

Слайд-лекция №

Основные классы гипотензивных средств

Рекомендации экспертов ВОЗ

- В феврале 1999 г. были опубликованы рекомендации экспертов ВОЗ и международного общества гипертонии (ВОЗ-МОАГ) по лечению артериальной гипертензии (АГ). Летом 2000 г. в нашей стране состоялся первый Доклад экспертов научного общества по изучению АГ, Всероссийского научного общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Существенное внимание в этих документах уделено современной стратегии лечения АГ, которое неразрывно связано с такими понятиями, как стратификация риска и прогноз, а также уровнем АД. В связи с этим нам представляется целесообразным коротко остановиться на основных положениях рекомендаций ВОЗ-МОАГ и ДАГ-1.

Диагностика

- Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливается, если повышение артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт. ст. регистрируется по крайней мере при двух повторных визитах к врачу после первоначального обследования.
- АД следует измерять трижды с интервалом в 3-5 мин. в положении пациента сидя, причем за уровень давления принимают среднее значение.

Классификация по уровню артериального давления.

■ Оптимальное	< 120	< 80
■ Нормальное	< 130	< 85
■ Высоко нормальное	130-139	85-89
■ Гипертензия		
■ 1 степень	140-159	90-99
■ 2 степень	160-179	100-109
■ 3 степень	> 180	> 110
■ Изолированная систолическая	> 140	< 90

Прогноз и стратификация риска

Факторы риска	Поражение органов-мишеней	Ассоциированные клинические состояния
<ul style="list-style-type: none"> * мужчины > 55 лет * женщины > 65 лет * курение * общий холестерин > 6,5 ммоль/л * семейный анамнез ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии (у женщин < 65 лет и мужчин < 55 лет) 	<ul style="list-style-type: none"> * гипертрофия левого желудочка * протеинурия и/или повышение уровня креатинина 1,2-2,0 мг/дл * ультразвуковые или рентгенологические данные о наличии атеросклеротической бляшки (сонные, подвздошные и бедренные артерии, аорта) * генерализованое или общее сужение артерий сетчатки 	<ul style="list-style-type: none"> Головной мозг * ишемический инсульт * геморрагический инсульт * транзиторная ишемическая атака Сердце * инфаркт миокарда * стенокардия * реваскуляризация коронарных сосудов * застойная сердечная недостаточность Почки * диабетическая нефропатия * почечная недостаточность (креатинин > 2,0 мг/дл) Сосуды * расслаивающая аневризма аорты * поражение периферических артерий, сопровождающееся симптомами Гипертоническая ретинопатия * геморрагии или экссудаты * отек соска зрительного нерва Сахарный диабет

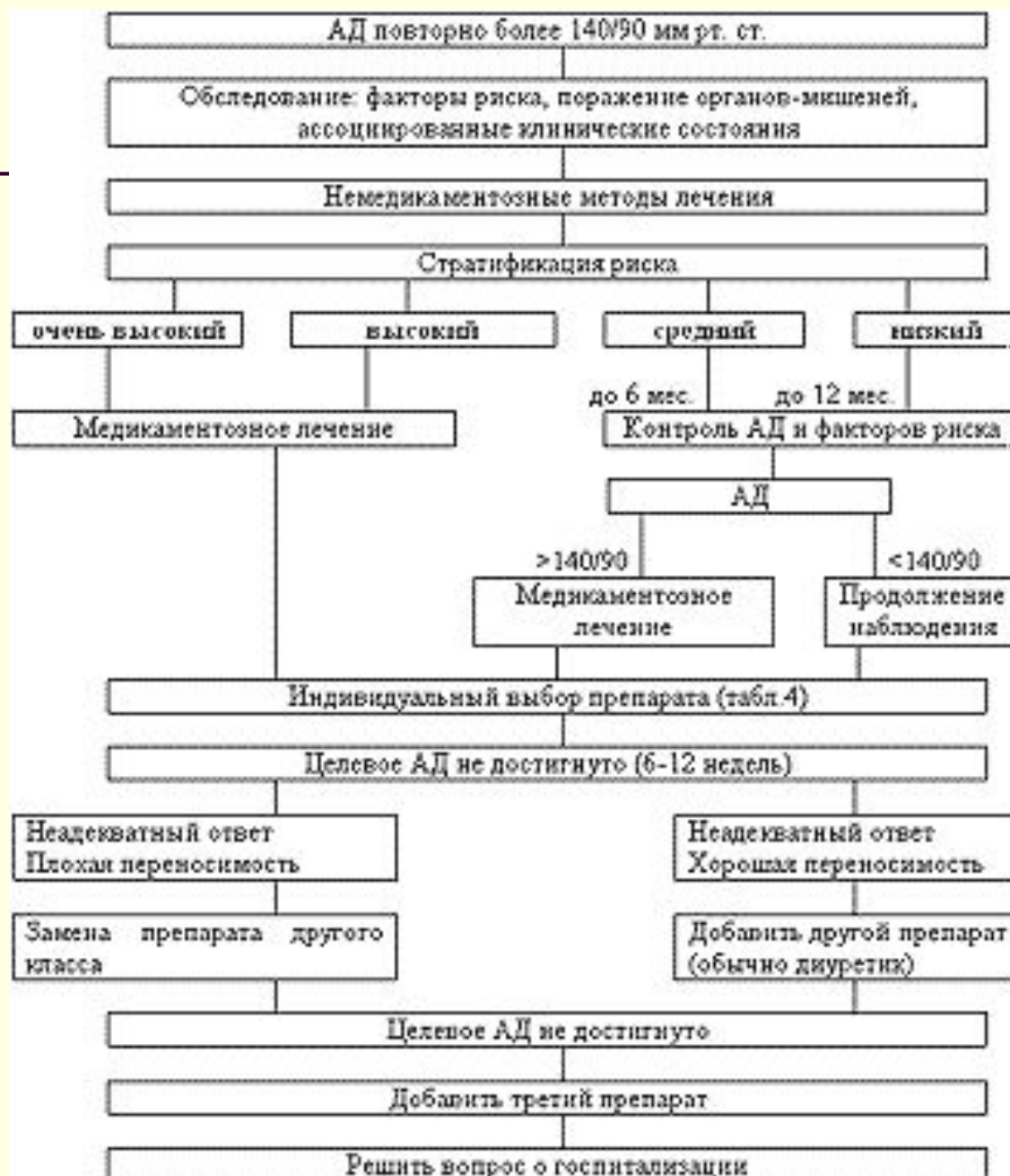
Цель лечения.

- Максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что предполагает не только коррекцию уровня артериального давления, но устранение обратимых факторов риска, а также уменьшение степени поражения органов-мишеней.

Целевой уровень АД

- Следует стремиться к стабилизации АД в диапазоне оптимальных или нормальных показателей (< 140/90 мм рт. ст.). У пациентов молодого и среднего возраста, а также больных сахарным диабетом уровень АД не должен превышать 130/85 мм рт. ст.

Тактика ведения больных АГ



Принципы немедикаментозной терапии

- Немедикаментозные методы лечения следует рекомендовать всем больным АГ, независимо от степени АГ и применения медикаментозных средств.
- **Прекращение курения.** Один из наиболее важных изменений образа жизни с точки зрения профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ИБС.
- **Снижение избыточной массы тела.** Уменьшение массы тела сопровождается снижением АД, а также благоприятно влияет на некоторые факторы риска (сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертрофия миокарда).
- **Уменьшение употребления поваренной соли.** Результаты контролируемых исследований показали, что уменьшение потребления поваренной соли с 10 до 4,5 г/сут приводит к снижению систолического АД на 4-6 мм рт. ст. Наиболее выраженный эффект при этом наблюдается у пациентов с избыточной массой тела и пожилых людей.
- **Уменьшение потребления алкоголя.** Рекомендованная доза алкоголя в пересчете на чистый этанол составляет 20-30 г для мужчин (соответствует 50-60 мл водки, 200-250 мл сухого вина, 500-600 мл пива) и 10-20 г для женщин.
- **Комплексная коррекция диеты.** Следует увеличить количество овощей и фруктов, продуктов, богатых калием, магнием и кальцием, рыбы и морепродуктов, ограничение животных жиров.
- **Увеличение физической активности.** Рекомендуются быстрая ходьба, плавание в течение 30-45 минут 3-4 раза в неделю. Изометрические нагрузки (атлетизм)

Принципы медикаментозной терапии.

- начало лечение с минимальных доз одного препарата;
- переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте терапии (после увеличения дозы первого препарата) или плохой переносимости. Интервал между ступенями не должен быть менее 4 недель, если только не требуется более быстрое снижение АД;
- использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме;
- использование оптимальных сочетаний препаратов (диуретик + бета-блокатор, диуретик + ингибитор АПФ, антагонист кальция (дигидропиридины) + бета-блокатор, антагонист кальция + ингибитор АПФ, альфа-блокатор + бета-блокатор);
- лечение должно быть постоянным. Курсовой прием препаратов недопустим;
- при эффективном контроле АД минимум в течение 1 года можно постепенно уменьшить дозы и количество препаратов.

Рекомендации по выбору гипотензивных препаратов

Группа препаратов	Обязательные показания	Возможные показания	Обязательные противопоказания	Возможные противопоказания
Диуретики	Сердечная недостаточность Пожилые люди Систолическая гипертония	Диабет	Подагра	Дислипидемия Мужчины, ведущие половую жизнь
Бета-блокаторы	Стенокардия Острый инфаркт миокарда Тахикардии	Сердечная недостаточность Беременность Диабет-	Астма и ХОЗЛ А/В-блокада II-III степени Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Дислипидемия Спортсмены и физически активные люди Поражение периферических сосудов
Ингибиторы АПФ	Сердечная недостаточность Диастолическая дисфункция левого желудочка Острый инфаркт миокарда Диабетическая нефропатия		А/В-блокада II-III степени* Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий-	

Рекомендации по выбору гипотензивных препаратов

Группа препаратов	Обязательные показания	Возможные показания	Обязательные противопоказания	Возможные противопоказания
Антагонисты кальции	Стенокардия Пожилые люди Систолическая гипертония	Поражение периферических сосудов	A/B-блокада II-III степени*	-Застойная сердечная недостаточность*
Антагонисты ангиотензина-II	Кашель при лечении ингибиторами АПФ	Сердечная недостаточность Нарушение толерантности к глюкозе	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-блокаторы	Гипертрофия простаты	Дислипидемия		-Ортостатическая гипотония

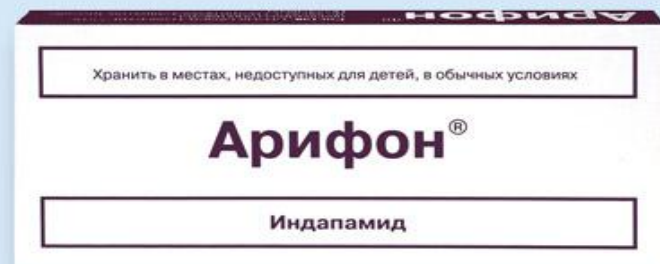
Основные группы гипотензивных препаратов (5)

- Диуретики
- Бета адреноблокаторы
- Антагонисты кальция
- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы АТ1 рецепторов



