные эффекты
- Противовоспалительные эффекты

Первичные фармакологические реакции

1. Взаимодействие с атомом Zn в молекуле АПФ.

Инактивация АПФ и подавление активности циркулирующей (плазменной) и тканевой (локальной) ангиотензиновых систем.

2. Дозозависимый характер угнетения АПФ.

Периндоприл в дозе 2 мг ингибирует АПФ на 80% на пике действия и на 60% - через 24 часа. В дозе 8 мг ингибирующая способность возрастает до 95% и 75% соответственно.

3. Уменьшение уровня ангиотензина II в плазме.

Уменьшает выброс НА из пресинаптических окончаний СНС. Ограничивает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазм. ретикулума. Снижает продукцию и высвобождение альдостерона из надпочечников (выведение Na и воды).

4. Снижение активности кининазы.

Стимуляция брадикининовых рецепторов способствует высвобождению ЭРФ и вазодилатирующих ПГ (E_2 , I_2).

Фармакологические эффекты ИАПФ

1. Сосудистые:

Вазодилатация

- системная артериальная вазодилатация (↓ постнагрузки)
- венозная вазодилатация (↓ преднагрузки)
- коронарная вазодилатация
- профилактика сосудистого спазма

Вазопротекция

- восстановление функции эндотелия сосудов
- снижение агрегации тромбоцитов
- снижение уровня фибриногена
- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

2. Органопротективные:

- Кардиопротекция - уменьшение гипертрофии миокарда с увеличением соотношения миоцита / коллаген
- Нефропротекция

Фармакокинетическая классификация и АПФ

- **Тип 1** – липофильные каптоприлоподобные соединения – являются активными веществами
- **Тип 2** – липофильные пролекарства – после всасывания из ЖКТ гидролизуются в активные метаболиты (цилазаприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл)
- **Тип 3** - неметаболизирующиеся гидрофильные лекарства – циркулируют вне связи с белками. Выводятся в неизменённом виде (лизиноприл)

Классификация ингибиторов АПФ (50, в РФ-32)

1. Сульфгидрильные (SH-) - с начала 1970-х гг.

Каптоприл^{*+}, Алтиоприл^{**}, Метиоприл^{**},
Алацеприл^{**}, Зофеноприл^{**}

2. Карбоксильные (C=O)

Лизиноприл^{+*}, Эналаприл^{**+}, Хинаприл^{**},
Квинаприл^{**}, Рамиприл^{**}, Беназеприл^{**},
Периндоприл^{**}, Спираприл^{**}, Трандолаприл^{**},
Цилазаприл^{**+}, Моэксиприл^{**}

3. Фосфонильные (-PO₂-)

Фозиноприл^{**+}

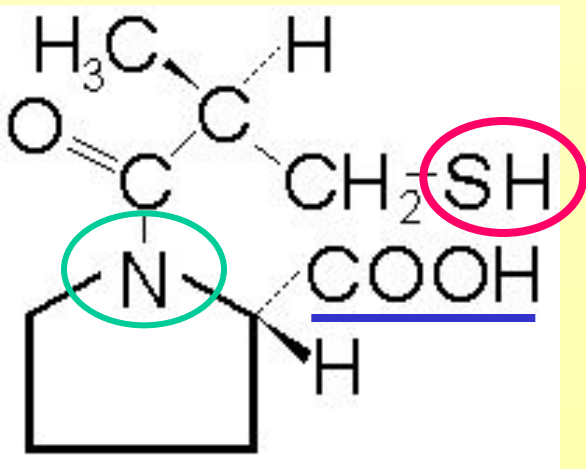
4. Гидроксаминовые (NH₂-)

Индраприл^{**}

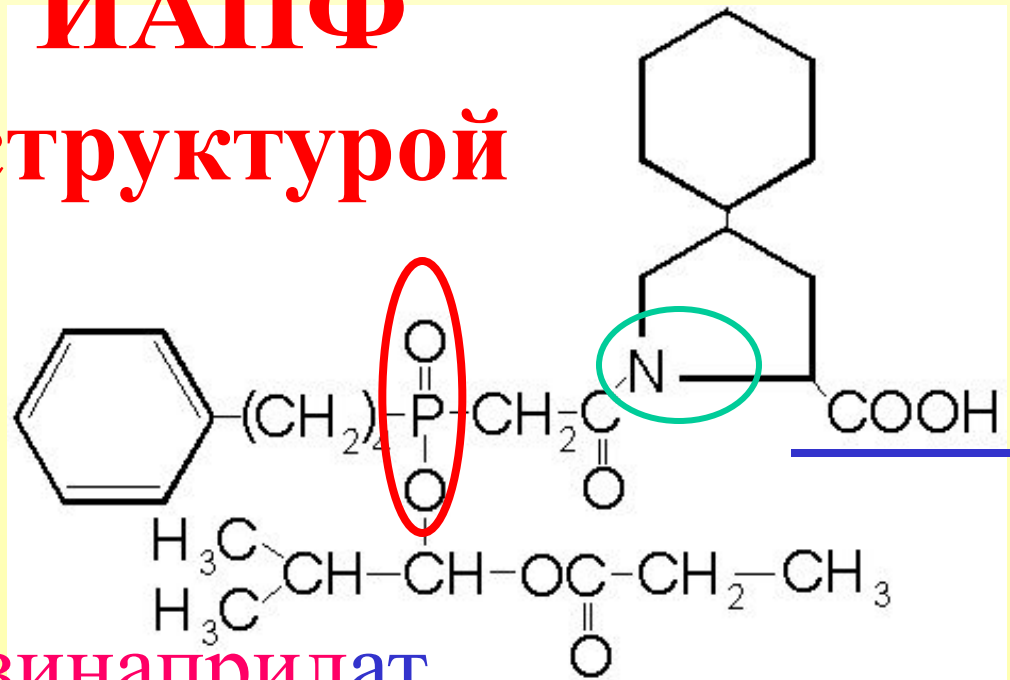
* - препараты прямого действия

** - пролекарства - в печени метаболизируются в «-аты» (-COOH)

Различия между ИАПФ определяются их структурой

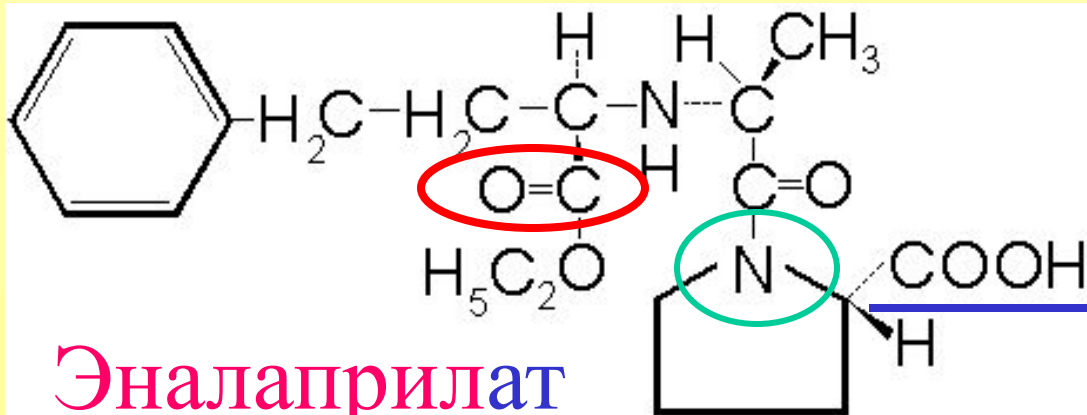


Каптоприл



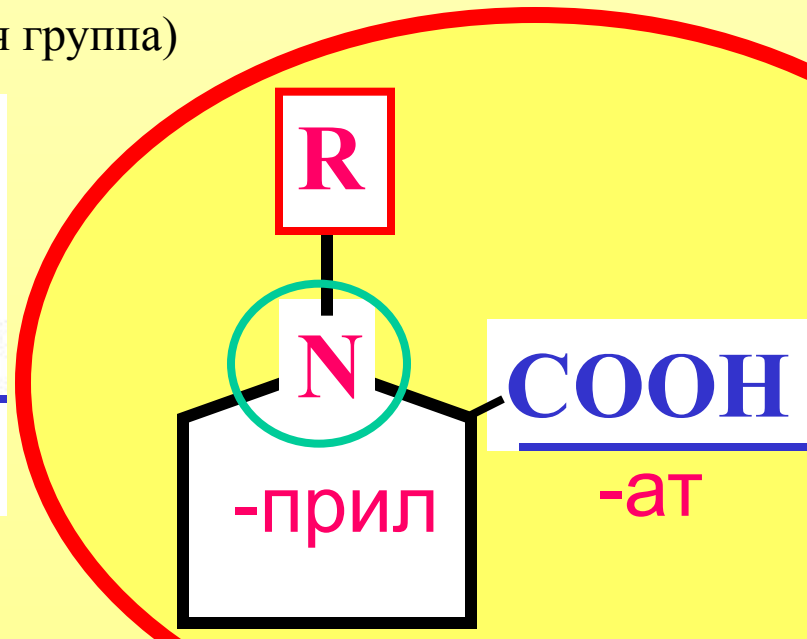
Фозинаприлат

(фосфонилиная группа)



