

Книга про осознанное назначение препаратов

ПРЕПАРАТЫ В КАРДИОЛОГИИ

ВЕРСИЯ ДЛЯ ОЗНАКОМЛЕНИЯ



РУДЬ РУСЛАН

Введение

Доктор, который заботится о состоянии пациента, всегда руководствуется знаниями доказательной медициной. Читает новые рекомендации, исследования, следит за новинками в области фармакологии. Однако не стоит забывать про уже имеющуюся фундаментальную фармакологию, про исследования, которые крепко укоренились в мировой практике. Именно благодаря этим знаниям, вы обеспечиваете пациента передовым лечением.

В этой книге вы найдете исчерпывающую информацию о всех препаратах, которые используются в кардиологии, например:

Как работают препараты? Где метаболизируются? С какими препаратами взаимодействуют? Какие конечные точки улучшают? Какие дозировки рекомендуются при отдельных состояниях? Представленная теория в этой книге, безусловно, превратится в прикладные знания, которые позволят вам уверенней себя чувствовать при назначении препаратов.

Книга будет очень полезна для студентов, ординаторов и практикующих врачей. Информация, представленная в этой книге, базируется исключительно на актуальных исследованиях, с которыми вы сможете ознакомиться в конце книги.

Эта книга станет для вас путешествием в мир доказательной медицины!

Оглавление

Артериальная гипертензия	4
Определение	4
Этиология первичной гипертензии	5
Этиология вторичной гипертензии.....	6
Механизмы контроля артериального давления	7
Целевые значения артериального давления	9
Какие препараты используются при лечении артериальной гипертензии?	10
Строение нефрона	12
Тиазидные диуретики.....	15
Петлевые диуретики	19
Калийсберегающие диуретики	22
Бета - адреноблокаторы.....	24
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	25
Блокаторы рецепторов ангиотензина II.....	29
Ингибиторы Ренина.....	32
Блокаторы кальциевых каналов (БКК).....	34
Альфа - адреноблокаторы.....	35
Комбинация препаратов.....	36
Библиография	39

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ



Значения артериального давления (АД) имеют значимую взаимосвязь с частотой многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые события (геморрагический инсульт, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, фибрилляция предсердий, когнитивная дисфункция, деменция, почечная недостаточность) [1]. Распространенность гипертензии среди взрослого населения составляет 30-45% [2].

В этой связи, делаем несложный вывод: повышение АД – частый и неблагоприятный фактор для многих заболеваний.

А что такое гипертензия? Гипертензия диагностируется, если офисное значение САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. Офисное АД – это АД, измеренное доктором в лечебном учреждении.

Классифицируется уровень АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное, АГ 1-3 степени, изолированная систолическая гипертензия. **Таблица 1**

Категория	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и	<90
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	и	<90

Таблица 1. Классификация офисных значений АД и определение степеней гипертензии. ESC 2018 «Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией».

Хотя у многих пациентов нет симптомов, хроническая гипертензия может привести к сердечным заболеваниям и ОНМК. Гипертензия также является важным фактором риска развития хронической болезни почек и сердечной недостаточности.

Заболеваемость и смертность значительно снижаются, если гипертензия диагностируется на ранней стадии и лечится должным образом.

ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Патогенез первичной гипертензии (ранее называвшейся «эссенциальной») плохо изучен, но, скорее всего, является результатом множества генетических факторов и факторов окружающей среды, которые оказывают влияние на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы и почек:

1. Возраст - пожилой возраст связан с повышением артериального давления, особенно систолического.
2. Ожирение - ожирение и увеличение веса являются основными факторами риска гипертензии [3,4]
3. Семейный анамнез - артериальная гипертензия примерно в два раза чаще встречается у пациентов, у которых есть один или два родителя, страдающих гипертензией [5,6]
4. Уменьшение количества нефронов - уменьшение массы нефронов у взрослых может предрасполагать к гипертензии, которая может быть связана с генетическими факторами, нарушением внутриутробного развития (например, гипоксия, лекарственные препараты, недостаточность питания), преждевременными родами.
5. Диета с высоким содержанием натрия - избыточное потребление натрия (> 3 г / день) увеличивает риск гипертензии.
6. Чрезмерное употребление алкоголя.
7. Отсутствие физической активности - отсутствие физической активности увеличивает риск гипертензии, а упражнения являются эффективным средством снижения артериального давления [7,8]

ЭТИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С другой стороны, существует вторичная гипертензия, при которой этиология вполне ясна, однако далеко не всегда очевидна. Не всегда очевидна, потому что существуют десятки причин повышения давления, от приема некоторых препаратов до отдельных заболеваний.

Давайте посмотрим, какие причины могут привести к вторичной гипертензии:

Лекарства:

-Оральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогена.

-Хроническое применение НПВС

-Некоторые классы антидепрессантов

-Глюкокортикостероиды

-Препараты для снижения веса

-Эритропоэтин

-Циклоспорин

-Амфетамин

-Клозапин

Хроническая болезнь почек

Первичный альдостеронизм

Синдром обструктивного апноэ сна

Реноваскулярная гипертензия

Феохромоцитома

Синдром Кушинга

Коарктация аорты

Гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз

МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Наш организм далеко не глупый, да еще и ответственный. Вы никогда не задавались вопросом, почему именно 120/80 мм рт.ст. Почему не 200/120? Дело в том, что именно этот диапазон необходим для адекватной перфузии органов и тканей, тем самым, не вызывая повреждения сосудов.

Артериальное давление прямо пропорционально сердечному выбросу и периферическому сосудистому сопротивлению. Сердечный выброс и периферическое сопротивление, в свою очередь, контролируются двумя механизмами: барорефлексами и системой ренин-ангиотензин-альдостерон.

Большинство гипотензивных препаратов снижают артериальное давление за счет уменьшения сердечного выброса и / или уменьшения периферического сопротивления.

Барорефлексы изменяют активность симпатической и парасимпатической нервной системы. Следовательно, они регулируют артериальное давление в момент времени, здесь и сейчас. Падение артериального давления заставляет чувствительные к давлению нейроны (барорецепторы в дуге аорты и каротидных синусах) посылать меньше импульсов в сердечно-сосудистые центры. Это вызывает рефлекторную реакцию в виде повышенного симпатического и пониженного парасимпатического влияния на сердце и сосудистую сеть, что приводит к сужению сосудов и увеличению сердечного выброса. Эти изменения приводят к компенсаторному повышению артериального давления.

Почки обеспечивают длительный контроль артериального давления за счет изменения объема крови. Барорецепторы в почках реагируют на пониженное артериальное давление высвобождением ренина. Низкое потребление натрия и большая его потеря также увеличивают высвобождение ренина. Ренин превращает ангиотензиноген в ангиотензин I, который, в свою очередь, превращается в ангиотензин II в присутствии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II является сильнодействующим сосудосуживающим олигопептидным гормоном, сужающим как артериолы, так и вены, что приводит к повышению артериального давления. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, что приводит к усилению реабсорбции натрия почками и увеличению объема крови, что способствует

дальнейшему повышению артериального давления (рисунок 1). Эти эффекты ангиотензина II опосредуются стимуляцией рецепторов ангиотензина II типа 1.

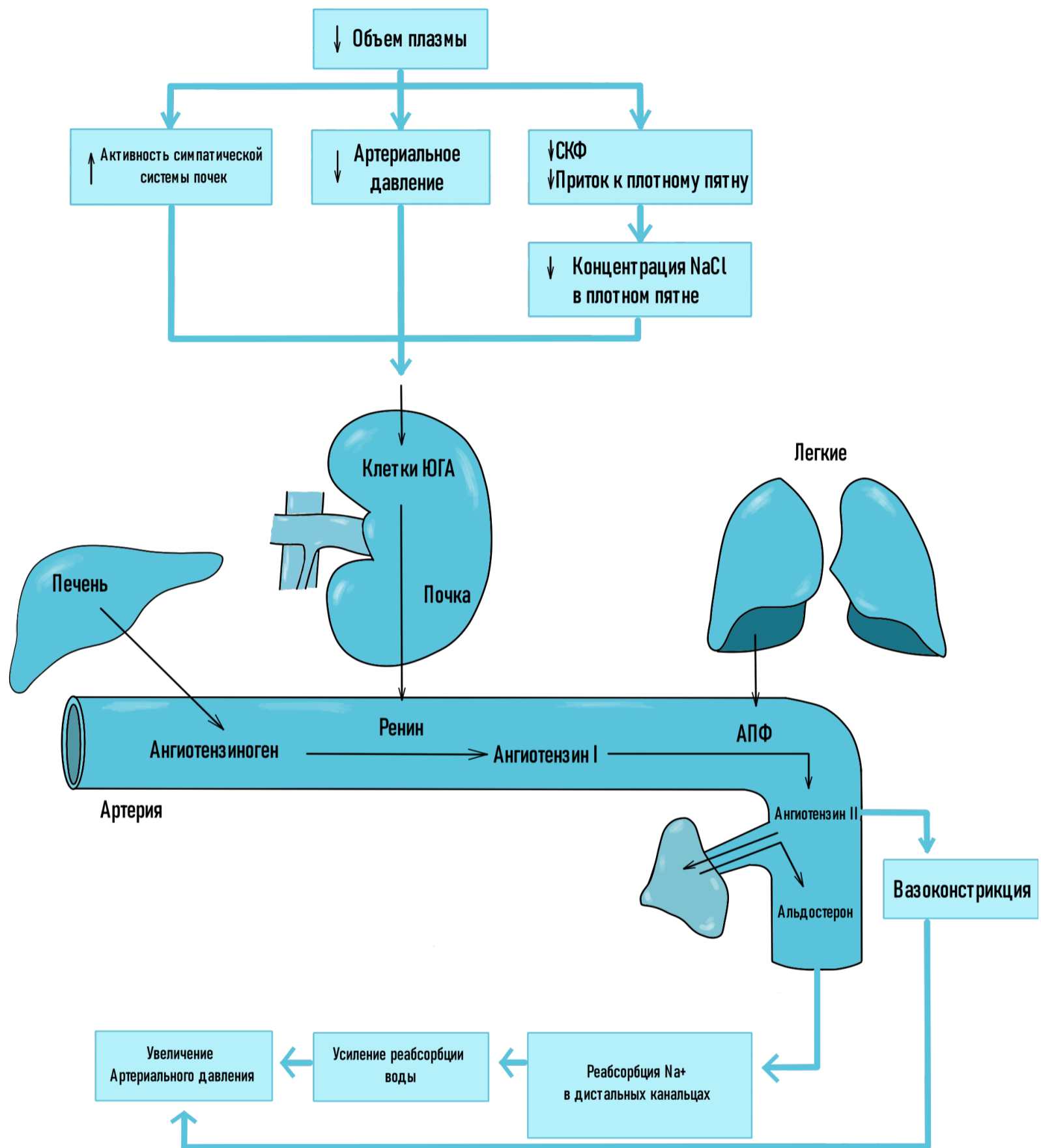


Рисунок 1. На рисунке схематично изображен процесс ответной реакции организма на снижение объема плазмы и артериального давления соответственно. К этому рисунку мы будем возвращаться при разборе отдельных гипотензивных препаратов, добавляя их основные точки приложения. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЮГА – юстагломерулярный аппарат, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

А теперь давайте разберемся, до каких же цифр нам необходимо снижать АД при артериальной гипертензии. На что необходимо обращать внимание? От чего зависит целевое артериальное давление у отдельных групп пациентов?