- Диуретики

- гипотиазид, индапамид, индапамид-ретард, ксипамид, триамтерен





- Бета-адреноблокаторы

- атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, надолол





- Ингибиторы АПФ

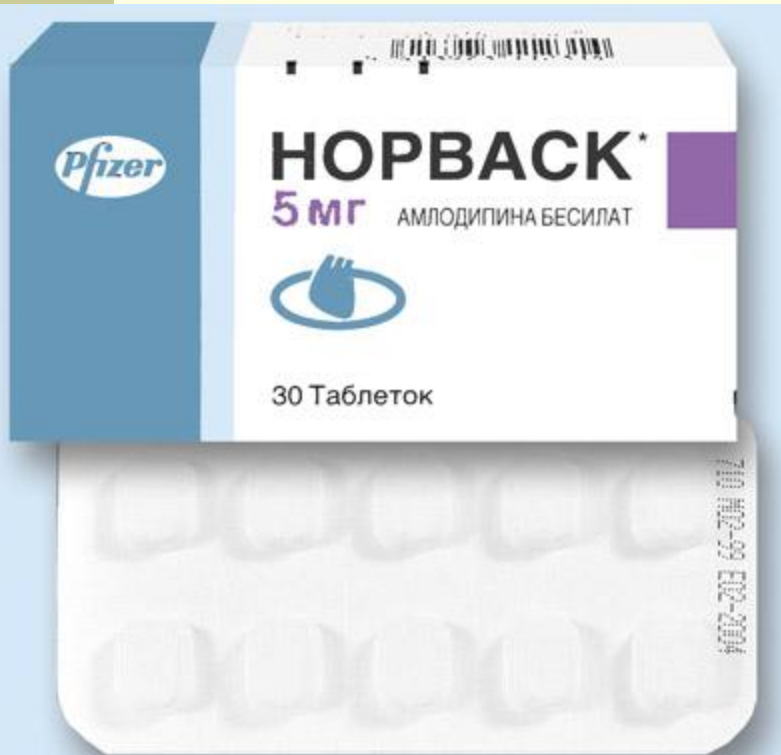
- каптоприл,
эналаприл,
лизиноприл,
рамиприл,
периндоприл,
трандолаприл,
фозиноприл





- Антагонисты кальция

- верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, лацидипин



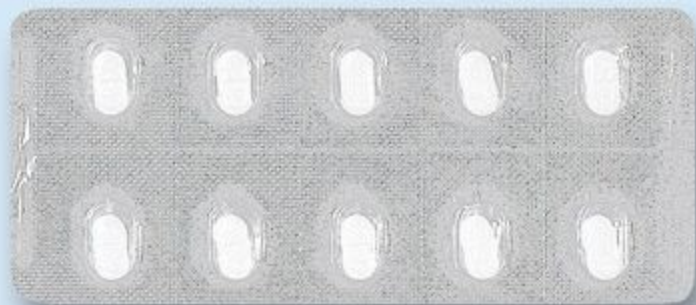
- **Антагонисты ангиотензина-II**

- **лазартан, вальзартан, ирбесартан, кандесартан**



- Другие группы препаратов

- Альфа адреноблокаторы
- Центрального действия (клофелин, резерпин и др)



Диуретики

- Тиазидные диуретики используются при лечении артериальной гипертензии значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты, - с конца 50-х годов. В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, - хлортиазид. В 1958 г. был создан более мощный тиазидный диуретик – гидрохлортиазид, который быстро вытеснил хлортиазид из клинической практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. – индапамид.

Основные группы диуретиков

- В настоящее время существуют три основные группы мочегонных средств:
- 1) тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- 2) петлевые диуретики
- 3) калийсберегающие диуретики.

Тиазидные диуретики:

Биодоступность (%) T1/2 (ч) Основной путь элиминации

- Гидрохлортиазид 60-80 10-12 (2,5) Почки
- Индапамид 90-100 15-25 Почки + печень (30%)
- Клопамид ? 4-6 Почки
- Ксипамид 70-90 5-7 (14) Почки + печень
- Метолазон 50-60 8-14 Почки + печень
- Хлорталидон 60-65 24-50 Почки + печень
- Хлортиазид 33-65 15-27 (1,5) Почки + печень

Петлевые диуретики:

Биодоступность (%) T1/2 (ч) Основной путь элиминации

- Буметанид 60-90 0,3-1,5 Почки + печень
- Пиретанид 80-90 0,6-1,5 Почки + печень
- Торасемид 80-90 0,8-6,0 Почки + печень
- Фуросемид 10-90 0,3-3,4 Почки + печень (40%)
- Этакриновая кислота 30-35 12 Почки + печень

Калийсберегающие диуретики:

Биодоступность (%) T1/2 (ч) Основной путь элиминации

- Амилорид 50 6-9 (18-22) Почки + печень (50%)
- Спиронолактон 60-90 14 (1,5) Печень + почки (20%)
- Триамтерен 50 3-5 Почки + печень

Два поколения тиазидных диуретиков

- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики условно можно разделить на два поколения, учитывая особенности их почечных эффектов. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид, бендрофлюметиазид, политиазид и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение - производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон).
- Тиазидоподобные диуретики второго поколения отличаются от таковых первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности. Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам индапамид, ксипамид и метолазон больше напоминают петлевые, чем типичные тиазидные диуретики.
- Среди тиазидных диуретиков второго поколения в первую очередь выделяется индапамид, который по химической структуре представляет собой производное хлоробензамида, содержащее метилиндолиновую группу.

Индапамид

■ Индапамид обычно описывается среди тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, поскольку он вызывает натрийурез и диурез при назначении в высоких дозах. Между тем в дозах до 2,5 мг/сут, которые рекомендуются для лечения ГБ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилататор. Суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилататором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

■ Индапамид отличается от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков тем, что он оказывает минимальное влияние на содержание калия и мочевой кислоты. При лечении индапамидом практически изменяются плазменные концентрации глюкозы и не нарушается чувствительность периферических тканей к действию инсулина; поэтому он является наиболее безопасным диуретиком для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом.