Эналаприлат

(карбоксильная группа)



Следствия различий в структуре ИАПФ

1. Способность проникать в различные ткани

- Квинаприл - самый липофильный - ингибирует АПФ в плазме, легких, почках, сердце, не попадает в головной мозг и гонады.
- Лизиноприл - гидрофильный - не «уходит» в жировую ткань, не метаболизируется в печени (для тучных, при поражении печени).
- Рамиприл, трандалоприл и периндоприл превосходят эналаприл по способности ингибировать АПФ в тканях легких, сердца, почек, надпочечников и в аорте.

2. Степень проникновения препаратов в ткани

Высоко липофильные (квионаприл), легче проникают в ткани по сравнению с эналаприлом, рамиприлом, периндоприлом.

3. Выраженность угнетения АПФ

- Сродство квионаприла к АПФ в 30-300 раз сильнее, чем каптоприла, лизиноприла, рамиприла или фозиноприла.
- Комплекс рамиприл-АПФ в 72 раза стабильнее, чем комплекс каптоприл-АПФ.

Отличия отдельных ИАПФ - продолжение

4. По продолжительности угнетения АПФ

Каптоприл ($T_{1/2} = 2$ часа) < Квинаприл (3 часа) < Цилазаприл (4 часа) < Периндоприл (9 часов) < Эналаприл (11 часов) < Рамиприл, Фозиноприл (12 часов) < Лизиноприл (13 часов) < Трандолаприл (20 часов) < Беназеприл (21 час) < Спираприл (40 часов)

5. По терапевтическим дозам (по К.А. Johnson, 1995)

Ингибитор АПФ	Средняя доза, мг
---------------	------------------

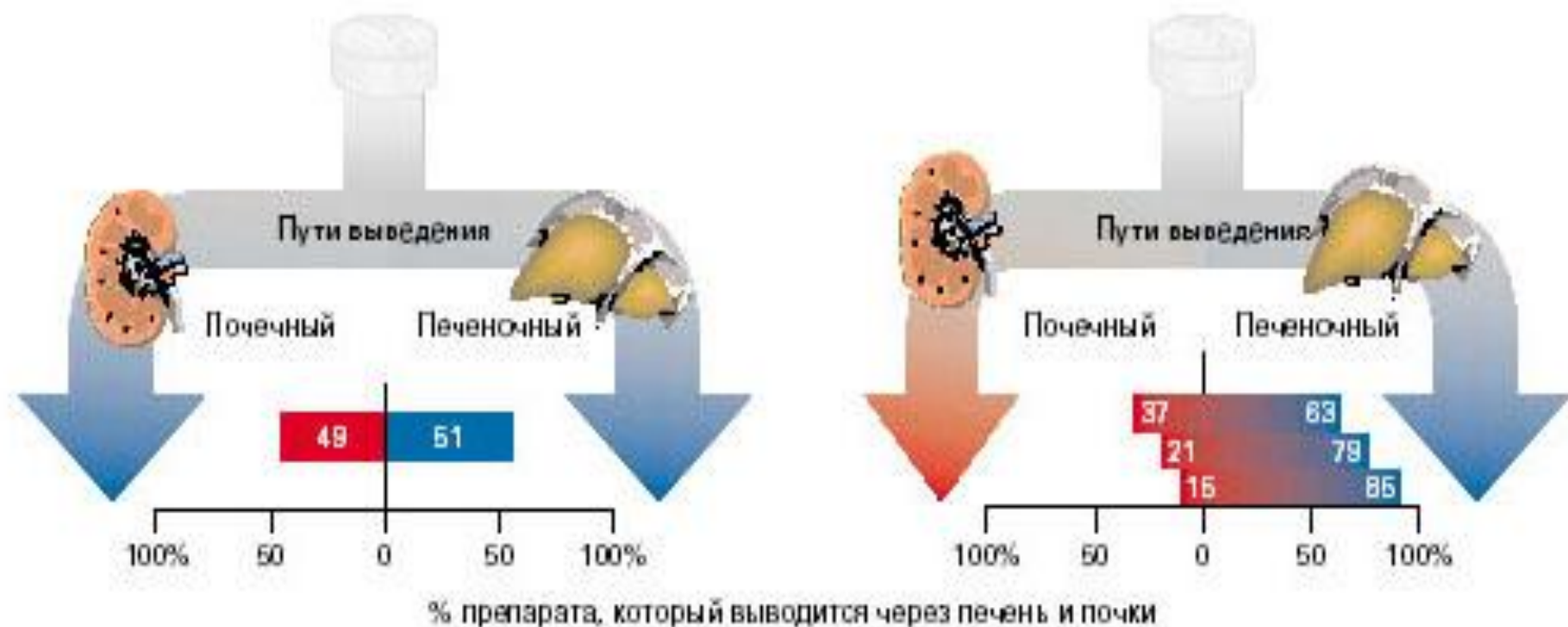
Каптоприл (Капотен)	25
Квинаприл (Аккупро)	19,9
Фозиноприл (Моноприл)	15,9
Эналаприл (Ренитек)	10,2
Рамиприл (Тритаце)	5,4

Чем выше средство к АПФ, тем меньше доза, длительнее эффект и меньше суточные колебания АД

6. По путям выведения

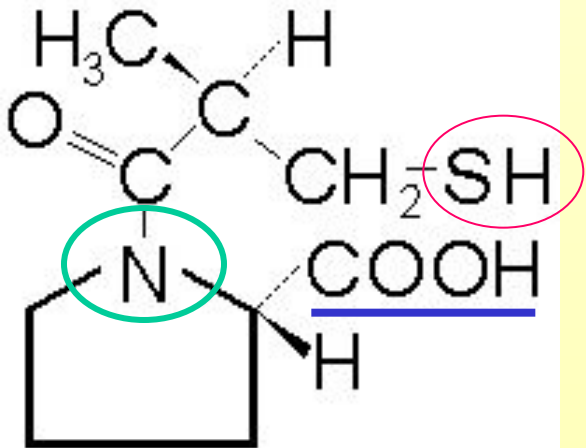
ИАПФ в основном выводятся почками (трандолаприл - печенью). С двойным компенсаторным путем выведением (спираприл, квадроприл, фозиноприл) - при ↓ f почек (у 36,2% пожилых).

двойной и компенсаторный путь выведения



Нормальная функция почек – двойной и сбалансированный путь выведения через почки и печень

Нарушенная функция почек – компенсаторное увеличение выведения через печень



1-й препарат из группы ингибиторов АПФ

(SH-группы - ↓ инсулинорезистентность)

препарат I поколения (короткодействующий)

КАПТОПРИЛ

Таблетки (5 разных дозировок) - по 6,25; 12,5; **25**; 50; 100 мг.

В Российской Федерации - 46 лекарственных препаратов,
зарегистрированных под 22 названиям:

Синонимы: Ангиоприл-25, Апо-Капто, Ацетен, Веро-Каптоприл, Капокард, Капотен, Капто, Каптоприл, Каптоприл Гексал, Каптоприл Стада Международный, Каптоприл ШенТон, Каптоприл-Акри, Каптоприл-Биосинтез, Каптоприл-КМП, Каптоприл-Н.С., Каптоприл-Тева, Каптоприл-Ферейн, Каптоприл-ФПО, Каптоприл-Эгис, Катопил, Рилкаптон.

Эналаприл - таблетки по 2,5, 5, 10, 20 мг - 28 названий 74 ЛП. +
ампулы для в/венного введения (1,25 мг в 1 мл)

Эналаприл

Таблетки 2,5-5-10-20 мг, внутрь 1 раз в день.