Возраст	Целевое значение САД (мм рт.ст.)					ДАД (мм рт.ст.)
	АГ	+ Диабет	+ХБП	+ИБС	+Инсульт в анамнезе/ТИА	
18-65 лет	≤130 или ниже при переносимости Не <120	≤130 или ниже при переносимости Не <120	<140 до 130 при переносимости	≤130 или ниже при переносимости	≤130 или ниже при переносимости	70-79
65-79 лет	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
≥80 лет	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
Целевое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

Таблица 3. Целевые значения офисного АД. АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

Итак, мы разобрались с причинами первичной и вторичной артериальной гипертензии, а также посмотрели, какими механизмами контролируется АД и до каких цифр необходимо снижать АД в соответствии с различными сопутствующими заболеваниями. А теперь приступим к фармакологии. Давайте разберем каждую группу препаратов.

КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?

Ингибиторы АПФ (иАПФ)

Каптоприл, Эналаприл, Фозиноприл, Лизиноприл, Хинаприл, Периндоприл, Рамиприл

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

Азилсартан, Кандесартан, Ирбесартан, Лозартан, Олмесартан, Телмисартан, Валсартан

Диуретики

Хлорталидон, Эплеренон, Фуросемид, Гидрохлортиазид, Индапамид, Спиринолактон, Триамтерен, Торасемид

Бета-адреноблокаторы

Атенолол, Бисопролол, Карведилол, Лабеталол, Метопролол, Надолол, Небиволол, Пропранолол

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Амлодипин, Фелодипин, Нифедипин

Прямой ингибитор ренина

Алискирен

Альфа-адреноблокаторы

Доксазозин, Празозин

Другие

Клонидин, Гидралазин, Метилдопа, Нитропруссид

Как мы видим, выбор для лечения артериальной гипертензии достаточно велик. Однако текущие гайдлайны рекомендуют лечение, основанное на целях антигипертензивной терапии, а не на степени гипертензии. Это значит, что выбор гипотензивного препарата должен основываться на уже имеющихся заболеваниях пациента, а не на степени АГ. Таблица 2.

Показание/противопоказание	Класс препаратов
Убедительные преимущества	
Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса	иАПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона
Состояние после инфаркта миокарда	иАПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона
Хроническая болезнь почек	иАПФ или БРА
Стенокардия напряжения	Бета-адреноблокаторы, БКК
Фибрилляция/трепетание предсердий (контроль ЧСС)	Бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые БКК
Благоприятное влияние на симптомы при сопутствующих заболеваниях	
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Альфа-адреноблокаторы
Эссенциальный тремор	Неселективные бета-адреноблокаторы
Гипертиреоз	Бета-адреноблокаторы
Мигрень	Бета-адреноблокаторы, БКК
Феномен Рейно	Дигидропиридиновые БКК
Противопоказания	
Ангионевротический отек	Не использовать иАПФ
Бронхиальная астма	Не использовать неселективные бета-адреноблокаторы
Заболевания печени	Не использовать метилдопу
Беременность	Не использовать иАПФ, БРА, прямые ингибиторы ренина
АВ блокада 2-3 степени	Не использовать бета-адреноблокаторы, БКК
Оказывают неблагоприятное воздействие на сопутствующие заболевания	
Подагра	Избегать петлевые и тиазидные диуретики
Гиперкалиемия	Избегать антагонисты альдостерона, иАПФ, БРА, прямые ингибиторы ренина
Реноваскулярная патология	Избегать иАПФ, БРА, прямые ингибиторы ренина

Таблица 2. Показания/противопоказания отдельных классов.

СТРОЕНИЕ НЕФРОНА

Для всех классов диуретиков первоначальный механизм действия основан на уменьшении объема крови, что в конечном итоге приводит к снижению артериального давления. Всем пациентам, принимающим диуретики, следует проводить регулярный мониторинг электролитов в сыворотке крови.

Давайте разберем по отдельности каждый каналец, и что в нем происходит, какие электролиты реабсорбируются. Это необходимо для понимания фармакодинамики необходимых нам диуретических препаратов.

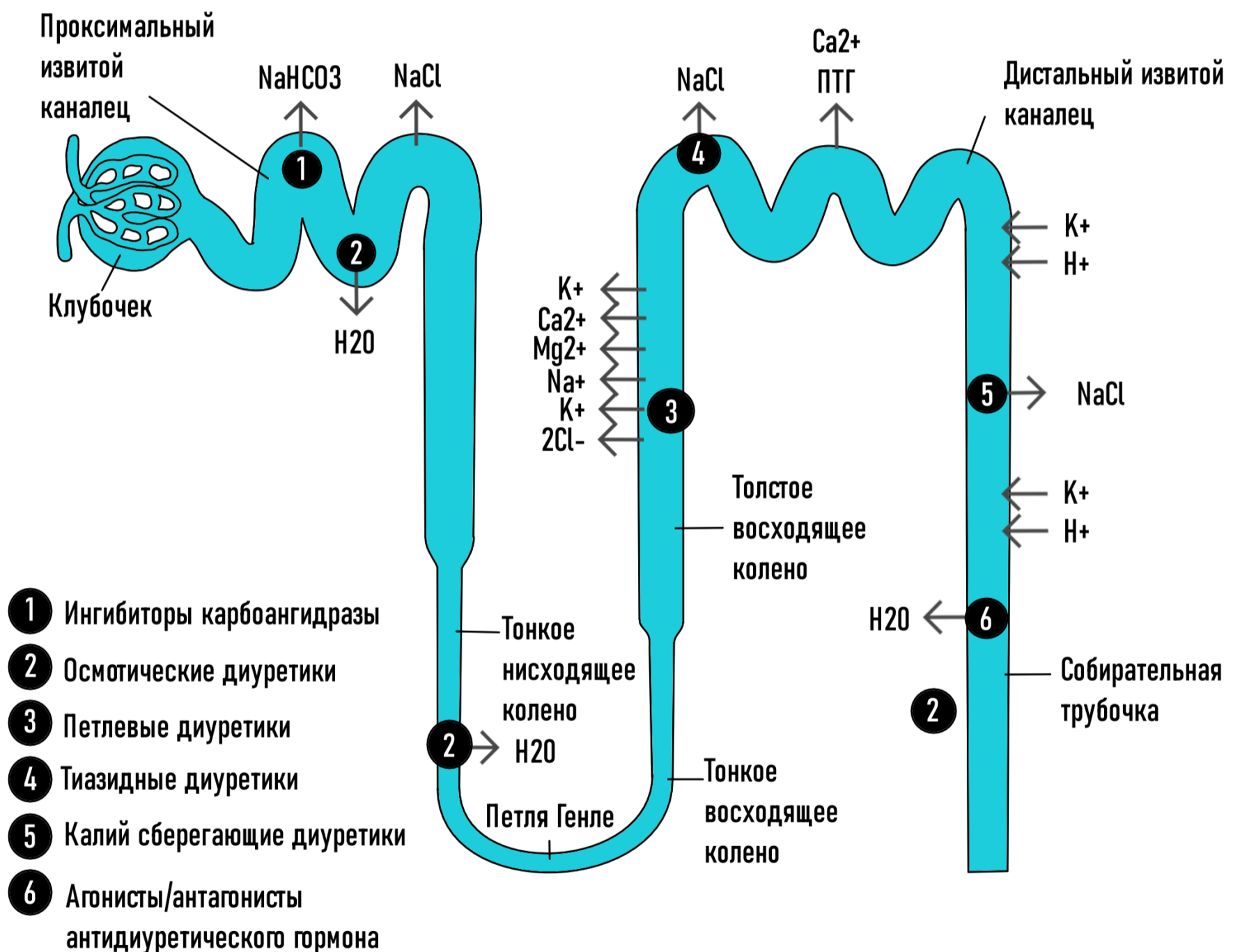


Рисунок 2. Нефрон. Точки приложения основных групп диуретических препаратов.

Проксимальный извитой каналец

В проксимальном извитом канальце, расположенном в корковом слое почки, реабсорбируются почти вся глюкоза, бикарбонат, аминокислоты, другие метаболиты и, приблизительно, 65% отфильтрованного Na^+ (и воды). Учитывая высокую водопроницаемость, около 60% воды реабсорбируется из просвета в кровь для поддержания осмолярного равенства. Хлорид попадает в просвет канальца в обмен на оксалат. Реабсорбируемый Na^+ перекачивается в интерстиций с помощью Na^+ / K^+ -аденозинтрифосфатазы (АТФаза). Карбоновая ангидраза в просветной мембране и цитоплазме клеток проксимальных канальцев модулирует реабсорбцию бикарбоната. Несмотря на самый высокий процент реабсорбируемого отфильтрованного Na^+ , диуретики, действующие в проксимальных извитых канальцах, проявляют слабые мочегонные свойства. Наличие большой площади для реабсорбции Na^+ и воды, (петля Генле) дистальнее проксимального извитого канальца, позволяет реабсорбировать Na^+ и воду, удерживаемую в просвете диуретиками, действующими в проксимальном извитом канальце, и ограничивает эффективный диурез.

Проксимальный каналец - это место, где расположены секреторные системы органических кислот и оснований. Секреторная система органических кислот, расположенная в средней трети проксимального канальца, выделяет различные органические кислоты, такие как мочевая кислота, некоторые антибиотики и диуретики из кровотока в просвет проксимальных канальцев. Секреторная система органических кислот является «насыщаемой», и мочегонные препараты в кровотоке конкурируют за перенос с эндогенными органическими кислотами, такими как мочевая кислота. Секреторная система органических оснований, расположенная в верхнем и среднем сегментах проксимального канальца, отвечает за секрецию креатинина и холина.

Тонкое нисходящее колено

Оставшийся изотонический фильтрат попадает в тонкое нисходящее колено и переходит в мозговое вещество почки. Осмолярность увеличивается вдоль нисходящей части из-за противоточного механизма, который отвечает за реабсорбцию воды. В результате получается трехкратное увеличение концентрации Na^+ и Cl^- . Осмотические диуретики частично действуют в этой области.

Тонкое восходящее колено

Клетки эпителия восходящих канальцев уникальны тем, что непроницаемы для воды. Активная реабсорбция Na^+ , K^+ и Cl^- опосредуется котранспортером $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$. И Mg^{2+} , и Ca^{2+} реабсорбируются через параклеточный путь. Таким образом, восходящая петля разбавляет канальцевую жидкость и повышает осмолярность. Здесь абсорбируется примерно 25-30% отфильтрованного хлорида натрия. Поскольку восходящий каналец является основным местом реабсорбции Na^+ , и ни один из сегментов в дистальном направлении не способен к значительной реабсорбции Na^+ и воды, лекарственные препараты, влияющие на этот участок, такие как петлевые диуретики, обладают наибольшим мочегонным эффектом.

Дистальный извитой каналец

Клетки дистального извитого канальца также непроницаемы для воды. Примерно до 10% отфильтрованного хлорида натрия реабсорбируется через транспортер $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ (мишень тиазидных диуретиков). Реабсорбция кальция, регулируемая паратириоидным гормоном, опосредуется каналом, а затем транспортируется $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ - обменником в интерстициальную жидкость.