Индапамид

- В отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов и несколько увеличивает содержание в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (в среднем на 5,5 + 10,9%). Способность индапамида повышать плазменные уровни холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности является уникальной среди всех диуретических препаратов.
- Недавно обнаружено, что индапамид может тормозить развитие атеросклероза у кроликов, получающих корм, богатый холестерином, не оказывая при этом влияния на липидный состав крови. Антиатерогенное действие препарата объясняют его антиоксидантными свойствами и способностью стимулировать синтез простаглицина, который оказывает вазодилатирующее действие и тормозит агрегацию тромбоцитов.
- Все эти эффекты выгодно отличают индапамид от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков и дают основание считать его первым представителем третьего поколения этого подкласса диуретиков.

Клинические эффекты тиазидных диуретиков

- В первые 4-6 нед терапии диуретиками АД снижается преимущественно за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости (на 10-15%). Сердечный выброс в это время уменьшается, так как гиповолемия ведет к уменьшению венозного возврата к сердцу. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) не изменяется или несколько повышается. Масса тела уменьшается в начале терапии диуретиками примерно на 1-1,5 кг. Плазменная активность ренина возрастает.
- При более длительной терапии АД остается пониженным, но объем внеклеточной жидкости и сердечный выброс постепенно нормализуются. ОПСС снижается до уровня ниже исходного. Масса тела приближается к исходной. Плазменная активность ренина остается повышенной в течение всего времени назначения диуретиков (С. Tarazi, 1973; М. Epstein, 1994).
- Механизмы антигипертензивного действия тиазидных диуретиков до конца не выяснены. Предполагается существование двух различных антигипертензивного механизмов действия:

Механизмы гипотензивного действия

- 1) антигипертензивное действие, прямо или косвенно связанное с истощением запасов натрия (хлорида);
- 2) антигипертензивное действие, связанное с прямыми или косвенными сосудистыми эффектами диуретиков, независимыми от натрийуреза.
- Индапамид в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, несомненно, обладает прямым сосудорасширяющим действием. При назначении препарата в субдиуретических дозах ОПСС снижается на 10-18%. Предполагают следующие механизмы вазодилатирующего действия индапамида: 1) блокада кальциевых каналов; 2) стимуляция синтеза простагландина I₂ (простациклина), простагландина E₂, обладающих вазодилатирующими свойствами и 3) агонизм в отношении калиевых каналов.

Побочные эффекты

- Наиболее частые побочные эффекты тиазидных диуретиков метаболические (биохимические):
 - гипокалиемия,
 - Гипомагниемия
 - гиперурикемия.
- Чрезмерной потерей ионов калия и магния при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков объясняются их другие известные побочные эффекты – возникновение желудочковых аритмий и нарушение углеводного обмена

β-адреноблокаторы

- Наряду с тиазидными диуретиками β-адреноблокаторы считаются препаратами первого ряда для длительной терапии ГБ. β-адреноблокаторы создавались как антиангинальные препараты, однако уже в начале 60-х годов стало очевидным, что они эффективны при лечении не только стенокардии напряжения, но и артериальной гипертензии. В 1964 г. опубликовано первое сообщение о применении пропранолола у больных ГБ (B.Prichard, P.Gillam, 1964). В последующие годы были созданы несколько десятков лекарственных препаратов со свойствами β-адреноблокаторов, которые отличаются от пропранолола рядом фармакодинамических и фармакокинетических особенностей.

Классификация

- 1. β -адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств:
 - а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.);
 - б) β_1 -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).
- 2. β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами:
 - а) неселективные (буциндолол, пиндолол, лабетолол и др.);
 - б) β_1 -селективные (карведилол, небиволол, целипролол и др.).

Механизмы вазодилатации

- Вазодилатация может быть обусловлена четырьмя основными механизмами (по отдельности и в комбинации друг с другом): 1) выраженной ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов сосудов (как, например, у пиндолола и целипролола);
- 2) α_1 - и (или) α_2 -адренорецепторов (как у карведилола и лабетолола);
- 3) высвобождением из эндотелиальных клеток оксида азота, обладающего вазодилатирующими свойствами (как у небиволола)
- 4) прямым сосудорасширяющим действием.

Механизмы антигипертензивного действия β -адреноблокаторов

- 1) уменьшение сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ритма сокращений сердца;
- 2) торможение секреции ренина;
- 3) перестройку барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса;
- 4) уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов;
- 5) увеличение высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E₂ и I₂, оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.);
- 6) уменьшение ОПСС
- 7) влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга.

Основные побочные эффекты, связанные с применением β -адреноблокаторов

- ~~1. Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1 мин)~~
- 2. Синдром слабости синусового узла
- 3. Атриовентрикулярная блокада II-III степени
- 4. Застойная сердечная недостаточность
- 5. Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.)
- 6. Обострение бронхиальной астмы или другого обструктивного заболевания легких
- 7. Развитие гипогликемии, особенно у больных сахарным диабетом лабильного течения, при одновременном назначении β -адреноблокатора и инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов
- 8. Нарушение половой функции у мужчин (частота от 11 до 28% при длительном применении неселективного β -адреноблокатора пропранолола в зависимости от дозы; реже при использовании β_1 -селективных препаратов в среднетерапевтических дозах)
- 9. Синдром отмены (рикошетная гипертензия, обострение ИБС и т.д.)
- 10. Усиление гипертензивной реакции на отмену клонидина и других агонистов центральных α_2 -адренорецепторов, а также при феохромоцитоме
- 11. Обострение тяжелой перемежающейся хромоты (наличие болей в покое), синдрома Рейно и в единичных случаях – спонтанной (вазоспастической) стенокардии

Обобщая результаты контролируемых исследований, можно сделать следующие выводы:

- 1. В настоящее время нет доказательств благоприятного влияния β -адреноблокаторов на течение и исходы ГБ у женщин и пожилых мужчин.
- 2. У мужчин, страдающих ГБ, β_1 -селективные блокаторы более эффективно предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений, чем неселективные β -адреноблокаторы.
- 3. Липофильные β -адреноблокаторы без ВСА, по-видимому, обладают более выраженным кардиопротективным действием, чем гидрофильные препараты.