В организме активизируется с образованием эналаприлата, который является ингибитором АПФ длительного действия ($T_{1/2}$ около 40 часов).

Эналаприлат

Активный метаболит эналаприла.

Ампулы 1,25 мг в 5 мл.

Вводят в/в через 6 часов.

Показания к назначению иАПФ

- Сердечная недостаточность
- Дисфункция ЛЖ
- Перенесённый инфаркт миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Почечная недостаточность *

* - возможные показания к назначению иАПФ

ИАПФ и ХСН

- Ингибиторы АПФ - единственная группа препаратов, о которых известно, что они способны улучшать прогноз жизни больных ХСН: по данным 32 РКИ их применение позволило снизить смертность на 23% и уменьшить общее число случаев госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 35%.
- В сравнительных РКИ показано преимущество терапии ингибиторами АПФ (эналаприл) по сравнению с фармакотерапией СГ (дигоксином).
- Применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН позволяет достигнуть положительной динамики состояния при предшествующей малоэффективной терапии.

ИАПФ

Побочные эффекты:

Встречающиеся часто (> 1%) -

Гипотензия^B - у 40% (головокружение, обморок) - обычно возникает через 1 час после приема 6,25 - 12,5 мг., (эналаприл - у 15%^B)

Сухой кашель^B - у 2,7 - 37% (эналаприл - у 5 - 68%^B)

Кожная сыпь^B - у 3,5 - 8% (<0,5%^B), **отек Квинке** (0,4%^B), **головная боль** (эналаприл - у 20%^B), **гиперкалиемия, нарушение вкуса (синдром «обожженного языка»).**

Протеинурия - у 1% при приеме > 150 мг в сутки, (эналаприл - у 1,4%)

Гиперкалиемия - у 1,2%^B

Встречающиеся редко (< 1%) -

Боль в грудной клетке, нейтропения, агранулоцитоз, необычная усталость (5,8%^B), **тошнота, диарея, гепатотоксическое действие, панкреатит.**

Передозировка:

Гипотензия (головокружение, обморок).

Лечение - коррекция гипотензии, дегидратации и электролитных нарушений.

Возможно применение гемодиализа.

Абсолютные противопоказания:

Гиперчувствительность, ангионевротический отек (на фоне ингибиторов АПФ в анамнезе), порфирия, беременность, кормление грудью, детский возраст.

ИАПФ

Относительные противопоказания (с осторожностью):

Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, тяжелая почечная недостаточность (протеинурия > 1 г/сут), заболевания почек в анамнезе (повышается риск развития протеинурии),

Печеночная недостаточность,

Тяжелые аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия),

Угнетение костномозгового кроветворения,

Кардиогенный шок, артериальная гипотензия, тахикардия, выраженный аортальный или митральный стеноз, ишемия мозга. Ангионевротический отек в анамнезе.

Первичный гиперальдостеронизм, азотемия, гиперкалиемия.

Беременность, кормление грудью.

ПРИНЦИПЫ использования ингибиторов АПФ при АГ

1. МОНОТЕРАПИЯ - на любой стадии АГ
2. При неэффективности - + диуретики или БКК.

Особенно показаны при сочетании АГ с гипертрофией ЛЖ, ЗСН, ИБС (в том числе после ИМ), стенозом почечной артерии, гиперлипидемией, СД и диабетической нефропатией, ХОБЛ

Ингибиторы АПФ - резюме

Позитивные аспекты

- ✓ **Выраженная антигипертензивная активность**
- ✓ **Метаболическая нейтральность**
- ✓ **Положительное влияние на структурные изменения ССС-мы**
- ✓ **Антиангинальная активность**
- ✓ **Ренопротективное действие**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Негативные аспекты

- ✓ **Отсутствие данных о влиянии на конечные точки при АГ**
- ✓ **Неспецифический механизм действия**
- ✓ **Кашель (13-25%)**
- ✓ **Гипотония первой дозы особенно при снижении (ОЦК)**
- ✓ **Нарушение функции почек**
- ✓ **Сомнительная ценность при стенозе почечной артерии**
- ✓ **Относительно высокая стоимость лечения**

Блокаторы АТ1 – рецепторов (сартаны)

Эффекты действия АТII на АТ-1 и АТ-2 рецепторы

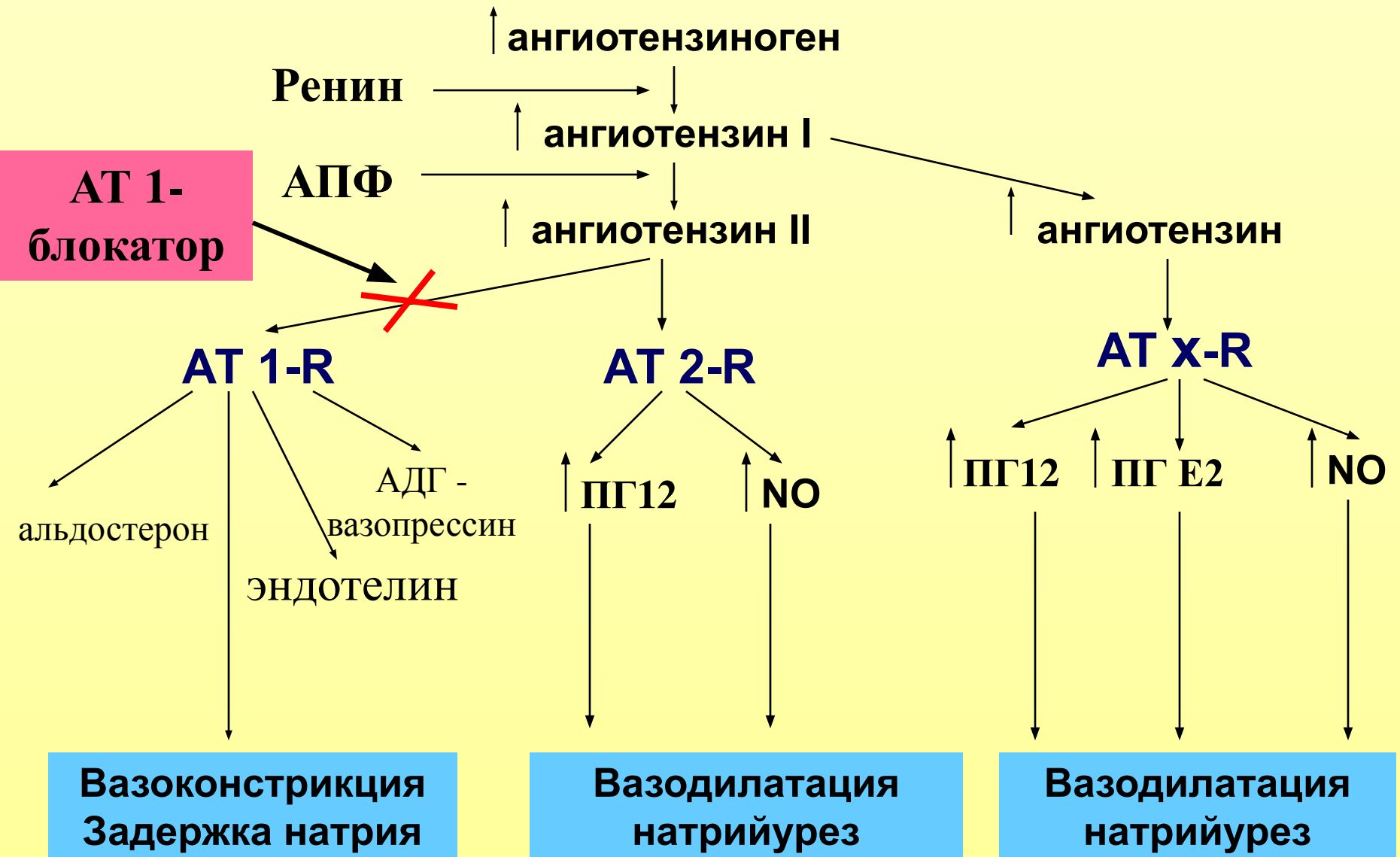
• АТ-1 рецепторы

- Вазоконстрикция
- Повышение внутриклубочкового давления
- Стимуляция секреции альдостерона и кортизола
- Стимуляция высвобождения аргинин-вазопрессина
- Повышение активности СНС
- Снижение тонуса блуждающего нерва
- Усиление реабсорбции Na и воды из кишечника и прксимальных канальцев
- Пролиферация эндотелиальных клеток и фибробластов в сосудистой стенке
- Пролиферация мезангиальных клеток в почечных клубочках