Собирательная трубочка

Основные клетки собирательного канальца и протока ответственны за транспорт Na^+ , K^+ , воды и секрецию H^+ . Примерно до 2% отфильтрованного натрия попадает в основные клетки через эпителиальные натриевые каналы, которые ингибируются амилоридом и триамтереном. Na^+ , попав внутрь клетки, переносится в кровь с помощью Na^+ / K^+ -АТФазы. Рецепторы альдостерона в основных клетках влияют на реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ . Альдостерон усиливает синтез эпителиальных натриевых каналов и Na^+ / K^+ -АТФазы, увеличивая реабсорбцию Na^+ и выведение K^+ . Антидиуретический гормон (АДГ; вазопрессин) связывается с рецепторами V_2 , способствуя реабсорбции воды через аквапорины.

При артериальной гипертензии в основном используются всего 3 основных класса диуретических препаратов:

- Тиазидные диуретики
- Петлевые диуретики
- Калийсберегающие диуретики

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Препараты: индапамид, гидрохлортиазид

Тиазидные диуретики были основой терапии первичной гипертензии. Самый популярный препарат этого класса - гидрохлортиазид, традиционно использовавшийся в дозах от 50 до 100 мг / сут. Эти дозы приводили к метаболическими и электролитными осложнениями. С тех пор было доказано, что терапия низкими дозами эффективна и имеет гораздо меньшую частоту побочных эффектов. Хлорталидон и индапамид, оба тиазидоподобных диуретика, обладают большей антигипертензивной эффективностью и, что более важно, снижают сердечно-сосудистые события и смертность по сравнению с гидрохлортиазидом (диуретиком тиазидного типа) [9].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют в дистальных извитых канальцах, уменьшая реабсорбцию Na^+ за счет ингибирования Na^+/Cl^- -котранспортера (рисунок 3). В результате эти препараты увеличивают концентрацию Na^+ и Cl^- в канальцевой жидкости. Снижение функции почек снижает диуретический эффект.

Антигипертензивный эффект тиазидов может сохраняться даже при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/ 1,73 м². Эффективность тиазидов может снижаться при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как индометацин, которые подавляют выработку почечных простагландинов, тем самым уменьшая почечный кровоток.

Основные эффекты тиазидов:

- Увеличивается экскреция Na^+ и Cl^-

- Снижается экскреция кальция

- Снижается периферическое сосудистое сопротивление

У пациентов с первичной артериальной гипертензией и нормальной функцией почек диуретики тиазидного типа и тиазидоподобные диуретики обычно используются в низких дозах (например, от 12,5 до 25 мг / день хлорталидона или гидрохлоротиазида или 1,25 мг / день индапамида) для минимизации метаболических осложнений [10-16].

Более высокие дозы диуретиков, как правило, вызывают большую потерю жидкости, однако отсутствует большой антигипертензивный эффект из-за активации РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), (рисунок 1).

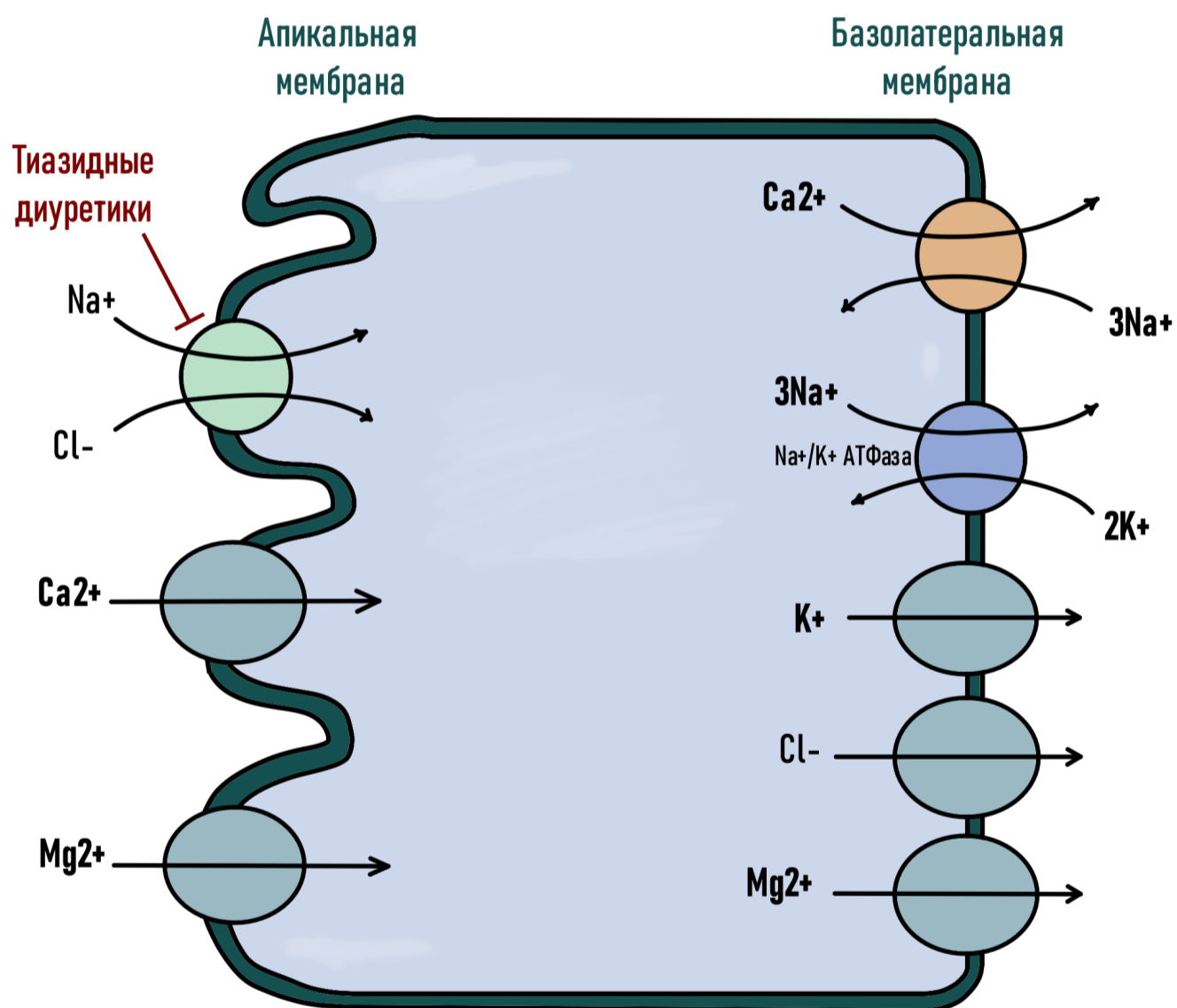


Рисунок 3. Дистальный извитой каналец. Точка приложения тиазидных диуретиков.

Преимущества низких доз хлорталидона были продемонстрированы в исследовании ALLHAT, в котором его сравнивали с амлодипином, лизиноприлом, и доксазозином (группа доксазозина была преждевременно прекращена из-за повышенного риска сердечной недостаточности) [17-19]. После почти пяти лет наблюдения каждый антигипертензивный препарат успешно снижал АД (цель ниже 140/90 мм рт.ст. достигли примерно 75% пациентов). По сравнению с амлодипином и лизиноприлом,

хлорталидон ассоциировался с такой же частотой первичной конечной точки - сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда, но был связан со значительно более низкой частотой сердечной недостаточности [17].

Было доказано, что индапамид снижает сердечно-сосудистые события в двух крупных исследованиях, включая исследование гипертонии у очень пожилых людей (HYVET; в котором он использовался в качестве начальной монотерапии) при диабете и сосудистых заболеваниях (ADVANCE; комбинация фиксированных доз с периндоприлом) [20,21]. Как и хлорталидон, индапамид является более сильным гипотензивным средством, чем гидрохлортиазид.

Тиазиды эффективны при пероральном приеме с биодоступностью от 60% до 70%. Большинству тиазидов требуется от 1 до 3 недель, чтобы вызвать стабильное снижение артериального давления. Индапамид отличается от этого класса, потому что он метаболизируется в печени и выводится как с мочой, так и с желчью. Большинство тиазидов выводится с мочой в неизмененном виде.

Потенциальные побочные эффекты тиазидной терапии:

Дозозависимые метаболические эффекты:

- Гипокалиемия. Наиболее частая проблема, связанная с тиазидными диуретиками. Поскольку тиазиды увеличивают содержание Na^+ в фильтрате, поступающем в дистальные каналы, больше K^+ также обменивается на Na^+ , что приводит к постоянной потере K^+ из организма при длительном применении этих препаратов. Может потребоваться комбинация с калийсберегающим диуретиком. Диеты с низким содержанием натрия притупляют дефицит калия, вызванный тиазидными диуретиками.
- Гипонатриемия. Может развиваться из-за повышения АДГ.
- Гиперурикемия. Тиазиды увеличивают содержание мочевой кислоты в сыворотке за счет уменьшения количества кислоты, выделяемой в результате конкуренции в секреторной системе органических кислот. Нерастворимая мочевая кислота откладывается в суставах и может спровоцировать приступ подагры у предрасположенных пациентов. Поэтому тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с подагрой или высоким уровнем мочевой кислоты.

•Гипергликемия. Следует контролировать уровень глюкозы, чтобы оценить необходимость корректировки терапии диабета, если применяются тиазиды.

•Гипомагниемия

Противопоказания (индапамид):

непереносимость лактозы, галактоземия, синдром нарушения всасывания глюкозы/ галактозы, тяжелая почечная недостаточность (стадия анурии), гипокалиемия, выраженная печеночная (в т.ч. с энцефалопатией) недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT, повышенная чувствительность к препарату и другим производным сульфонида.

С осторожностью назначают при нарушениях функции печени и/или почек, нарушении водно-электролитного баланса, гиперпаратиреозе, больным с увеличенным интервалом QT на ЭКГ или получающим сочетавшую терапию с другими антиаритмическими лекарственными средствами, сахарном диабете в стадии декомпенсации, гиперурикемии (особенно, сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом).

Дозирование:

Индапамид. Суточная доза препарата - 1,5 мг 1 раз/сут (утром)

Гидрохлортиазид. Разовая доза составляет 12.5-100 мг 1 раз/сут

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Препараты: Фуросемид, торасемид (наиболее часто используемые).

Петлевые диуретики ингибируют котранспорт $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ в просветной мембране толстого восходящего колена (рис. 2 и 4). Следовательно, реабсорбция этих ионов снижается. Эти препараты обладают наибольшим мочегонным действием из всех диуретиков, поскольку на восходящее колено приходится реабсорбция от 25% до 30% отфильтрованного NaCl , а расположенные ниже по течению участки не могут компенсировать повышенную нагрузку Na^+ . НПВС подавляют синтез простагландинов в почках и могут снижать диуретическое действие петлевых диуретиков.

Основные эффекты петлевых диуретиков:

- Диурез
- Повышенная экскреция калия, кальция, магния с мочой
- Венодилатация

Петлевые диуретики вводятся перорально или парентерально. Фуросемид имеет непредсказуемую биодоступность от 10% до 90% после перорального приема. Торасемид имеет надежную биодоступность от 80% до 100%, что делает его предпочтительным для пероральной терапии. Продолжительность действия составляет примерно 6 часов для фуросемида и умеренно дольше для торсемида, что позволяет пациентам прогнозировать окно диуреза.