Суточные дозы и кратность приема β -адреноблокаторов

Международное название Средние дозы (мг/сут) Кратность приема

■ Атенолол	25-100	1-2
■ Ацебутолол	200-800	1-2
■ Бетаксолол	10-20	1
■ Бисопролол	2,5-10	1
■ Карведилол	25-75	2
■ Лабетолол	200-800	2-3
■ Метопролол*	50-200	2-3
■ Надолол	40-160	1
■ Небиволол	2,5-5	1
■ Окспренолол	60-200	2-3
■ Пиндолол	10-40	2-3
■ Пропранолол*	60-160	2-3
■ Соталол	80-160	1-2
■ Целипролол	200-500	1-2

Антагонисты кальция

- Разделяют на три основные группы в зависимости от химической структуры: 1) производные фенилалкиламина (верапамил, галлопамил и др.);
- 2) производные бензотиазепина (дилтиазем, клентиазем и др.)
- 3) производные дигидропиридина (нифедифин, амлодипин, нисолдипин, нитрендипин, фелодипин и др.).

Фармакокинетика

- Общим свойством антагонистов кальция является липофильность, которой объясняется их хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (90-100%) и единственный путь элиминации из организма – метаболизм в печени. В то же время антагонисты кальция значительно различаются друг от друга такими важными фармакокинетическими параметрами, как биодоступность и период полужизни в плазме

Средние дозы и кратность приема антагонистов кальция при лечении ГБ

Препарат Средние дозы (мг/сут) Кратность приема

■ Амлодипин	5-10	1
■ Верапамил-ретард	240-480	1-2
■ Дилтиазем-ретард	180-360	2
■ Исрадипин	5-10	1
■ Исрадипин-ретард	5-10	1
■ Лацидипин	2-6	2
■ Никардипин-ретард	60-120	2
■ Нисолдипин-ретард	20-40	1-2
■ Нитрендипин	10-40	1
■ Нифедипин-ретард	30-60	1
■ Фелодипин-ретард	5-10	1

Механизмы антигипертензивного действия антагонистов кальция

В основе антигипертензивного действия всех антагонистов кальция лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать ОПСС. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и наименее выражено у кардиоселективных антагонистов кальция. Среди дигидропиридиновых антагонистов кальция высокой вазоселективностью выделяются амлодипин, исрадипин, нитрендипин и особенно нисолдипин и фелодипин. Определенную роль в антигипертензивном действии верапамила и дилтиазема играет уменьшение сердечного выброса, обусловленное отрицательными ино- и хронотропными эффектами этих кардиоселективных антагонистов кальция.

Побочные эффекты и противопоказания к назначению антагонистов кальция

- 1) эффекты, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, переходящая гипотония) и более характерные для короткодействующих производных дигидропиридина;
- 2) отрицательные ино-, хроно- и дромотропные эффекты, присущие верапамилу и в меньшей степени дилтиазему, из-за которых применение антагонистов кальция противопоказано при выраженной систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 30%), синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде II-III ст.;
- 3) желудочно-кишечные расстройства (запор, диарея, тошнота, рвота и др.), чаще всего встречающиеся у пожилых больных при лечении верапамилом;
- 4) метаболические эффекты (например, ухудшение углеводного обмена при лечении нифедипином)
- 5) эффекты, связанные с фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием антагонистов кальция с другими лекарственными препаратами (например, дигоксином, циметидином, теофиллином, рифампицином, β -адреноблокаторами, вазодилататорами и др.).

Лацидипин

■ Лацидипин (лаципил) является производным дигидропиридина, которое отличается особыми физико-химическими свойствами и в частности очень высокой липофильностью. Лацидипин особенным образом взаимодействует с дигидропиридиновыми рецепторами, которые связаны с медленными кальциевыми каналами в мембране гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Благодаря своей высокой липофильности лацидипин в значительных количествах накапливается в глубоких богатых липидами слоях клеточной мембраны и, медленно высвобождаясь из внутримембранных депо, на протяжении длительного времени взаимодействует с дигидропиридиновыми рецепторами. Поэтому лацидипин тормозит функцию медленных кальциевых каналов в течение более 24 ч, несмотря на то, что период его полужизни в плазме крови составляет всего около 8 ч.

■ Лацидипин отличается высокой вазоселективностью. Он в 70-80 раз более избирателен в отношении гладкой мускулатуры артерий, чем гладкой мускулатуры толстой кишки и мочевого пузыря. Кардиодепрессивное действие лацидипина менее выражено, чем у амлодипина, верапамила, дилтиазема и нитрендипина.

■ Лацидипин обладает выраженным и длительным антигипертензивным действием. В дозе 26 мг/сут лацидипин при однократном приеме вызывает снижение АД в среднем на 17-21/12-14 мм рт. ст. При монотерапии хороший клинический эффект наблюдается у 59-85% больных с мягкой и умеренной формами ГБ независимо от их возраста, пола или расы.

■ Антигипертензивный эффект лацидипина проявляется после нескольких дней терапии и постепенно нарастает. Для полного проявления антигипертензивного действия препарата требуется не менее 3-4 недель.

Считается, что антагонисты кальция длительного действия особенно показаны в следующих ситуациях:

- 1. При изолированной систолической гипертензии у пожилых больных – в тех случаях, когда тиазидные и тиазидоподобные диуретики противопоказаны, неэффективны или вызывают серьезные побочные эффекты; рекомендуется в первую очередь использовать дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия.
- 2. После перенесенного инфаркта миокарда – в тех случаях, когда б-адреноблокаторы противопоказаны, неэффективны (как антигипертензивные препараты) или вызывают побочные эффекты; рекомендуется использовать верапамил или дилтиазем.
- 3. У больных с сопутствующей стенокардией – в тех случаях, когда б-адреноблокаторы противопоказаны или неэффективны, можно использовать любые антагонисты кальция.
- 4. У больных с диабетической нефропатией – в тех случаях, когда ингибиторы АПФ противопоказаны или неэффективны (как антигипертензивные препараты), следует использовать верапамил или дилтиазем.