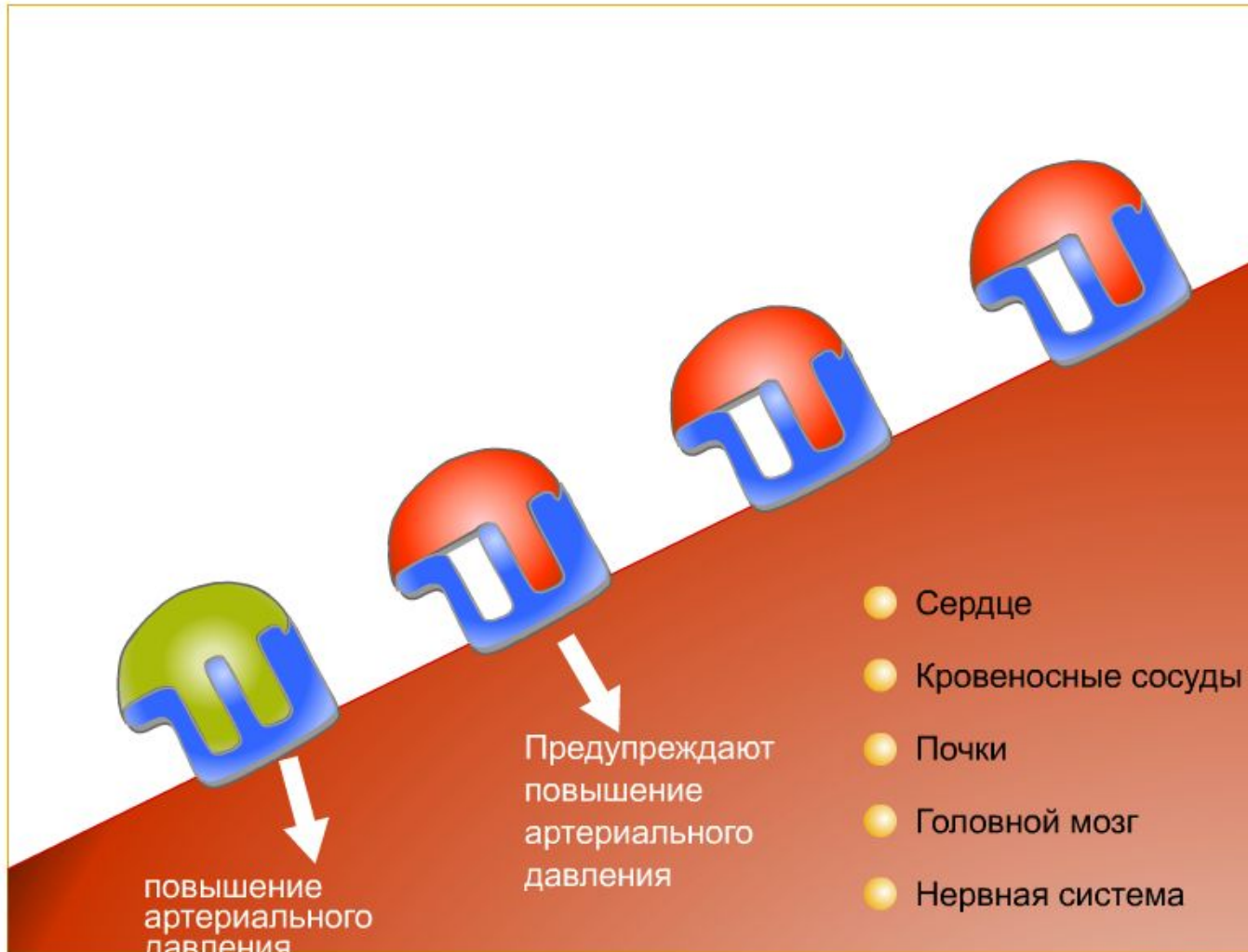
• АТ-2 рецепторы

- Вазодилатация
- Натрийуретическое действие
- Высвобождение оксида азота и простациклина
- Торможение активности коллагеназы
- Дифференцировка и рост эмбриональной ткани
- Стимуляция апоптоза
- Торможение пролиферации эндотелиальных клеток и др. антипролиферативные эффекты

Схема действия блокаторов AT-1 ангиотензиновых рецепторов



БР АТ-1



-  Ангиотензин II
-  Препарат БРА
-  АТ₁-рецептор

БРА
Кандесартана цилексетил
Ирбесартан
Лосартан
Телмисартан
Валсартан
Эпросартан

Механизм действия блокаторов АТ-1 рецепторов

- *Прямой* - селективное устранение эффектов АТ II, опосредуемых через АТ-1 рецепторы
- *Непрямой* – усиление эффектов АТ II, опосредуемых через АТ-2 рецепторы

Блокаторы АТ-1 рецепторов - классификация

- Пролекарства
(лозартан, кандесартан, тазосартан)
- Активные лекарственные вещества
(валсартан, ирбесартан, эпросартан)



Блокаторы АТ-1 рецепторов классификация

- Конкурентный антагонизм
(лозартан, тазосартан, эпросартан)
- Неконкурентный антагонизм
(валсартан, ирбесартан)

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

•*ВАЛЬСАРТАН*

- Перечень основных синонимов. Диован.
- Фармакотерапевтическая группа. Гипотензивные средства.
- Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты.

Нейрогуморальные: снижение уровня циркулирующих и тканевых гормонов РААС, секреции альдостерона, антидиуретического гормона, симпатической активации, гемодинамические: уменьшение пред- и постнагрузки на миокард, увеличение сердечного выброса, снижение сопротивления почечных сосудов, улучшение почечного кровотока (в том числе препятствование прогрессированию нефропатии при сахарном диабете), структурные: коррекция патологического ремоделирования левого желудочка, ангиопротективные свойства. Не подавляет кининазу II – фермент, расщепляющий брадикинин.

ВАЛЬСАРТАН

- Показано благоприятное действие вальсартана при СН. Применение приводит к уменьшению клинических проявлений СН (одышки, отеков и др.), увеличению фракции выброса ЛЖ, и, как следствие, уменьшению функционального класса, снижению числа госпитализаций в связи с прогрессированием СН; является препаратом выбора у больных с непереносимостью ингибиторов АПФ; по влиянию на улучшение прогноза превосходит другие блокаторы АТ1-рецепторов.
- Показания для применения. Артериальная гипертензия, СН.
- Противопоказания для применения. Беременность, грудное вскармливание, детский возраст.
- Следует иметь в виду возможность гиперкалиемии, риск возникновения которой выше у больных пожилого возраста, при стенозе почечной артерии, нарушении функции почек.
- Пациентам с обструкцией желчных путей (сопровождающейся холестазом) следует с осторожностью назначать препарат.

ВАЛЬСАРТАН

- Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств.
- **Ко-диован** (*NOVARTIS PHARMA*, Швейцария) - таблетки, содержащие 80 мг вальсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.
- Предостережения и информация для пациента. Пациент информируется о необходимости постоянного приема препарата, предупреждается о возможности возникновения побочных эффектов (кашель, гипотония при приеме первой дозы, головокружения и др.), необходимости контроля АД и показателей крови (креатинин). Запрещается одновременный прием с препаратами, содержащими калий (только по назначению врача под контролем калия сыворотки крови). Можно принимать вне зависимости от приема пищи.
- Пациента информируют о режиме приема препарата и возможных побочных эффектах при его приеме

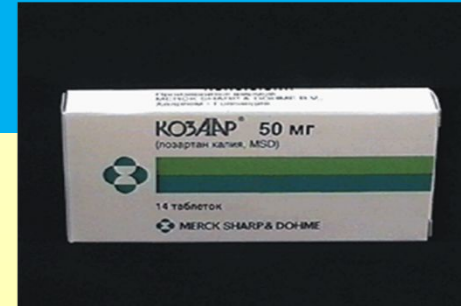
- Ирберсартан.
- Основные синонимы. Апровель.
- Лозартан.
- Основные синонимы. Веро-Лозартан, Козаар.