Эффект петлевых диуретиков зависит от дозы и в значительной степени определяется скоростью, с которой диуретик доставляется к месту его действия:

- При очень низких дозах (т.е. дозах ниже стартовой) увеличение диуреза не наблюдается. У пациентов без отеков диурез начинается всего с 10 мг фуросемида (5 мг торасемида). Однако пациентам с отеками для достижения диуреза требуются большие дозы. Постепенно увеличивающийся диурез достигается при более высоких дозах.
- Существует плато, при котором даже более высокие концентрации в плазме вызывают минимальный дальнейший диурез; эта доза называется максимальной

эффективной дозой. У пациентов без отеков максимальный эффект (выше которого диурез прекращается) достигается при внутривенном введении 40 мг фуросемида (приблизительно эквивалентно 15 или 20 мг торсемида). Однако максимальная эффективная доза выше у пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом или нарушением функции почек.

- Дозировка не должна превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу из-за повышенного риска токсичности (особенно ототоксичности, которая может быть необратимой).

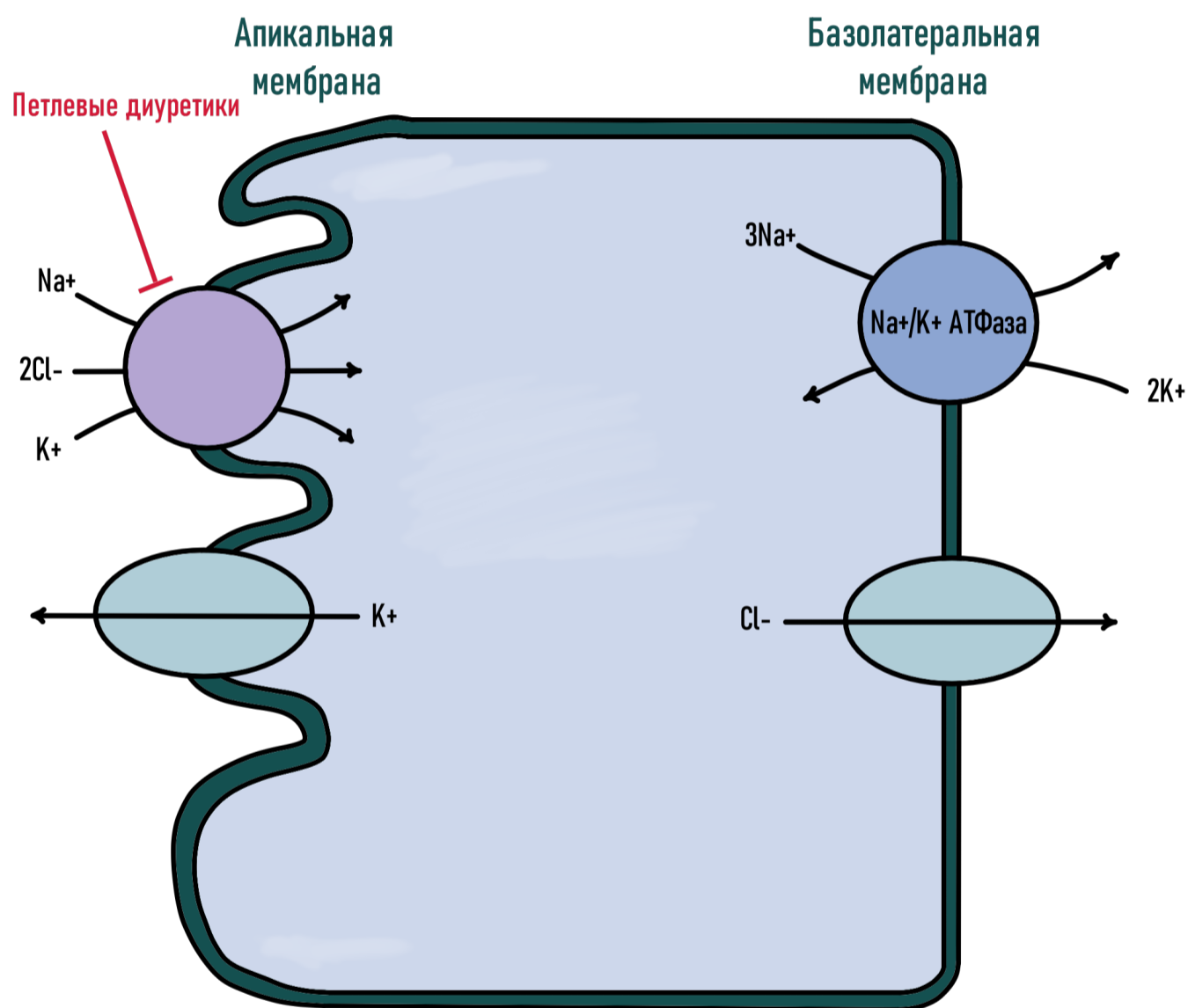


Рисунок 4. Толстое восходящее колено. Точка приложения петлевых диуретиков.

Побочные эффекты

- Острая гиповолемия. Петлевые диуретики могут вызывать резкое и быстрое уменьшение объема крови с возможностью возникновения гипотонии, шока и аритмий.
- Гипокалиемия. Высокая нагрузка Na^+ приводит к усилению обмена канальцевого Na^+ на K^+ , что приводит к гипокалиемии, наиболее частому побочному эффекту

петлевых диуретиков. Потеря K^+ из клеток в обмен на H^+ приводит к гипокалиемическому алкалозу. Использование калийсберегающих диуретиков может предотвратить развитие гипокалиемии.

- Ототоксичность. Обратимая или необратимая потеря слуха может возникнуть при применении петлевых диуретиков, особенно при быстром внутривенном введении, в высоких дозах или при использовании в сочетании с другими ототоксическими препаратами (например, аминогликозидными антибиотиками). При стандартных дозировках и соответствующих скоростях инфузии ототоксичность возникает редко.
- Гиперурикемия. Петлевые диуретики конкурируют с мочевой кислотой за почечную секреторную систему, тем самым блокируя ее секрецию и, в свою очередь, могут вызывать или обострять приступы подагры.

Противопоказания (фуросемид)

острая почечная недостаточность с анурией, тяжелая печеночная недостаточность, "печеночная" кома и прекома, острый гломерулонефрит, резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей), гиперурикемия, декомпенсированный митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, повышение центрального венозного давления (свыше 10 мм рт.ст.), нарушение водно-электролитного обмена (гиповолемия, выраженная гипонатриемия и гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия, гипомагниемия), дигиталисная интоксикация, беременность, период лактации, возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма), непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (из-за наличия в составе препарата лактозы моногидрата), аллергия на пшеницу (не целиакия), повышенная чувствительность к активному веществу и к любому из компонентов препарата.

Дозирование

Фуросемид может использоваться в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными средствами. Обычной поддерживающей дозой является доза 20-40 мг/сут. При добавлении фуросемида к уже назначенным лекарственным средствам, их доза должна быть уменьшена в 2 раза. При артериальной гипертензии в сочетании с хронической почечной недостаточностью может потребоваться применение более высоких доз препарата. Лучше назначать в первой половине дня. Пациентам нравится, когда они высыпаются.

Торасемид. В зависимости от показаний доза составляет 5-20 мг 1 раз/сут.

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Препараты: Спиринолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид

(Амилорид и триамтерен напрямую блокируют натриевые каналы, но не влияют на рецептор альдостерона)

Спиринолактон и эплеренон - синтетические стероиды, которые являются антагонистами рецепторов альдостерона. Они предотвращают реабсорбцию Na^+ и, следовательно, секрецию K^+ и H^+ . Эплеренон более селективен в отношении рецепторов альдостерона и вызывает меньше эндокринных эффектов (гинекомастия), чем спинолактон.

И спинолактон, и эплеренон хорошо всасываются после приема внутрь.

Спиринолактон интенсивно метаболизируется и превращается в несколько активных метаболитов, которые способствуют терапевтическому эффекту. Эплеренон метаболизируется цитохромом P450 3A4.

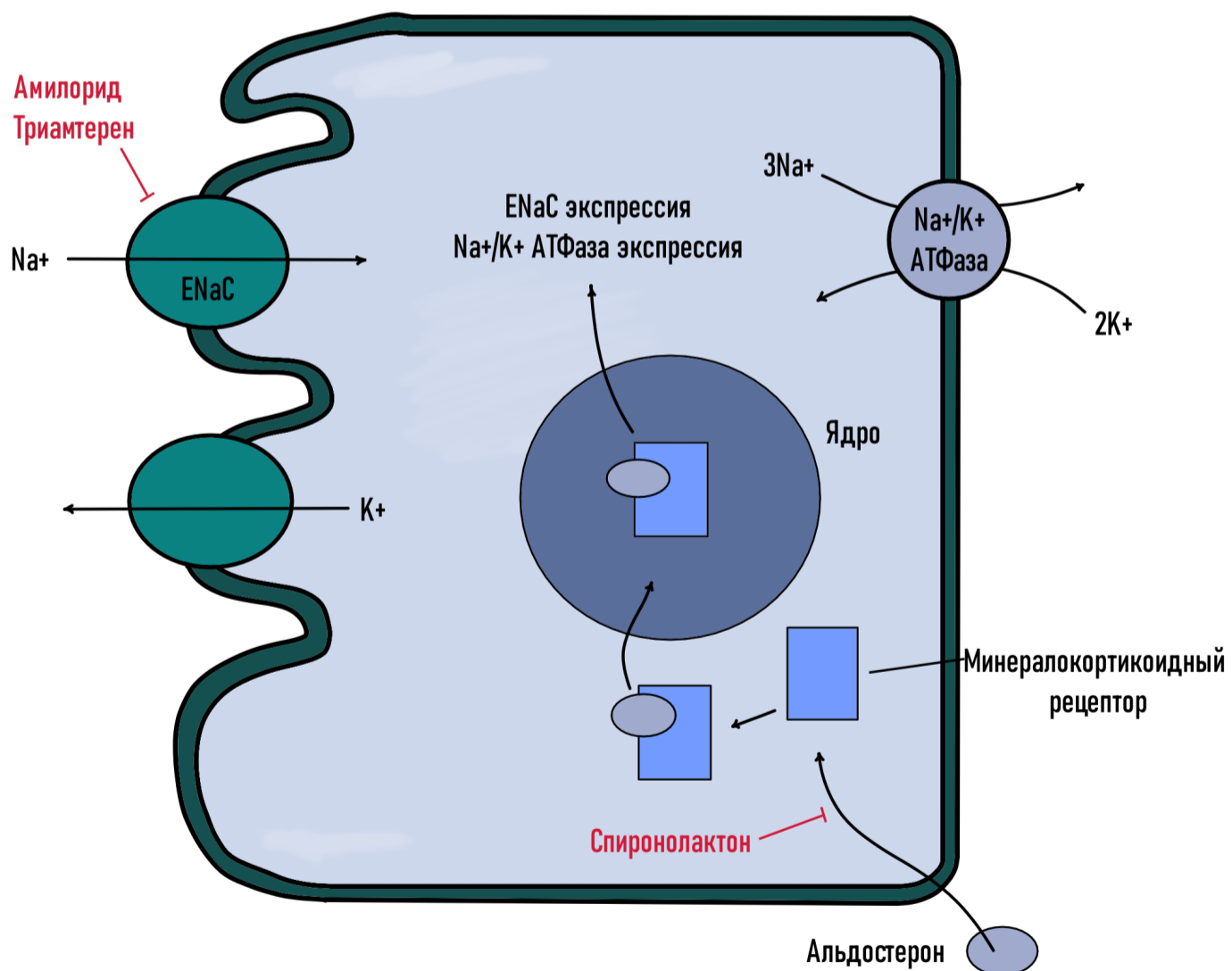


Рисунок 5. Собирательная трубочка. Точка приложения калийсберегающих диуретиков

Калийсберегающие диуретики обладают относительно слабой натрийуретической активностью, что приводит к максимальному выведению только 1-2% отфильтрованного натрия [22]. Таким образом, они в основном используются в сочетании с петлевым или тиазидным диуретиком, иногда для дополнительной экскреции натрия, но чаще для уменьшения степени потери калия [22].