Классификация ингибиторов АПФ

- 1) препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл, метиоприл и др.);
- 2) препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл; периндоприл, рамиприлрил и др.);
- 3) препараты, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл и церонаприл)
- 4) препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

По продолжительности антигипертензивного эффекта ингибиторы АПФ можно разделить на три группы:

- 1. Препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2 или 3 раза в сутки (например, каптоприл и метиоприл).
- 2. Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (зофеноприл и эналаприл).
- 3. Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль за уровнем АД при приеме 1 раз в сутки (квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл и др.).

Механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ

- Механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ
- В основе антигипертензивного действия ингибиторов АПФ лежит их способность подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и таким образом одновременно влиять на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. Тормозя активность ангиотензин I-превращающего фермента, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и в конечном счете ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины сами по себе или через высвобождение простагландинов E₂ и I₂ оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие.

Продолжение

- Кроме того, ингибиторы АПФ, уменьшая превращение ангиотензина I в ангиотензин II, приводят к повышению содержания ангиотензина I в крови и тканях. Накопление же ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин-(1-7), обладающий вазодилатирующим и натрийуретическим действием.
- При лечении ингибиторами АПФ также уменьшается образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких, как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. С другой стороны, при терапии ингибиторами АПФ восстанавливается нарушенная функция эндотелия, т. е. его способность высвобождать оксид азота (эндотелиальный фактор расслабления).
- Таким образом, антигипертензивное действие ингибиторов АПФ связано как с уменьшением образования вазоконстрикторных веществ (ангиотензина II, а также норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1), так и с увеличением образования или уменьшением распада вазодилатирующих веществ (брадикинина, ангиотензина-(1-7), оксид азота, простагландины E2 и I2).

Побочные эффекты, связанные с применением ингибиторов АПФ, условно можно разделить на специфические и неспецифические

Специфические побочные эффекты

- Риск развития тяжелой гипотонии после приема первой дозы ингибитора АПФ повышен также у больных с тяжелой или осложненной артериальной гипертензией, например, при злокачественной и реноваскулярной гипертензии.
- У больных с неосложненной ГБ, которые не получают диуретиков и других антигипертензивных препаратов, гипотония после приема первой дозы ингибитора АПФ развивается редко, а если развивается, то бывает невыраженной и бессимптомной.
- Нарушение функции почек при лечении ингибиторами АПФ чаще встречается у больных с явной или скрытой патологией почек, включая двусторонние поражения почечных артерий. Значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть первым проявлением почечной патологии у больных ГБ. Риск развития дисфункции почек повышен также у больных с гиповолемией и гипонатриемией (например, после длительной терапии диуретиками), а также у тех, кто получает диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин в первую очередь).
- Значительная гиперкалиемия ($> 5,5$ мэкв/л) нечасто встречается при лечении ингибиторами АПФ у больных с нормальной функцией почек (0%-6%). Но у больных с почечной недостаточностью частота гиперкалиемии, по данным литературы, колеблется от 5 до 50%.

Специфические побочные эффекты (продолжение)

Наряду с почечной недостаточностью факторами риска развития гиперкалиемии у больных, получающих ингибиторы АПФ, считаются одновременное применение солей калия, калийсберегающих диуретиков (амилорида, спиронолактона, триамтерена) и нестероидных противовоспалительных средств (индометацина, диклофенака, сулиндака). Гипоренинемический альдостеронизм, который встречается у больных сахарным диабетом и интерстициальным нефритом, также предрасполагает к развитию гиперкалиемии при лечении ингибиторами АПФ.

С другой стороны, совместное применение петлевых и тиазидных диуретиков значительно снижает риск развития гиперкалиемии во время лечения ингибиторами АПФ.

Сухой кашель, по данным литературы, встречается при лечении ингибиторами АПФ с частотой от 1 до 48%. Частота кашля при лечении ингибиторами АПФ в значительной мере зависит от пола и расы больных. Например, у женщин кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, наблюдается значительно чаще, чем у мужчин (соотношение примерно 7:3). У некурящих частота кашля примерно вдвое выше, чем у курильщиков. По некоторым наблюдениям, периндоприл и фозиноприл реже вызывают развитие сухого кашля, чем каптоприл, лизиноприл и эналаприл.

Ангioneвротический отек (отек Квинке) также является характерным побочным эффектом ингибиторов АПФ. Встречается он гораздо реже, чем сухой кашель, - в 0,1-0,5% случаев, однако ангионевротический отек в отличие от кашля может представлять непосредственную угрозу жизни больных.

Неспецифические побочные эффекты

- К неспецифическим побочным эффектам ингибиторов АПФ относят нарушения вкусовых ощущений, лейкопению (нейропению), кожные высыпания, диспептические расстройства, а также единичные случаи повреждения почек и печени и развития анемии.

Противопоказания

- Список противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ непрерывно уточняется и пополняется по мере накопления опыта. Не рекомендуется использовать ингибиторы АПФ в качестве антигипертензивных препаратов при двусторонних стенозах почечных артерий, стенозе артерии единственной функционирующей почки, тяжелой почечной недостаточности (уровень сывороточного креатинина выше 300 мкмоль/л или 3,5 мг/дл), выраженной гиперкалиемии (выше 5,5 ммоль/л), во время беременности и в детском возрасте, а также при индивидуальной гиперчувствительности к этой группе лекарственных препаратов (сухой кашель или ангионевротический отек в анамнезе).

Предупреждения

- С большой осторожностью ингибиторы АПФ следует применять у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (из-за частого сочетания атеросклеротических поражений периферических и почечных артерий), распространенным атеросклерозом с поражением коронарных и сонных артерий, умеренной почечной недостаточностью, умеренной гиперкалиемией (от 5 до 5,5 мэкв/л), хроническим активным гепатитом или циррозом печени, а также у женщин детородного возраста (учитывая возможное неблагоприятное влияние препаратов на внутриутробное развитие плода).