Препараты	Низкие дозы, мг	Средние дозы, мг	Высокие дозы, мг
Лозартан	50	100	–
Валсартан	80	160	320
Кандесартан	8	16	32
Ирбесартан	–	150	300
Телмисартан	–	40	80
Олмесартан	10	160	320

Рис. 3. Суточные дозы сартанов, используемых в исследованиях, включенных в мета-анализ

Показания к назначению блокаторов АТ-1 рецепторов

- Непереносимость ИАПФ
- Сердечная недостаточность*



* -ВОЗМОЖНЫЕ

Побочные эффекты блокаторов АТ-1 рецепторов

- Препараты хорошо переносятся, частота побочных эффектов сопоставима с плацебо
- Спектр побочных эффектов сходен с ИАПФ, но частота значительно реже
- На фоне лечения рекомендуется контроль функции печени, калиемии и креатинемии

Противопоказания к назначению блокаторов АТ-1 рецепторов

- Беременность
- Гиперкалиемия
- Двусторонний стеноз почечных артерий

Блокаторы AT-1 рецепторов - резюме

- **Позитивные аспекты**

- **выраженная антигипертензивная активность**
- **метаболическая нейтральность**
- **антипролиферативные изменения ССС**
- **ренопротективное действие?**
- **хорошая переносимость**
- **специфический механизм действия**

- **Негативные аспекты**

- **нет данных о влиянии на конечные точки**
- **ограниченный опыт клинического применения**
- **противопоказаны при беременности**
- **сомнительная ценность при стенозе почечных артерий**

Антагонисты кальция

Типы
потенциалзависимых
кальциевых каналов;
их свойства,
локализация и
функция

L-тип

- Низкая скорость активирования и инактивирования
- ГМК, миокардиоциты, нейроны, клетки эндокринных желез
- Связывают процессы возбуждения — сокращения

Проведение в SA и AV-узлах.

Высвобождение медиаторов и гормонов.

Блокаторы: верапамил, дилтиазем, нифедипин.

T-тип

- Низкий порог активирования и быстрая скорость инактивирования. Быстрый и короткий ток Ca^{++} в клетку.
- SA-пейсмекерная активность
- Повторные спайки в таламусе и некоторых других нейронах.
- Высвобождение гормонов эндокринными клетками

Блокаторы: этосусксимид и др.

N-тип

- Высокий порог активирования и средняя скорость инактивирования.
- Нейроны ЦНС, симпатические и межмышечные сплетения.
- Функция — высвобождение медиаторов.

Блокатор: конотоксин.

Строение потенциалзависимых кальциевых каналов

Представляют собой воронку в мембране клетки, построенную из гликопротеидов, которая функционирует как избирательный клапан для ионов Ca^{++} .

Стенки каналов содержат большую субъединицу (α_1) и модулирующие субъединицы: α_2 , β , γ и δ . Каждая субъединица имеет множество изоформ, которые связаны со специфической локализацией каналов.

- Блокаторы кальциевых каналов, которые применяют в медицине, блокируют только каналы L-типа.
- Разные блокаторы имеют разное сродство к различным изоформам каналов. Это определяет их различную активность.
- ГМК имеют более низкий ПП (около – 40 mV), по сравнению с клетками сердца, что также определяет различие в действии блокаторов кальциевых каналов.

Нифедипин и другие дигидропиридины более селективны как вазодилататоры.

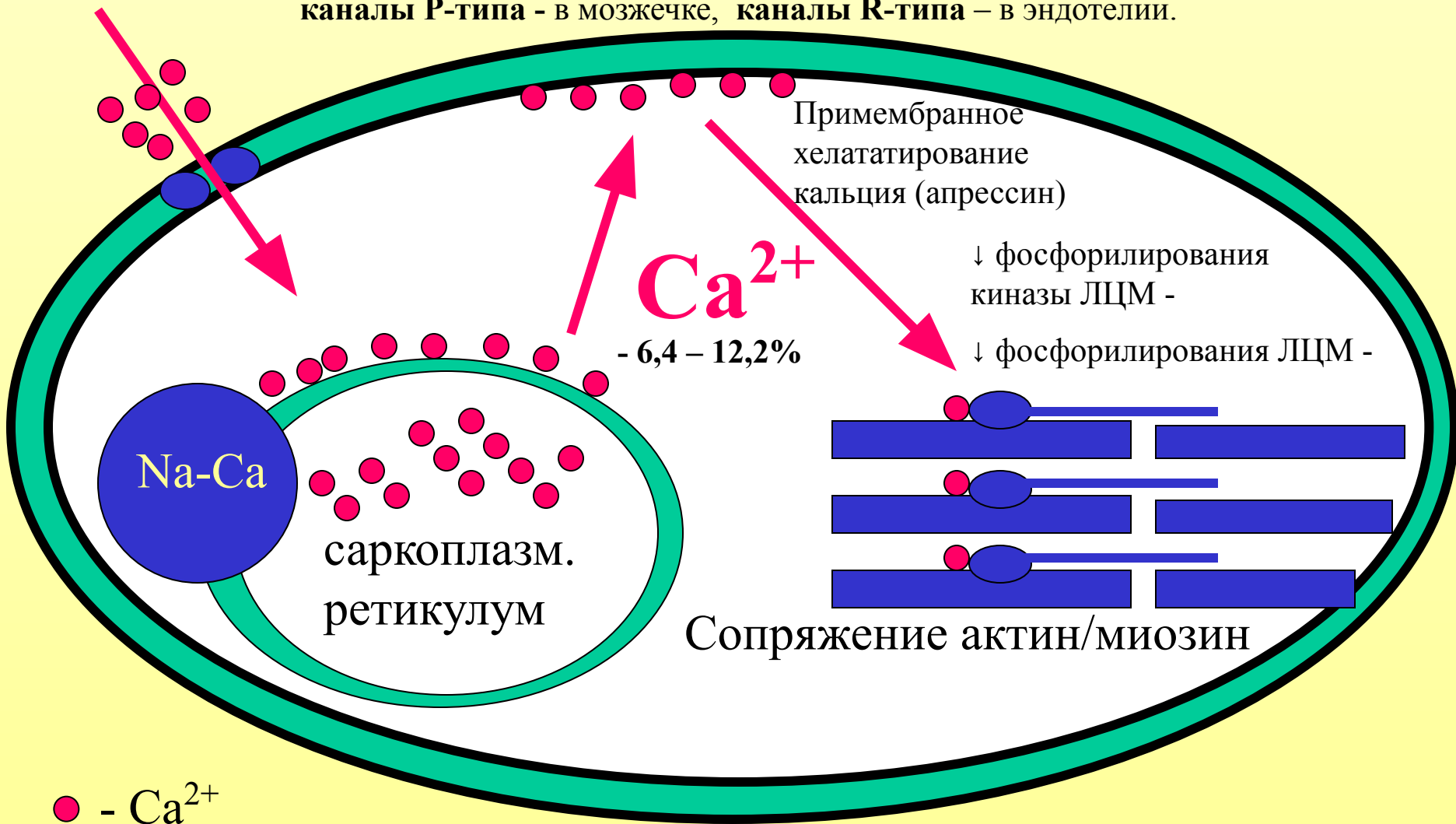
Верапамил больше влияет на функции сердца.

Дилтиазем занимает промежуточное положение.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

5 типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: каналы **L-типа** (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время; каналы **T-типа** открываются на короткое время; каналы **N-типа** - в нейронах ЦНС и ПНС; каналы **P-типа** - в мозжечке, каналы **R-типа** - в эндотелии.

БКК



БКК - классификация (по химической структуре и поколениям)

I поколение

(3-4 кратный прием в сутки)

Дифенилалкиламины - действуют преимущественно на миокард

Верапамил

II поколение

(1-кратный прием в сутки)

Галлопамил

Фалипамил

Бензотиазепины - действуют на миокард и на сосуды

Дилтиазем

Алтиазем РР

1,4-дигидропиридины - действуют преимущественно на сосуды
(«-*дипин»)

Нифедипин

Нитрендипин

Нимодипин

Амлодипин

Риодипин

Фелодипин

Исрадипин

Лацидипин

Никардипин

Основные группы антагонистов кальция

группа	<i>I-е поколение</i>	<i>II-е поколение новые активные в-ва и/или новые лек. формы</i>		<i>III-е поколение</i>
дигидропиридины	нифедипин никардипин	нифедипин SR/GITS фелодипин ER никардипин SR	бенидипин исрадипин манидипин нивалдипин нимодипин нисолдипин нитрендипин	амлодипин лацидипин
бензотиазепины	дилтиазем	дилтиазем SR		
фенилалкиламины	верапамил	верапамил SR галлопамил		