Побочные эффекты

- Гиперкалиемия. Зависит от дозы и усиливается при почечной дисфункции или применении других препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
- Гинекомастия. Спиринолактон, но не эплеренон, может вызывать гинекомастию примерно у 10% пациентов мужского пола и нарушение менструального цикла.

Противопоказания (спинолактон)

Болезнь Аддисона, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, хроническая почечная недостаточность, анурия, печеночная недостаточность, сахарный диабет при подтвержденной или предполагаемой хронической почечной недостаточности, диабетическая нефропатия, I триместр беременности, метаболический ацидоз, нарушение менструального цикла или увеличение молочных желез, повышенная чувствительность к спинолактону.

Дозирование **VIDAL**

Спиринолактон. При отежном синдроме - 100-200 мг/сут (реже - 300 мг/сут) в 2-3 приема (обычно в комбинации с "петлевым" или/и тиазидным диуретиком) ежедневно в течение 14-21 дня. Коррекцию дозы следует проводить с учетом значений концентрации калия в плазме. При необходимости курсы повторяют через каждые 10-14 дней. При выраженном гиперальдостеронизме и сниженном содержании калия в плазме - 300 мг/сут в 2-3 приема.

Эплеренон. Начальная доза - 25 мг 1 раз/сут. Увеличение дозы проводится постепенно под контролем содержания калия в крови. Рекомендуемая поддерживающая доза - 50 мг 1 раз/сут.

Триамтерен. 150-250 мг/сут или по 100 мг 2 раза/сут после еды в первой половине дня. *Максимальная суточная доза составляет 300 мг.*

Амилорид. Для приема внутрь суточная доза - 2.5-20 мг. Максимальная суточная доза - 40 мг.

БЕТА - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Препараты: Атенолол, Бисопролол, Карведилол, Лабеталол, Метопролол, Надолол, Небиволол, Пропранолол

Бета-адреноблокаторы снижают артериальное давление, прежде всего, за счет уменьшения сердечного выброса. Они также могут ингибировать высвобождение ренина из почек, тем самым уменьшая образование ангиотензина II и секрецию альдостерона.

Прототипом бета-адреноблокатора является пропранолол, который действует как на бета 1, так и на бета 2 рецепторы. Селективные блокаторы бета 1 рецепторов, такие как метопролол и бисопролол, входят в число наиболее часто назначаемых бета-адреноблокаторов. Небиволол является селективным блокатором бета 1 рецепторов, который также увеличивает выработку оксида азота, что приводит к расширению сосудов. Селективные бета-адреноблокаторы можно с осторожностью назначать пациентам с гипертонией, которые страдают бронхиальной астмой.

! Неселективные бета-адреноблокаторы противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой.

Бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности следует назначать после острого инфаркта миокарда и стабильным пациентам с сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка (начиная с очень низких доз, чтобы минимизировать риск и степень ухудшения функции миокарда). Использование бета-адреноблокаторов в этих состояниях является

дополнением к рекомендациям по применению ингибиторов АПФ при этих заболеваниях.

Бета-адреноблокаторы также назначают для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий, для контроля стенокардии и для контроля симптомов при ряде других заболеваний.

При отсутствии таких показаний не рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы в качестве терапии первой линии при лечении артериальной гипертензии, особенно у пациентов старше 60 лет [23-27]. По сравнению с другими гипотензивными препаратами при первичном лечении артериальной гипертензии, бета-адреноблокаторы могут быть связаны с меньшей защитой от риска инсульта и общей смертности [28-32]. Эти эффекты в первую очередь наблюдаются у пациентов старше 60 лет [33-36]. Бета-адреноблокаторы также связаны с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития сахарного диабета [37], за исключением сосудорасширяющих бета-блокаторов, таких как карведилол и небиволол [38,39].

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Препараты: Каптоприл, Эналаприл, Фозиноприл, Лизиноприл, Хинаприл, Периндоприл, Рамиприл.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются терапией первой линии для всех пациентов с сердечной недостаточностью или бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ, пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, а также у пациентов с хронической болезнью почек.

Ингибиторы АПФ снижают артериальное давление за счет снижения периферического сосудистого сопротивления без рефлекторного увеличения сердечного выброса, частоты сердечных сокращений или сократимости. Эти препараты блокируют фермент АПФ, который расщепляет ангиотензин I, образуя мощный сосудосуживающий ангиотензин II. АПФ также отвечает за распад брадикинина, пептида, который увеличивает выработку оксида азота и простациклина кровеносными сосудами. И оксид азота, и простациклин являются сильнодействующими вазодилататорами. Расширение артериол и вен происходит в

результате снижения вазоконстрикции (из-за снижения уровня ангиотензина II) и усиления вазодилатации (из-за увеличения брадикинина). Снижая уровни циркулирующего ангиотензина II, ингибиторы АПФ также уменьшают секрецию альдостерона, что приводит к уменьшению задержки натрия и воды. Ингибиторы АПФ снижают как преднагрузку, так и постнагрузку, тем самым уменьшая нагрузку на сердце.

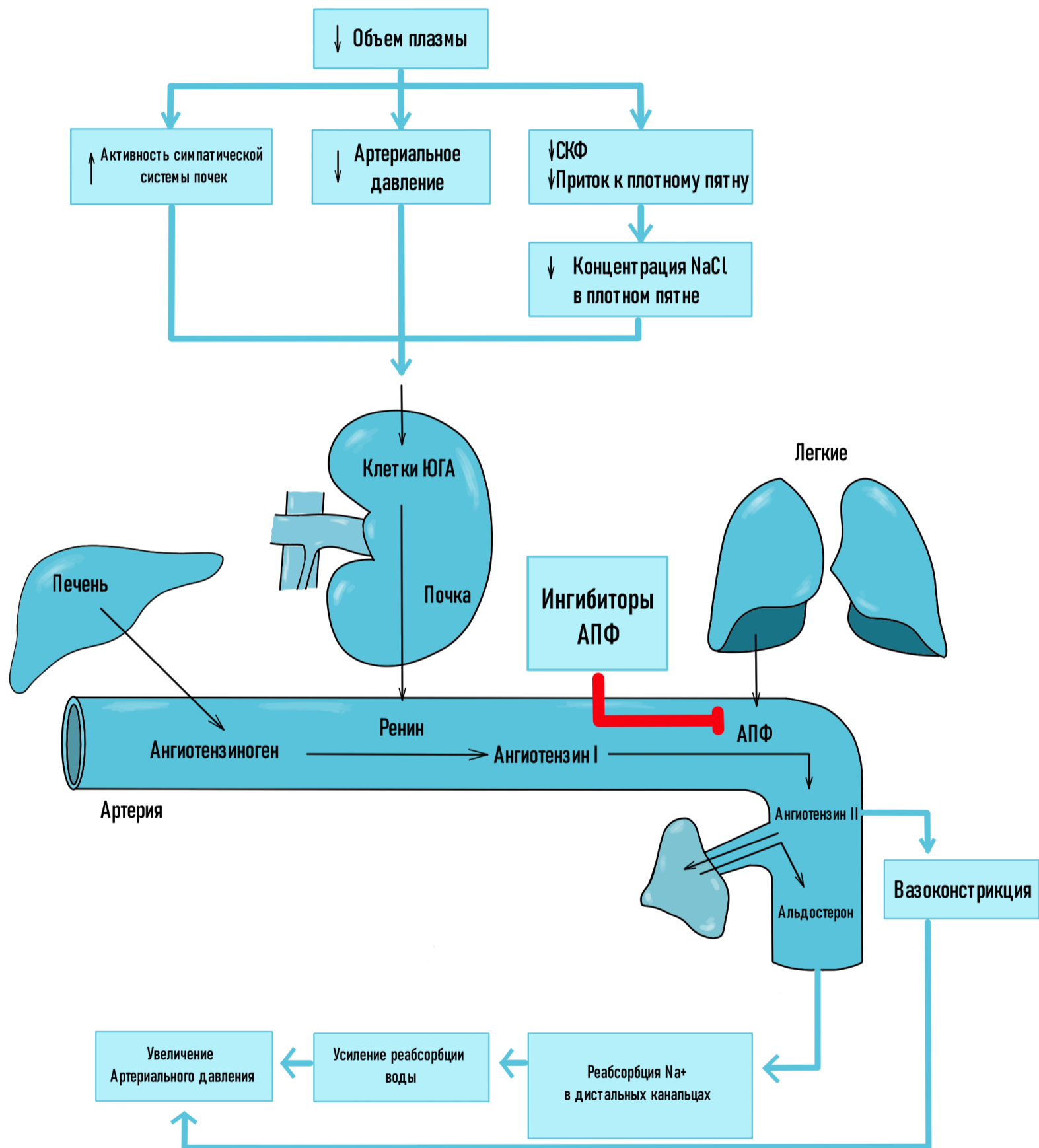


Рисунок 6. Точка приложения ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшают альбуминурию и, таким образом, имеют убедительные показания для применения у пациентов с диабетической нефропатией. Благоприятное воздействие на функцию почек вызвано снижением внутриклубочкового давления из-за эфферентной (выносящая артериола) вазодилатации. Ингибиторы АПФ являются стандартом при лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Длительное лечение ингибиторами АПФ обеспечивает стойкое снижение артериального давления, регресс гипертрофии левого желудочка и предотвращение ремоделирования желудочков после инфаркта миокарда.

Сухой кашель, который встречается у 10% пациентов, связан с повышенным уровнем брадикинина и чаще встречается у женщин. Кашель проходит в течение нескольких дней после прекращения приема. Ангионевротический отек - редкая, но потенциально опасная для жизни побочная реакция, которая также может быть связана с повышенным уровнем брадикинина.

При приеме иАПФ необходимо контролировать уровень калия . Следует с осторожностью применять калий и/или калийсберегающие диуретики вместе с иАПФ из-за риска гиперкалиемии. Также следует контролировать уровень креатинина в сыворотке крови, особенно у пациентов с основным заболеванием почек.

Все иАПФ, кроме каптоприла и лизиноприла, превращаются в печени в активные метаболиты, поэтому эти препараты могут быть предпочтительнее у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Фозиноприл - единственный ингибитор АПФ, который не выводится преимущественно почками. Следовательно, не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Противопоказания (лизиноприл) VIDAL

ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. и от применения ингибиторов АПФ; наследственный отек Квинке; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, беременность.