Эналаприл

- Среди ингибиторов АПФ длительного действия у больных с артериальной гипертензией наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность эналаприла. Эналаприл относится к ингибиторам АПФ второго поколения, поскольку он обладает более выраженным и продолжительным антигипертензивным действием, чем ингибитор АПФ первого поколения каптоприл. Антигипертензивное действие эналаприла примерно в пять раз сильнее, чем действие каптоприла, что позволяет использовать при лечении гораздо меньшие дозы препарата, - обычно 10-20 мг/сут. Длительность антигипертензивного эффекта эналаприла колеблется от 12 до 24 ч. Поэтому в зависимости от реакции АД препарат назначают 1 или 2 раза в день. По наблюдениям Р. Meredith и соавт. (1990), эналаприл в дозе 10 мг 2 раза в день лучше контролирует АД в течение суток, чем в дозе 20 мг 1 раз в день.
- По данным многочисленных исследований, эналаприл снижает систолическое и диастолическое АД на 15-25% или в среднем на 10-20/5-15 мм рт.ст. в зависимости от дозы препарата и активности ренина плазмы крови. При монотерапии эналаприл обеспечивает хороший антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст.) у 50-75% больных с артериальной гипертензией в зависимости от ее тяжести. Добавление тиазидного диуретика значительно усиливает антигипертензивный эффект эналаприла, как, впрочем, и других ингибиторов АПФ.

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов

- Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов обладают рядом важных преимуществ перед ингибиторами АПФ, которые делают перспективным их применение при лечении ГБ.

- Во-первых, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов более эффективно, чем ингибиторы АПФ, подавляют сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы. Ведь в то время как ингибиторы АПФ воздействуют лишь на один из путей образования основного эффекторного пептида ренин-ангиотензиновой системы – ангиотензина II, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов действуют как антагонисты ангиотензина II вне зависимости от того, каким образом ангиотензин II образовался. Следовательно, блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов обеспечивают более полную и более селективную блокаду ренин-ангиотензиновой системы.

- Во-вторых, действие блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов более специфично, чем действие ингибиторов АПФ. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для ингибиторов АПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. Большой селективностью и специфичностью блокады ренин-ангиотензиновой системы объясняют лучшую переносимость блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов по сравнению с ингибиторами АПФ.

Механизмы антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

- В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов лежат несколько механизмов – один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных).
- Прямой механизм антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связан с ослаблением эффектов ангиотензина II (и ангиотензина III), которые опосредуются АТ1-ангиотензиновыми рецепторами. Блокируя АТ1-рецепторы, АТ1-ангиотензиновые блокаторы уменьшают вызываемую ангиотензином II (и ангиотензином III) артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина. При длительном применении блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также мезангиальных клеток и фибробластов.

Косвенные механизмы антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

Косвенные механизмы антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связаны с реактивной гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы в условиях блокады АТ1-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензина-(1-7), а также ангиотензина III и ангиотензина IV. Все эти эффекторные пептиды ренин-ангиотензиновой системы в условиях блокады АТ1-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ2-, АТ3-, АТ4- и АТх-рецепторов. При ГБ полезны по меньшей мере такие эффекты ангиотензина II, ангиотензина III и ангиотензина-(1-7), как артериальная вазодилатация и натрийуретическое действие, которые опосредуются АТ2- и АТх-ангиотензиновыми рецепторами.

Клиническое значение дополнительной стимуляции АТ3- и АТ4-рецепторов в условиях блокады АТ1-ангиотензиновых рецепторов у больных ГБ остается неясным.

Таким образом, прямой механизм антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связан с блокадой АТ1-рецепторов, а косвенные механизмы – со стимуляцией АТ2-рецепторов и АТх-рецепторов.

Побочные эффекты и противопоказания к назначению блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов выделяются среди современных антигипертензивных препаратов превосходной переносимостью. Опыт применения лозартана, валзартана, ирбезартана и кандезартана у десятков тысяч больных ГБ свидетельствует, что частота побочных эффектов при лечении блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов такая же, как при использовании плацебо. Головная боль, головокружение и слабость – самые частые побочные явления у больных, получающих АТ1-ангиотензиновые блокаторы (частота более 1%).

В отличие от ингибиторов АПФ АТ1-ангиотензиновые блокаторы не вызывают развития ангионевротического отека. Частота сухого кашля при лечении блокаторами АТ1-ангиотензиновыми рецепторами значительно ниже, чем при лечении ингибиторами АПФ, и примерно такая же, как при использовании плацебо. В одном плацебо-контролируемом исследовании у 88 больных с сухим кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, в анамнезе частота рецидива кашля составила 60% при возобновлении приема ингибитора АПФ, 16% при назначении тельмизартана и 10% при приеме плацебо. Различия в частоте кашля между ингибитором АПФ и тельмизартаном были статистически достоверными ($p=0,0001$), тогда как различия между тельмизартаном и плацебо были несущественными. Сходные результаты были получены при сравнении эпрозартана, эналаприла и плацебо у больных с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ в анамнезе. Частота кашля составляла 2,2% среди леченных эпрозартаном, 20,5% среди леченных эналаприлом и 4,4% среди получавших плацебо. Это указывает на то, что у больных с кашлем, вызванным ингибиторами АПФ, эпрозартан снижает его риск на 88% по сравнению с эналаприлом ($p=0,008$).

Противопоказания

- Противопоказаний к назначению блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов всего три – индивидуальная гиперчувствительность к препарату, II и III триместры беременности, а также грудное вскармливание.