Механизм действия антагонистов кальция

- Уменьшение ОПСС за счёт выраженной артериальной вазодилатации вследствие инактивации тока ионов кальция через потенциалзависимые каналы (L, N, R, T) сосудистой стенки:
 - *Блокаторы каналов L-типа (верапамил, галлопамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, нисолдипин, фелодипин и др.)*
 - *Блокаторы каналов T – типа (мифебрадил)*
- Уменьшение СВ за счёт отрицательного ино- и хронотропного действия (верапамил, дилтиазем)

Фармакодинамические свойства антагонистов кальция

- Антигипертензивная активность зависит от уровня АД: чем выше АД, тем выраженнее его снижение
- Максимальное снижение АД происходит при низкорениновой, объёмзависимой АГ
- Антигипертензивный эффект усиливается при сочетании со всеми препаратами, кроме диуретиков

Антагонисты кальция препятствуют развитию изменений стенки сосуда



Селективность действия и тканевая специфичность антагонистов кальция

ЛС	миокард	сосуды	проводящая система	скелетные мышцы
верапамил	+	+	+	-
дилтиазем	+	+	+	-
нифедипин	+	++	+	-
амлодипин	+	+++	-	-
фелодипин	+	++++	-	-
исрадипин	+	+++	-	-

Побочные эффекты антагонистов кальция

- Препараты обычно хорошо переносятся большинством пациентов
- Побочные эффекты тесно связаны с тканевой специфичностью препаратов
- **Эффекты связанные с вазодилатацией (преимущественно дигидропиридины):** *периферические отёки, головная боль, головокружение, покраснение лица, сердцебиение, гипотония*
- **Эффекты, связанные с отрицательным хроно-, ино- и дромотропным эффектом (преимущественно верапамил и дилтиазем):** *усиление сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости*
- **Действие на ЖКТ (чаще верапамил у пожилых людей):** *запоры, диарея, рвота*
- **Метаболические эффекты:** *метаболическая нейтральность, улучшение углеводного обмена при лечении фелодипином*

Показания к назначению антагонистов кальция

- ✓ Стенокардия
- ✓ АГ в пожилом возрасте
- ✓ Систолическая АГ (длительно действующие дигидропиридины)

- ✓ Заболевания периферических артерий *
- ✓ Мигрень (недигидропиридиновые) *
- ✓ Тахикардии (недигидропиридиновые) *
- ✓ Инфаркт миокарда (недигидропиридиновые) *
- ✓ АГ, вызванная циклоспорином *
- ✓ Сахарный диабет с протеинурией *

* Возможные показания

Противопоказания к назначению антагонистов кальция

- Нарушение проводимости (верапамил и дилтиазем при атриовентрикулярной блокаде 2-3 степени)

- Сердечная недостаточность (недигидропиридинов...

* - возможные противопо...



Применение антагонистов ионов кальция

Заболевания

Препараты

Гипертензия

Верапамил

Дилтиазем

Нифедипин

Фелодипин

Амлодипин

Стенокардия

Верапамил

Дилтиазем

Нифедипин

Амлодипин

Суправентрикулярная тахикардия

Верапамил

Дилтиазем

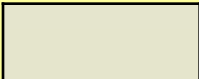
Возможна комбинация с β -блокаторами


Дилтиазем

Нифедипин

Фелодипин

Амлодипин

 -рекомендованный препарат

 -использовать с осторожностью

Антагонисты Са - резюме

Позитивные аспекты

- ✓ Выраженная антигипертензивная активность
- ✓ Снижение частоты СС осложнений и летальности
- ✓ Метаболическая нейтральность
- ✓ Положительное влияние на структурные изменения ССС-мы
- ✓ Антиангинальная активность
- ✓ Специфический механизм действия
- ✓ Хорошая переносимость

Негативные аспекты

- ✓ Субъективные дозоограничивающие побочные эффекты
- ✓ Возможная избыточная вазодилатация
- ✓ Возможное усиление сердечной недостаточности, ухудшение проводимости
- ✓ Действие на ЖКТ
- ✓ Продолжается изучение целесообразности применения при сахарном диабете

Гипер-волемия

ДИУРЕТИКИ

Мочегонные
Тиазидные диуретики
Гипотиазид
Хлорталидон
Петлевые диуретики
Фуросемид
Калий-сберегающие диуретики
Амилорид
Спиронолактон



ДИУРЕТИКИ

- **Тиазидные диуретики**
- **Тиазидоподобные диуретики**
- Петлевые диуретики
- Калийсберегающие диуретики
 1. Антагонисты альдостерона
 2. Ингибиторы канальцевой секреции калия.

Фармакодинамические эффекты тиазидных и петлевых диуретиков

- Уменьшение объема циркулирующей и внеклеточной жидкости
- Снижение сердечного выброса в начале лечения
- Снижение ОПСС при продолжительном применении
- Прямое вазодилатирующее действие

Относительная эффективность диуретиков

- Выраженность диуретического эффекта
(петлевые>тиазидные>индапамид)
- Эффективность при почечной
недостаточности
(петлевые>индапамид>тиазидные)
- **Эффективность снижения АД
(индапамид>тиазидные>петлевые)**
- Метаболические эффекты
(тиазидные>петлевые>индапамид)

Индапамид

- Ингибирует обратную абсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, увеличивает выделение с мочой ионов натрия, хлора, кальция и магния.
- Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; стимулирует синтез ПГЕ₂; угнетает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и, таким образом, уменьшает ОППС.
- Снижает продукцию свободных и стабильных кислородных радикалов.

Индапамид

Показание:

Артериальная гипертензия.

В дозе 2,5 мг оказывает максимальное гипотензивное действие при незначительном повышении диуреза; эффект отмечается через 24 ч. Терапевтический эффект отмечается через 1–2 нед, достигает максимума к 8–12 нед.



Побочные эффекты диуретиков

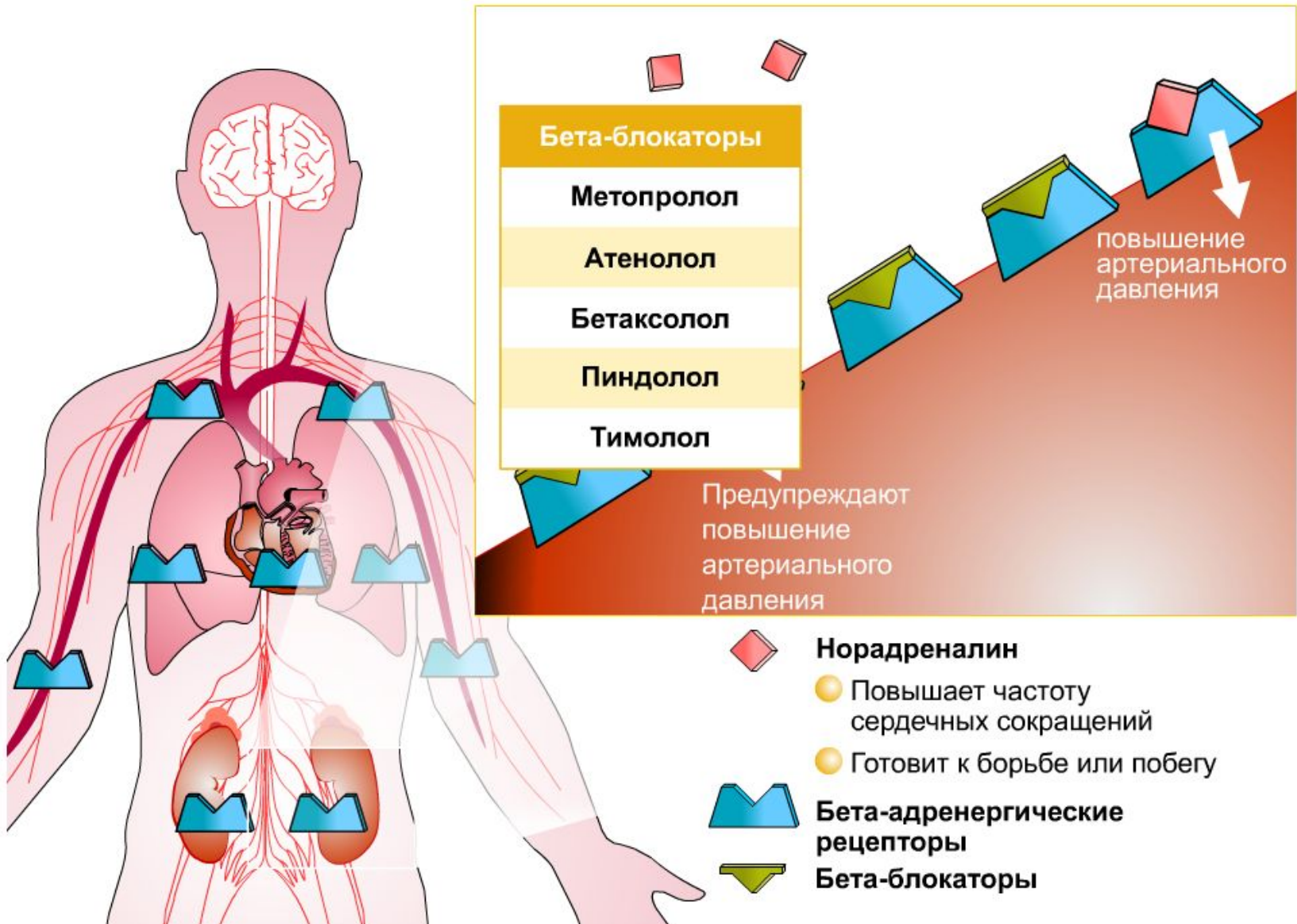
- Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия
- Гиперурикемия
- Гипергликемия
- Азотемия
- Гиперкальциемия
- Импотенция
- Ортостатическая гипотония
- Метаболический алкалоз
- Вторичные гиперренинемия, гиперальдостеранизм