С осторожностью: выраженные нарушения функции почек, двухсторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, азотемия, гиперкалиемия, стеноз устья аорты, гипертрофическая обструктивная

кардиомиопатия, первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); угнетение костно-мозгового кроветворения; диета с ограничением натрия; гиповолемические состояния (в т.ч. в результате диареи, рвоты); пожилой возраст.

Дозирование **VIDAL**

Каптоприл. При артериальной гипертензии препарат назначают в начальной дозе 25 мг 2 раза/сут. При необходимости дозу постепенно (с интервалом 2-4 недели) увеличивают до достижения оптимального эффекта. При мягкой или умеренной артериальной гипертензии обычная поддерживающая доза составляет 25 мг 2 раза/сут; максимальная доза - 50 мг 2 раза/сут. При тяжелой артериальной гипертензии максимальная доза - 50 мг 3 раза/сут. Максимальная суточная доза - 150 мг.

Важно! Каптоприл не рекомендуется назначать в качестве основной терапии артериальной гипертензии.

Эналаприл. При приеме внутрь начальная доза - 2.5-5 мг 1 раз/сут. Средняя доза - 10-20 мг/сут в 2 приема. Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 80 мг.

Фозиноприл. Внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от динамики АД и переносимости терапии. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз/сут.

Лизиноприл. При артериальной гипертензии больным, не получающим другие гипотензивные средства, назначают по 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2-3 дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20-40 мг/сут (увеличение дозы свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Обычная суточная поддерживающая доза - 20 мг. Максимальная суточная доза - 40 мг.

Хинаприл. При монотерапии рекомендуемая начальная доза препарата Хинаприл у пациентов, не получающих диуретики, составляет 10 мг 1 раз/сут. В зависимости от клинического эффекта дозу можно повышать (увеличивая вдвое) до поддерживающей дозы 20 или 40 мг/сут, которую обычно назначают в 1 или 2 приема. Как правило,

менять дозу следует с интервалами в 4 недели. У большинства пациентов применение препарата Хинаприл 1 раз/сут позволяет добиться стойкого терапевтического ответа. Максимальная суточная доза составляет - 80 мг/сут. При одновременном применении с диуретиками рекомендуемая начальная доза препарата Хинаприл у пациентов, продолжающих прием диуретиков, составляет 5 мг 1 раз/сут; в последующем ее повышают (как указано выше) до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект.

Периндоприл. Начальная доза - 1-2 мг/сут в 1 прием. Поддерживающие дозы - 2-4 мг/сут при застойной сердечной недостаточности, 4 мг (реже - 8 мг) - при артериальной гипертензии в 1 прием. При нарушениях функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от значений КК.

Рамиприл. Начальная доза - 1.25-2.5 мг 1-2 раза/сут. При необходимости возможно постепенное повышение дозы. Поддерживающая доза устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний к применению и эффективности лечения.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Препараты: Азилсартан, Кандесартан, Ирбесартан, Лозартан, Олмесартан, Телмисартан, Валсартан

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) нарушают связывание ангиотензина II с рецептором AT1 на клеточной мембране, тем самым подавляя действие ангиотензина II [41]. Блокада ангиотензина II приводит к повышению уровней ренина, ангиотензина I и ангиотензина II в плазме крови. Однако это накопление предшественников не преодолевает блокаду рецепторов, о чем свидетельствует стойкое падение как артериального давления, так и уровня альдостерона в плазме [42].

БРА обладают эффектом, аналогичным эффекту монотерапии другими гипотензивными препаратами [43]. Однако несколько исследований показали, что лозартан, принимаемый один раз в день, не контролирует артериальное давление в той же степени, что и другие БРА (ирбесартан, телмисартан, кандесартан и валсартан) [44–47]. С другой стороны, лозартан вызывает небольшое снижение мочевой кислоты в плазме, чего не происходит с другими БРА, эффект, который обусловлен усилением экскреции мочевой кислоты [48].

Антигипертензивная эффективность БРА примерно равна эффективности ингибиторов АПФ. Метаанализ 61 исследования, в котором напрямую сравнивали блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ, не показал различий в антигипертензивных эффектах этих препаратов [49].

Кроме того, эффекты БРА и ингибиторов АПФ на сердечно-сосудистые события схожи. В исследовании конечных точек телмисартана в отдельности и в комбинации с рамиприлом (ONTARGET) сравнивали телмисартан (80 мг / день), рамиприл (10 мг / день) и комбинированную терапию (80 + 10 мг / день) у 25620 пациентов с сосудистыми заболеваниями или диабетом [50]. Первичной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности. Достигнутое среднее артериальное давление было ниже у пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с рамиприлом (0,9 / 0,6 мм рт. ст.) И у пациентов, получавших оба препарата, по сравнению с рамиприлом (2,4 / 1,4 мм рт. ст.). Сердечно-сосудистые конечные точки были схожими во всех трех группах, в то время как кашель чаще встречался при приеме рамиприла, а гиперкалиемия и острое повреждение почек чаще наблюдались при комбинированной терапии. Таким образом, комбинированная терапия не рекомендуется для лечения гипертензии.

Специфические показания и эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II аналогичны показаниям для ингибиторов АПФ.

Существует, по крайней мере одна ситуация, в которой БРА имеют конкретную пользу, и в которой подобное исследование не проводилось с ингибиторами АПФ: тяжелая артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка на ЭКГ в исследовании LIFE [40]. У таких пациентов можно использовать БРА вместо ингибитора АПФ, хотя весьма вероятно, что ингибитор АПФ столь же эффективен.

БРА особенно показан пациентам, которые не переносят ингибиторы АПФ (в первую очередь из-за кашля).

БРА имеют побочный эффект и профиль лекарственного взаимодействия, аналогичный профилю ингибиторов АПФ. Однако у БРА реже возникают кашель и ангионевротический отек. Как и ингибиторы АПФ, БРА противопоказаны при беременности.

Дозирование VIDAL

Азилсартан. Рекомендованная начальная доза - 40 мг 1 раз/сут. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной - 80 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 80 мг. С осторожностью следует применять при тяжелой хронической сердечной недостаточности (IV ФК по классификации NYHA); почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин); двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе артерии единственной функционирующей почки;

Кандесартан. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Кандесартан составляет 8 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 16 мг один раз в сутки. Пациентам которым не удалось достаточно снизить АД после 4 недель приема препарата Кандесартан в дозе 16 мг в сутки рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. Противопоказано применение у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1.73 м² площади поверхности тела). С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; с первичным гиперальдостеронизмом; состояниях после пересадки почки в анамнезе; гемодиализе. Противопоказан при тяжелых нарушениях функции печени и/или холестазае.

Ирбесартан. Начальная и поддерживающая доза составляет 150 мг 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи. Применение препарата в такой дозе обеспечивает более оптимальный 24-часовой контроль АД, чем в дозе 75 мг/сут. Однако в некоторых случаях, особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе, или у пациентов в возрасте старше 75 лет, начальная доза должна составлять 75 мг.

Лозартан. Средняя доза для приема внутрь - 50 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть уменьшена до 25 мг/сут или увеличена до 100 мг/сут, в последнем случае возможно применение 2 раза/сут. У пациентов с указаниями в анамнезе на заболевания печени лозартан следует применять в низких дозах. При циррозе печени концентрация лозартана в плазме крови значительно увеличивается. При нарушениях функции почек может потребоваться уменьшение дозы лозартана.

Олмесартан. Начальная доза - 10 мг/сут. При недостаточной эффективности дозу повышают до оптимальной - 20 мг/сут. При необходимости доза может быть повышена до максимальной - 40 мг/сут. Для пациентов с нарушением функции почек

легкой или умеренной степени (КК 20-60 мл/мин) максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Телмисартан. Для взрослых суточная доза составляет 20-40 мг (1 раз/сут). У некоторых пациентов гипотензивный эффект может быть достигнут при дозе 20 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 80 мг/сут. Пациентам с нарушением функции почек, а также пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется. Для пациентов с нарушениями функции печени суточная доза составляет 40 мг

Валсартан. Принимают внутрь в дозе 80 мг 1 раз/сут или по 40 мг 2 раза/сут, ежедневно. При отсутствии адекватного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена. Максимальная суточная доза составляет 320 мг в 2 приема. У пациентов с реноваскулярной гипертензией, развившейся вторично вследствие стеноза почечной артерии, в период лечения следует регулярно контролировать уровень мочевины и креатинина в сыворотке. Данные о безопасности применения у пациентов с КК менее 10 мл/мин отсутствуют.

Более подробную информацию о дозировании и противопоказаниях вы можете изучить в инструкции к препарату.

ИНГИБИТОРЫ РЕНИНА

Алискирен напрямую ингибирует ренин и, таким образом, действует раньше в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, чем ингибиторы АПФ или БРА (рис. 6). Алискирен не следует комбинировать с ингибиторами АПФ или БРА при лечении артериальной гипертензии. Алискирен может вызвать диарею, особенно в высоких дозах. Он также вызывает кашель и ангионевротический отек, но реже, чем ингибиторы АПФ. Как и ингибиторы АПФ и БРА, алискирен противопоказан при беременности. Метаболизируется СYP3A4 и подвержен множеству лекарственных взаимодействий.

В ряде исследований оценивали эффект снижения артериального давления алискирена в сочетании с другими гипотензивными препаратами [51-54]. Комбинация максимальных доз алискирена и валсартана снижала артериальное давление больше, чем максимальные дозы каждого препарата по отдельности, но не больше, чем можно было бы ожидать при двойной терапии с использованием препаратов из разных классов [55].

В исследовании Air Versus Oxygen in Myocardial Infarction (AVOID) алискирен плюс лозартан ассоциировался со значительным снижением протеинурии на 20 процентов по сравнению с одним лозартаном у пациентов с диабетом 2 типа и нефропатией. Однако это влияние на протеинурию не привело к клинической пользе. В исследовании Алискирена при диабете 2 типа с использованием кардиоренальных конечных точек (ALTITUDE) 8600 пациентов с диабетом 2 типа и заболеванием почек, которые уже принимали либо иАПФ, либо БРА, были случайным образом распределены для дополнительной терапии с алискиреном или плацебо. Исследование ALTITUDE было преждевременно прекращено из-за бесполезности (отсутствие положительного эффекта на основные сердечно-сосудистые и почечные конечные точки) и из-за того, что терапия алискиреном вызвала незначительно более высокую частоту нежелательных событий (например, нефатальный инсульт, гипотензию).

Повышенный риск гиперкалиемии при сочетании алискирена с ингибиторами АПФ или БРА был описан в исследовании ALTITUDE. Таким образом, алискирен не следует сочетать с ингибиторами АПФ или БРА [56]; его можно использовать в качестве препарата третьей линии, если пациенты не переносят ингибиторы АПФ или БРА.

Дозирование **VIDAL**

Рекомендуемая начальная доза составляет 150 мг 1 раз/сут. При недостаточном контроле АД через 2 недели доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз/сут.

Эффективность и безопасность применения алискирена не установлены у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Эффективность и безопасность применения алискирена не установлены: у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (сывороточный креатинин > 150 мкмоль/л для женщин и > 177 мкмоль/л для мужчин и/или скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), с нефротическим синдромом, реноваскулярной гипертензией и при проведении регулярной процедуры гемодиализа.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (БКК)

Препараты: Амлодипин, Фелодипин, Нифедипин

Внутриклеточная концентрация кальция играет важную роль в поддержании тонуса гладких мышц и сокращении миокарда. Антагонисты кальциевых каналов блокируют поступательное движение кальция за счет связывания с кальциевыми каналами L-типа в сердце и в гладких мышцах коронарных и периферических артериол сосудов. Это вызывает расслабление гладких мышц сосудов, в основном расширяя артериолы. Блокаторы кальциевых каналов не расширяют вены.