Блокаторы α_1 -адренергических рецепторов

Блокаторы α -адренергических рецепторов представляют собой довольно большую и неоднородную группу лекарственных препаратов, которые с начала 60-х годов используются для лечения различных форм артериальной гипертензии. Интерес к α -адреноблокаторам заметно ослабел в 70-е годы, когда для лечения ГБ стали широко использоваться тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. В начале 90-х годов интерес к α -адреноблокаторам вновь повысился, поскольку было показано, что селективные блокаторы α_1 -адренергических рецепторов длительного действия (в первую очередь доксазозин) вполне сравнимы по антигипертензивной эффективности, переносимости и безопасности с другими антигипертензивными препаратами. Более того, оказалось, что α_1 -адреноблокаторы обладают рядом ценных дополнительных свойств, благодаря которым они могут быть особенно полезными при лечении артериальной гипертензии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, атерогенной дислипидемией, сахарным диабетом и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

Классификация блокаторов α -адренорецепторов

- Блокаторы α -адренергических рецепторов разделяют на две основные группы:
- 1) неселективные (фентоламин, феноксипбензамин) ослабляют эффекты катехоламинов как на α_1 -, так и на α_2 -адренергические рецепторы
- 2) α_1 -селективные. (празозин, доксазозин и др.) избирательно тормозят эффекты катехоламинов на α_1 -адренорецепторы сосудов и других органов и тканей

Другие группы с альфа блокаторными свойствами

Кроме того, а-адреноблокирующими свойствами обладают некоторые антигипертензивные препараты, которые формально не относятся к группе а-адреноблокаторов. Так, а1-адреноблокирующее действие обнаружено у двух б-адреноблокаторов (карведилола и лабетолола), селективного блокатора S2-серотониновых рецепторов кетансерина и агониста центральных S1A-серотониновых рецепторов урапидила.

Как известно, по локализации а-адренергические рецепторы разделяются на постсинаптические (а1 и а2), пресинаптические (а2), а также экстрасинаптические (а2). При лечении ГБ клиническое значение имеет блокада постсинаптических а1-адренорецепторов, которые опосредуют вазоконстрикторное действие норадреналина (норэпинефрина), высвобождаемого из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон. Пресинаптические а2-адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому при блокаде а2-адренергических рецепторов увеличивается высвобождение норадреналина, что нежелательно при ГБ. Ведь в условиях а2-адреноблокады высвобождаемый норадреналин может стимулировать б-адренергические рецепторы сердца, которые опосредуют положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов.

Фармакологические эффекты α_1 -адреноблокаторов

В основе антигипертензивного действия селективных блокаторов α_1 -адренорецепторов лежит их способность тормозить стимулирующие эффекты норадреналина, высвобождающегося из окончаний симпатических нервов, на артерии и вены. α_1 -адреноблокаторы снижают АД, ослабляя артериальную и венозную вазоконстрикцию, характерную для больных ГБ.

Важное клиническое значение имеют внесосудистые эффекты α_1 -адреноблокаторов. Установлено, например, что селективные блокаторы α_1 -адренорецепторов могут улучшать липидный состав крови. В частности, они значительно снижают содержание в крови общего холестерина за счет его атерогенной фракции – холестерина липопротеидов низкой плотности и одновременно повышают уровни антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Содержание триглицеридов также снижается при лечении α_1 -адреноблокаторами. Влияние празозина и других α_1 -адреноблокаторов на липидный состав крови особенно выражено у больных с атерогенными дислипидемиями (B. Nash, 1990; J. Reid, 1993).

α_1 -адреноблокаторы значительно повышают чувствительность тканей к действию инсулина. Доксазозин, например, вызывает небольшое, но статистически достоверное снижение базальных уровней глюкозы (в среднем на 7 мг/дл, или 5%) и инсулина (на 14 ммоль/л, или 17%) у больных ГБ.

Доброкачественная гиперплазия простаты

- Преобладание α_1 -адренорецепторов в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря послужили основанием для использования празозина, а затем и других α_1 -адреноблокаторов у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В ряде исследований показано, что α_1 -адреноблокаторы значительно улучшают клинические симптомы и признаки у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В частности, они увеличивают максимальную и среднюю скорость мочеиспускания.
- Учитывая эти полезные фармакологические свойства α_1 -адреноблокаторов, в настоящее время они считаются наиболее показанными для лечения артериальной гипертензии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, атерогенными дислипидемиями, сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у злостных курильщиков.
- Другое показание к назначению α_1 -адреноблокаторов – лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы вне зависимости от уровня системного АД. Наблюдения показывают, что у больных с исходно нормальным АД α_1 -адреноблокаторы улучшают мочеиспускание, не оказывая при этом существенного гипотензивного действия (снижение АД в среднем всего на 6/4 мм рт. ст. По этой причине α_1 -адреноблокаторы могут использоваться для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных как с повышенным, так и с нормальным АД.

Препараты центрального действия

- антигипертензивные препараты центрального действия можно разделить на две основные группы: 1) агонисты α_2 -адренорецепторов (α -метилдопа, клонидин, гуанабенз, гуанфацин и др.) и 2) агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин и др.).

Место среди гипотензивных

- Учитывая высокую антигипертензивную эффективность моксонидина и рилменидина, их хорошую переносимость и благоприятное влияние на метаболизм глюкозы, агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов можно считать препаратами первого ряда для длительного лечения ГБ у больных ожирением и сахарным диабетом II типа.

Индекс лекарственных препаратов

- Антагонисты кальция
- Лацидипин: ЛАЦИПИЛ(Глаксо Вэллком)
- Бета-блокаторы
- Бисопролол: КОНКОР(Мерк КГаА)
- Ингибиторы АПФ
- Периндоприл: ПРЕСТАРИУМ(Сервье)
- Фозиноприл: МОНОПРИЛ (Бристол-Майерс Сквибб)
- Цилазаприл: ПРИЛАЗИД (АйСиЭн)
- Эналаприл: РЕНИТЕК (Мерк Шарп и Доум Идеа), ЭДНИТ (Гедеон Рихтер), ЭНАП (КРКА), ЭНАЛАПРИЛ-АКРИ(Акрихин)
- Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов
- Лозартан: КОЗААР (Мерк Шарп и Доум Идеа)