Противопоказания к назначению

- **Подагра**
- **Дислипидемия (в высоких дозах)***
- **АГ у сексуально активных мужчин (в высоких дозах)***
- **Сахарный диабет (в высоких дозах)***
- **Почечная недостаточность (калийсберегающие диуретики)***
- **Печеночная кома***
- **Гиперчувствительность к сульфаниламидам***

*** - ВОЗМОЖНЫЕ**

Гипер-кинезия



БЕТА – БЛОКАТОРЫ

Механизм действия

- Уменьшение ЧСС и СВ
- Снижение сократимости миокарда
- Блокада секреции ренина
- Центральное угнетение симпатического тонуса
- Блокада постсинаптических периферических бета-адренорецепторов
- Конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание
- Повышение уровня простагландинов в крови
- Повышение барорецепторной чувствительности

Показания к применению

- Стенокардия
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Тахиаритмии
- Сердечная недостаточность
- АГ у беременных*
- Сахарный диабет*
- Мигрень*
- Предоперационная АГ*
- Гипертиреоз*
- Эссенциальный тремор*

* - ВОЗМОЖНЫЕ

Противопоказания к применению

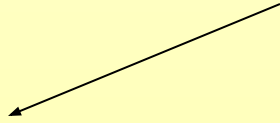
- Хронические обструктивные заболевания легких
- Нарушения проводимости (AV блокада II-III ст.)
- Дислипидемия*
- АГ у физически активных лиц и спортсменов*
- Заболевания периферических сосудов*
- Депрессия*

* - ВОЗМОЖНЫЕ

Побочные эффекты

- Сердечно-сосудистая система: депрессия миокарда, брадикардия, атриовентрикулярная блокада
- ЦНС: слабость, утомляемость, депрессии, головная боль и др.
- ЖКТ: тошнота, диарея, запоры, вздутие живота и др.
- Дыхательная система: усиление бронхоспазма
- Констрикция периферических сосудов
- Метаболические нарушения
- Мышечная слабость
- Импотенция и снижение либидо
- Синдром отмены

БЕТА – БЛОКАТОРЫ - резюме



Позитивные аспекты

- Выраженная антигипертензивная активность
- Длительный опыт применения
- Снижение частоты ССЗ и летальности
- Эффективность для вторичной профилактики ОИМ и инсульта
- Широкие возможности для комбинированного применения
- Низкая стоимость



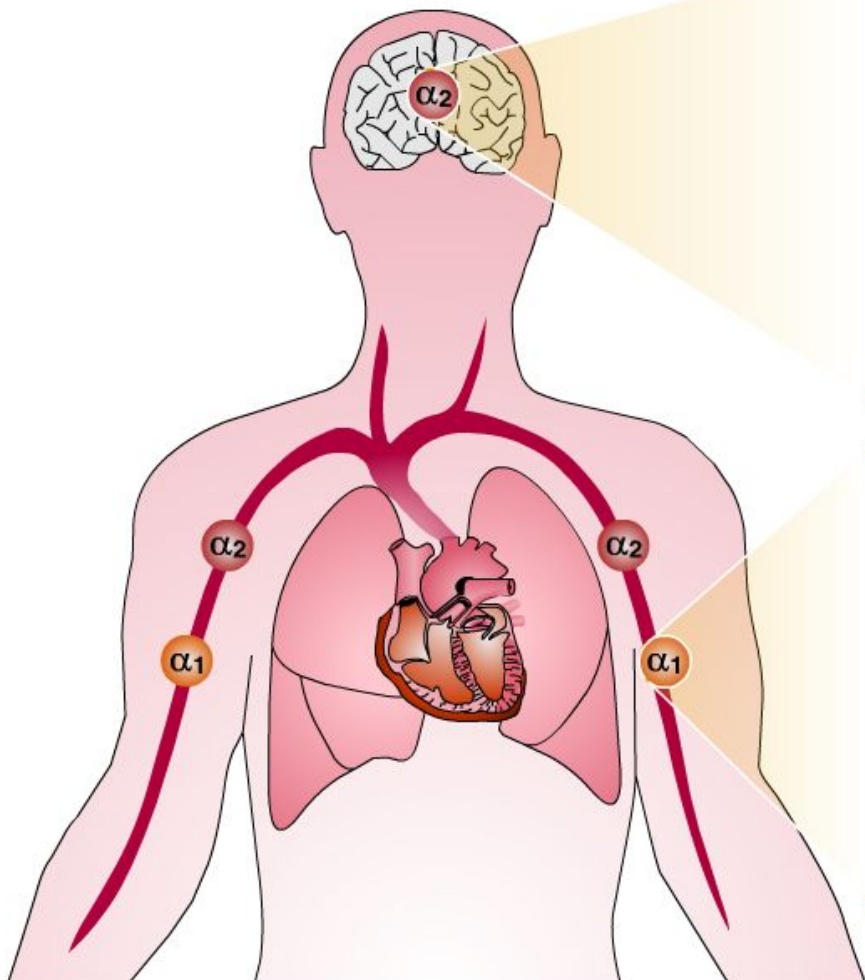
Негативные аспекты

- Ухудшение липидного профиля
- Снижение чувствительности к инсулину
- Ухудшение течения ХОЗЛ
- Потенцирование гипогликемических эффектов противодиабетических препаратов
- Центральные эффекты: бессонница, кошмарные сновидения
- Субъективные побочные эффекты с отказом от лечения

Альфа - адреноблокаторы

Альфа-2-стимуляторы,

Альфа-1-блокаторы



Альфа-2 рецептор

- В головном мозге
- Снижение артериального давления



Альфа-2 стимулятор

- Снижение артериального давления

Альфа-1 рецептор

- В стенке кровеносного сосуда
- Повышение артериального давления



Альфа-1 антагонист

- Снижение артериального давления

Основные группы альфа-адреноблокаторов

- Неселективные (тропафен, фентоламин)
- Селективные альфа-1 (доксазозин, празозин, теразозин)
- Препараты с альфа-1 адреноблокирующим действием (дроперидол, карведилол, лабеталол и др.)

Эффекты стимуляции альфа-адренорецепторов

Альфа-1

- констрикция артерий
- констрикция вен
- гликогенолиз
- эякуляция
- гипертриглицеридемия

Альфа-2

- констрикция артерий
- констрикция вен
- снижение активности САС
- повышение тонуса блуждающего нерва
- уменьшение саливации
- торможение баро- и хеморефлекторной функции
- уменьшение секреции ренина и инсулина
- торможение липолиза
- секреция СТГ
- стимуляция агрегации тромбоцитов
- стимуляция реабсорбции Na и воды в кишечнике и проксимальных канальцах

Механизм действия альфа-адреноблокаторов

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

- блокируют пре- и постсинаптические рецепторы, в результате эндогенные катехоламины воздействуя на бета-рецепторы могут вызвать тахикардию и тахифилаксию
- блокада альфа-рецепторов в желудке может вызвать тошноту, рвоту и диарею

СЕЛЕКТИВНЫЕ

- блокируют действие НА на рецепторы артериол
- не нарушают механизмы обратной связи и не вмешиваются в высвобождение катехоламинов

Показания к назначению альфа-адреноблокаторов

- Доброкачественная гипертрофия предстательной железы
- Нарушенная толерантность к глюкозе*
- Дислипидемия*

* -ВОЗМОЖНЫЕ

Возможные противопоказания к назначению альфа-адреноблокаторов

- Ортостатическая гипотония
- Сердечная недостаточность



Альфа-адреноблокаторы - резюме

- **Позитивные аспекты**

- выраженная антигипертензивная активность
- благоприятные метаболические эффекты
- специфический механизм действия

- **Негативные аспекты**

- нет данных о влиянии на конечные точки
- гипотония первой дозы
- субъективные дозоограничивающие эффекты
- ограничения для комбинированного применения

Антигипертензивные препараты центрального действия

Основные группы антигипертензивных препаратов центрального действия

- *Препараты I-го поколения* – агонисты центральных альфа-адренорецепторов (метилдопа, клонидин, гуанфацин).