Блокаторы кальциевых каналов являются препаратами первой линии. Они также рекомендуются для пациентов с диабетом или стабильной ишемической болезнью сердца. Следует избегать высоких доз блокаторов кальциевых каналов короткого действия из-за повышенного риска инфаркта миокарда в связи с чрезмерной вазодилатацией и выраженной рефлексорной стимуляцией сердца.

Стоит отметить, что для лечения артериальной гипертензии используется дигидропиридиновая (амлодипин, фелодипин, нифедипин) группа БКК. Все дигидропиридины имеют гораздо большее сродство к сосудистым кальциевым каналам, чем к кальциевым каналам в сердце. Поэтому они особенно эффективны при лечении гипертензии. Дигидропиридины имеют преимущество в том, что они мало взаимодействуют с другими сердечно-сосудистыми препаратами, такими как дигоксин или варфарин, которые часто используются одновременно с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов.

Противопоказания (амлодипин) **VIDAL**

выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); коллапс; кардиогенный шок; нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); выраженный аортальный стеноз; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы; беременность; период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к амлодипину, другим компонентам препарата или другим производным дигидропиридина.

С осторожностью следует назначать препарат при нарушении функции печени, СССУ (выраженная брадикардия, тахикардия), хронической сердечной недостаточности неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, аортальном стенозе, митральном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, остром инфаркте миокарда (и в течение 1 мес после), пациентам пожилого возраста.

Дозирование **VIDAL**

Амлодипин. Начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут. При необходимости суточная доза может быть увеличена до максимальной - 10 мг (1 раз/сут). **Пациентам с нарушением функции печени** в качестве антигипертензивного средства Амлодипин назначают с осторожностью, в начальной дозе 2.5 мг (1/2 таб. по 5 мг).

Фелодипин. Максимальная суточная доза составляет 10 мг. С осторожностью следует применять у пациентов при тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) и у пациентов с нарушениями функции печени.

АЛЬФА - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Препараты: Доксазозин, Празозин

Вышеупомянутое испытание ALLHAT включало группу доксазозина, которая была преждевременно прекращена из-за значительного увеличения риска сердечной недостаточности по сравнению с хлорталидоном и более высокая частота сердечно-сосудистых событий [57]. Таким образом, альфа-адреноблокаторы не рекомендуются для начальной монотерапии, за возможным исключением пожилых мужчин с симптомами простатизма.

КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

Начало терапии артериальной гипертензии стоит на двух китах, а именно значение офисного АД и имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания (ХСН, ИБС, ХБП или фибрилляция предсердий).

Поэтому сейчас мы разберем последовательность назначения отдельных групп препаратов в соответствии с имеющимися сопутствующими заболеваниями.

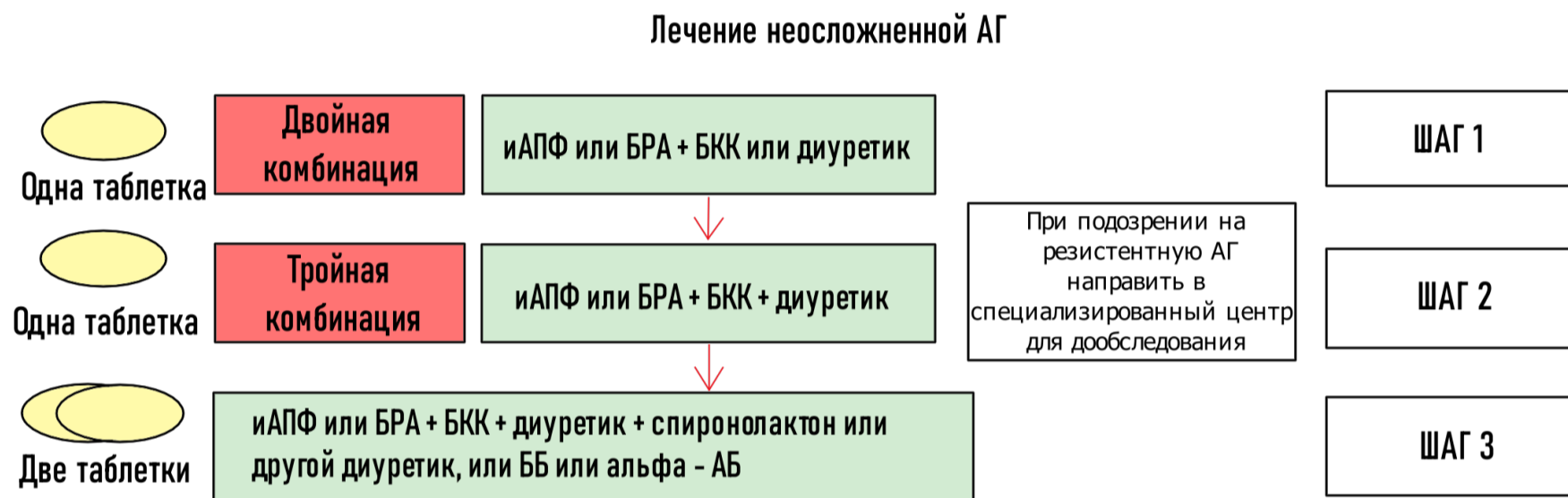


Рисунок 7. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Лечение неосложненной АГ. Этот алгоритм подходит для большинства пациентов с ПООГ, цереброваскулярной болезнью, диабетом или заболеваниями периферических артерий.

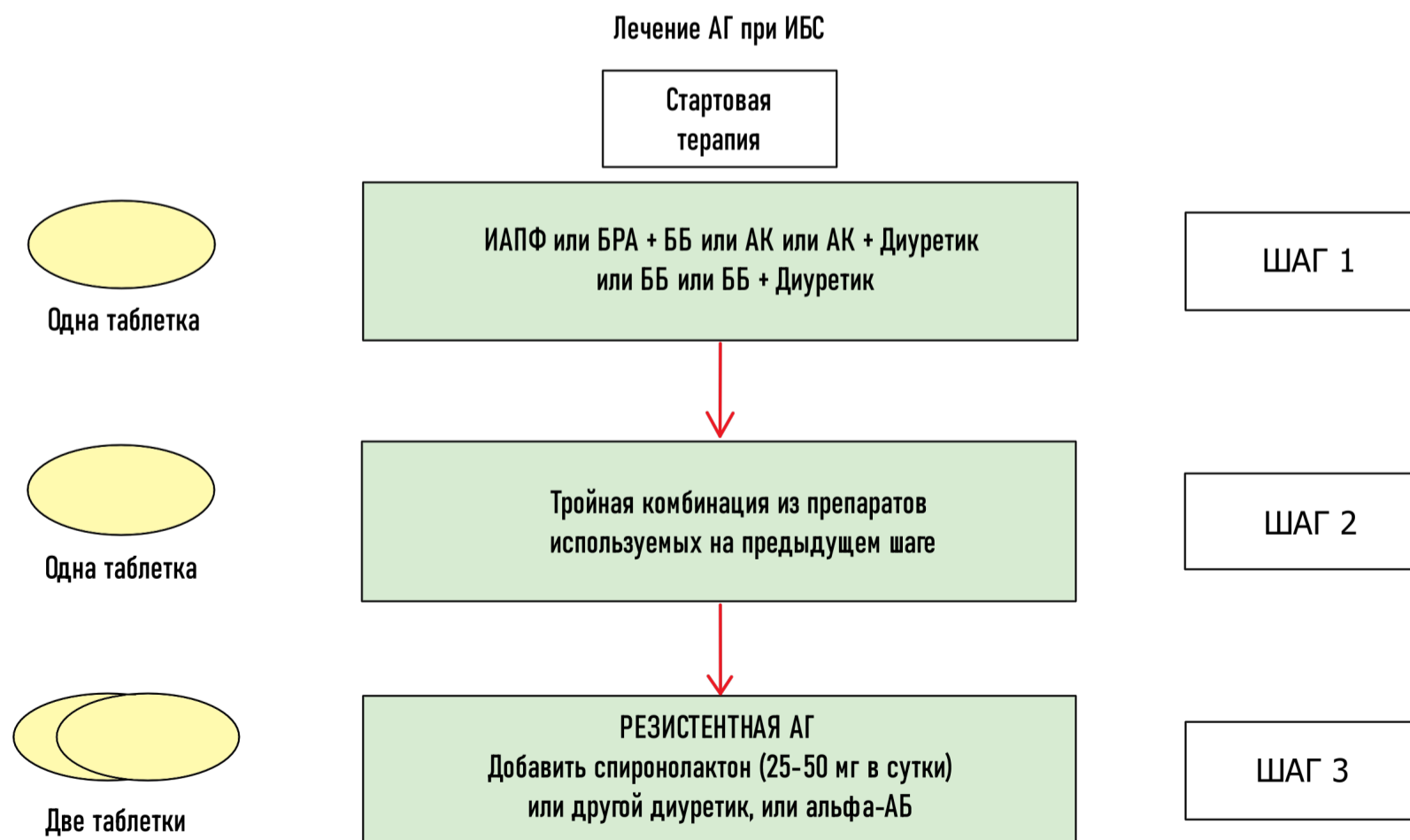


Рисунок 8. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ИБС. АК - антагонисты кальциевых каналов