Клонидин широко применяется для купирования гипертонических кризов

- *Препараты II-го поколения* – агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин). Отличаются лучшей переносимостью.

Механизм действия препаратов центрального действия

- Стимуляция центральных альфа-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов приводит к:
 - Снижению активности СНС
 - Уменьшению секреции катехоламинов хромафинными клетками надпочечников
 - Повышению тонуса блуждающего нерва
- Следствием перечисленных выше эффектов является снижение ОПСС, ЧСС, СВ и системного АД

Точки приложения эффектов антигипертензивных препаратов центрального действия

Лекарственное средство	Рецепторы в продолговатом мозге
Метилдопа	α_2 -адренорецепторы
Гуанабенз	α_2 -адренорецепторы
Гуанфацин	α_2 -адренорецепторы
Клонидин	I_1 – имидазолиновые + α_2 -адренорецепторы
Моксонидин	I_1 – имидазолиновые \gg α_2 -адренорецепторы
Рилменидин	I_1 – имидазолиновые \gg α_2 -адренорецепторы

Фармакологические эффекты агонистов центральных α_2 - адренорецепторов

- **Значительное снижение активности СНС**
- **Уменьшение ОПСС и СВ**
- **Поддержание почечного кровотока**
- **Снижение активности ренина плазмы крови**
- **Нейтральность в отношении углеводного и липидного метаболизма**
- **Задержка жидкости в организме**
- **Частые побочные эффекты (сонливость, сухость во рту)**

Фармакологические эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов

I₁ –

- **Снижение активности СНС**
- **Повышение тонуса блуждающего нерва**
- **Уменьшение ОПСС и СВ**
- **Уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек**
- **Уменьшение высвобождения катехоламинов их хромофинных клеток надпочечников**
- **Увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой**
- **Усиление липолиза**
- **Усиление баро- и хеморефлекторной функции**

Прямые вазодилататоры

- Гидралазин

- мощное артериолорасширяющее средство
- не влияет на венозные сосуды
- не вызывает ортостатической гипотонии

- Миноксидин

- одно из наиболее мощных антигипертензивных средств — препарат резерва

Препараты, действующие на постганглионарные нервные окончания

- Гуанетидин и гуанадрел
 - блокируют высвобождение НА в нервных окончаниях
 - оказывают большее влияние на САД
- Резерпин
 - предупреждает образование запасов НА

* *Редко используются из-за побочных реакций – ортостатическая гипотония, ЦНС, ЖКТ.*

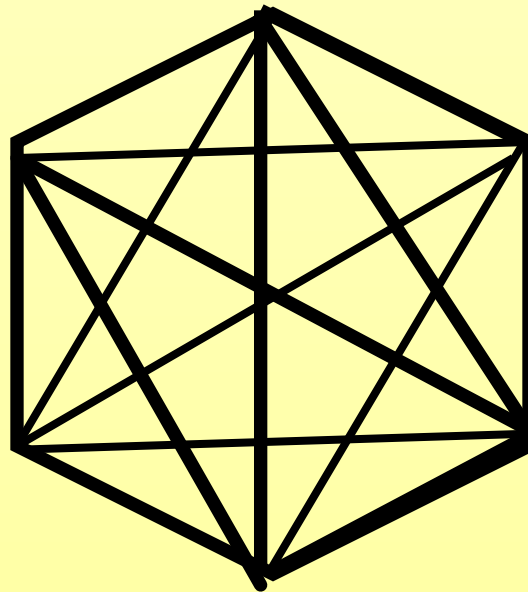
ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

(Рекомендации ESH/ESC 2007)

ДИУРЕТИКИ

β -блокаторы

АТ II-блокаторы



антагонисты Са

α -блокаторы

Ингибиторы
АПФ

Варианты комбинаций антагонистов кальция

АК (дигидропиридиновый) + ИАПФ

АК (дигидропиридиновый) + БРА II

АК (дигидропиридиновый) + диуретик

АК (дигидропиридиновый) + β – блокатор

Комбинированные антигипертензивные препараты

■ Антагонисты кальция + ИАПФ

амлодипин+беназеприл (Lotrel)

2.5/5 мг 10/20 мг

амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг (Экватор)-зарегистрирован в
России

Дилтиазем +эналаприл (Тесзем)

180 мг 5 мг

верапамил SR+трандолаприл (Тарка) – зарегистрирован в России

180/240 мг 1/2/4 мг

фелодипин 5 мг +эналаприл 5 мг(Lexxel)

Механизм действия:

•ИАПФ (блокада РААС), усиление диуреза: АК (неДП) - дилатация эфферентных,
АК (ДП)- дилатация афферентных артерий клубочка)

Диуретик + ингибитор АПФ или блокатор АТ -рецепторов.

- **Капозид** (каптоприл 25 или 50 мг + гидрохлоротиазид 15 или 25 мг),
- **Ко-Ренитек** (эналаприл 10 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг),
- **Гизаар** (лозартан 50 мг + гидрохлоротиазид 12,5мг).
- **Нолипрел** - периндоприл 2 мг +индапамид 0,625 мг.

Ингибитор АПФ + антагонист кальция.

- Ингибиторы АПФ нейтрализуют возможную активацию САС под действием антагонистов кальция.
- Обладая венодилатирующими свойствами, ингибиторы АПФ уменьшают частоту периферических отеков, развивающихся в результате артериолярной дилатации под влиянием антагонистов кальция.
- Натрийуретическое действие антагонистов кальция создает отрицательный баланс натрия и усиливают гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Ингибитор АПФ + антагонист кальция.

- **Престанс, дальнева** – периндоприл+амлодипин
- **Экватор** – лизиноприл+амлодипин
- **Тарка** (верапамил ER + трандолаприл - 180/2, 240/1, 240/2, 240/4мг),

Обоснование рациональности комбинации АК и ИАПФ

Стабилизация АД происходит при изменении состояния мелких (резистивных) артериол в ответ на повышение АД, когда возникают следующие явления:

- Развивается эндотелиальная дисфункция
- Изменяется соотношение прессорных и депрессорных субстанций
- Изменяется реакция сосуда на прессорные субстанции
- Развиваются морфологические изменения сосуда
 - уменьшение просвета
 - увеличение комплекса интима/медиа
 - развитие склеротических изменений

Рациональные комбинации ЛС

- **Тиазидный диуретик + бета-блокатор:**
- **Теноретик** (атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 25 мг),
- **Лопрессор** (метопролол 50 или 100 мг + гидрохлоротиазид 25 или 50 мг)
- **Логимакс** - фелодипин и метопролол 5 и 50 мг.
- Бета-адреноблокатор модулирует последствия применения диуретика: тахикардию, гипокалиемию и активацию ренин-ангиотензиновой системы.
- Диуретик способен устранить задержку натрия, обусловленную бета-адреноблокатором.
- *Тем не менее, необходимо уточнение последствий длительного применения этой комбинации из-за возможного неблагоприятного воздействия компонентов на липидный, углеводный, пуриновый обмен, а также сексуальную активность.*

Диуретик + ингибитор АПФ или блокатор АТ-рецепторов.

- Высоко эффективные комбинации, обеспечивающие воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Частота контроля АГ повышается до 80%.
- Блокаторы РАС устраняют гипокалиемию, гипوماгниемию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, которые могут развиваться при Монотерапии диуретиками.
- Применение лозартана способствует снижению уровня мочевой кислоты
- перспективны у пациентов с гипертрофией левого желудочка и диабетической нефропатий.