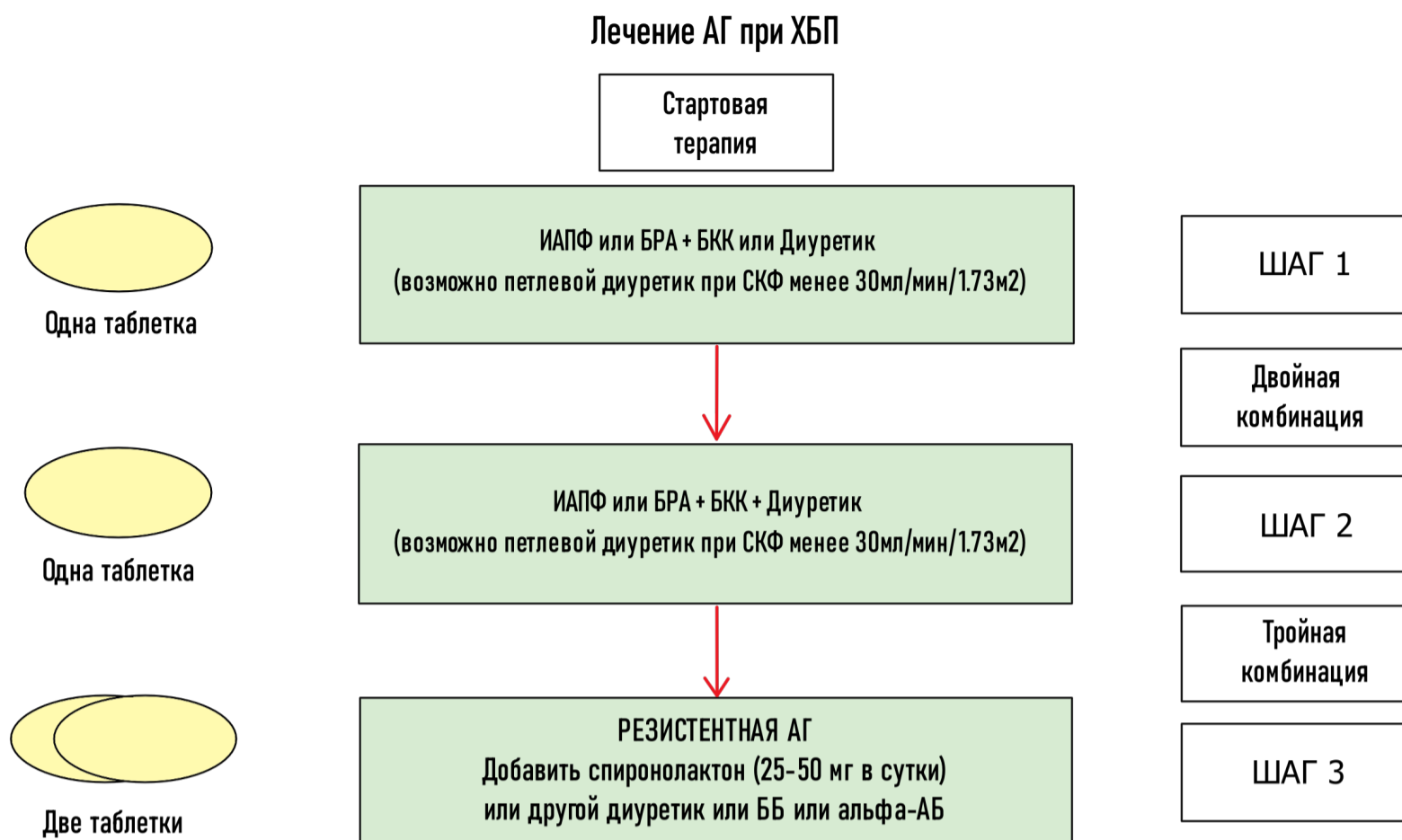


Рисунок 8. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. У больных с ХБП^а, получающих антигипертензивную терапию, особенно при назначении иАПФ или БРА, можно ожидать снижения СКФ и повышения уровня креатинина, однако повышение уровня креатинина на >30% требует немедленного обследования пациента для исключения реноваскулярного поражения.

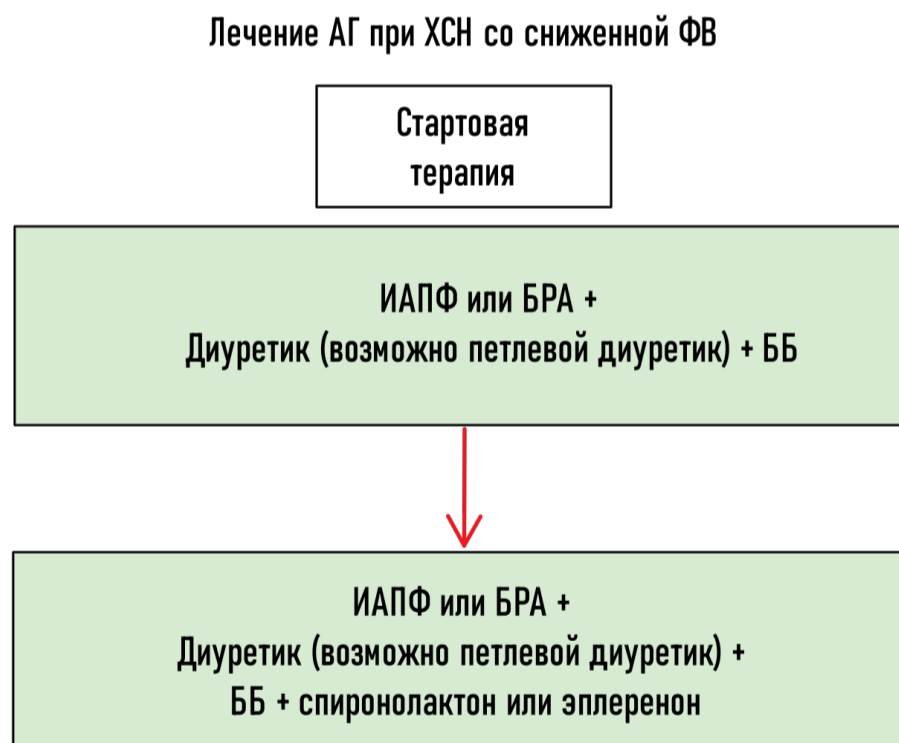
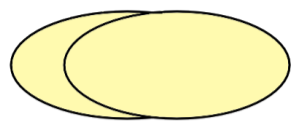


Рисунок 9. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и СН-нФВ

Лечение АГ при ФП

Стартовая терапия



Две таблетки

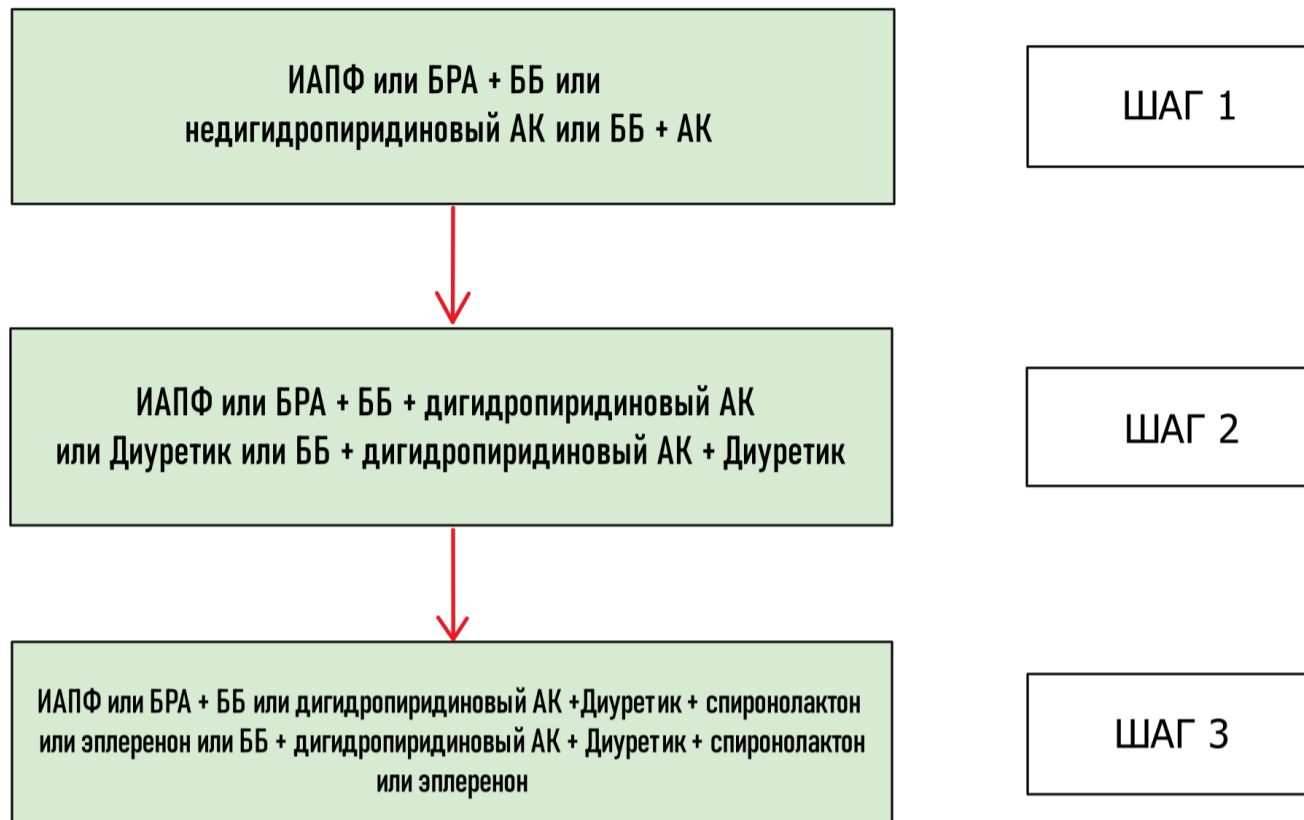


Рисунок 10. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ФП. Добавить антикоагулянт согласно рекомендациям шкалы CHA₂DS₂-Vasc

БИБЛИОГРАФИЯ



doi:

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanus F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968.
3. Shimbo D, Artinian NT, Basile JN, Krakoff LR, Margolis KL, Rakotz MK, Wozniak G; American Heart Association and the American Medical Association. Self-Measured Blood Pressure Monitoring at Home: A Joint Policy Statement From the American Heart Association and American Medical Association. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):e42-e63. doi: 10.1161/CIR.0000000000000803. Epub 2020 Jun 22. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):e64. PMID: 32567342.
4. Viera AJ, Yano Y, Lin FC, Simel DL, Yun J, Dave G, Von Holle A, Viera LA, Shimbo D, Hardy ST, Donahue KE, Hinderliter A, Voisin CE, Jonas DE. Does This Adult Patient Have Hypertension?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2021 Jul 27;326(4):339-347. doi: 10.1001/jama.2021.4533. PMID: 34313682.
5. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):401-11. doi: 10.1001/jama.2009.1060. PMID: 19622819; PMCID: PMC2803081.
6. Sonne-Holm S, Sørensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ*. 1989 Sep 23;299(6702):767-70. doi: 10.1136/bmj.299.6702.767. PMID: 2508915; PMCID: PMC1837623.
7. Shimbo D, Artinian NT, Basile JN, Krakoff LR, Margolis KL, Rakotz MK, Wozniak G; American Heart Association and the American Medical Association. Self-Measured Blood Pressure Monitoring at Home: A Joint Policy Statement From the American Heart Association and American Medical Association. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):e42-e63. doi: 10.1161/CIR.0000000000000803. Epub 2020 Jun 22. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):e64. PMID: 32567342.
8. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003 May 10;361(9369):1629-41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13302-8. PMID: 12747893.
9. Kaplan NM. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: a tale of tortoises and a hare. *Hypertension*. 2011 Dec;58(6):994-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183525. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025371.
10. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ*. 1990 Apr 14;300(6730):975-8. doi: 10.1136/bmj.300.6730.975. PMID: 2344503; PMCID: PMC1662719.
11. Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH, et al. Treatment of hypertension in the elderly: I. Blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension*. 1990 Apr;15(4):348-60. doi: 10.1161/01.hyp.15.4.348. PMID: 2318517.
12. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2534-44. doi: 10.1001/jama.289.19.2534. PMID: 12759325.
13. Harper R, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Johnston GD, Bell PM. Effects of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ*. 1994 Jul 23;309(6949):226-30. doi: 10.1136/bmj.309.6949.226. PMID: 7818648; PMCID: PMC2540765.
14. Freis ED, Thomas JR, Fisher SG, Hamburger R, Borreson RE, Mezey KC, Mukherji B, Neal WW, Perry HM, Taguchi JT. Effects of reduction in drugs or dosage after long-term control of systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1989 Mar 15;63(11):702-8. doi: 10.1016/0002-9149(89)90255-5. PMID: 2646896.
15. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, Cohen J, Davis BR, Frost P, Smith W, Gonzalez N, Guthrie GP, Oberman A, Rutan G, Probstfield JL, Stamler J. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med*. 1998 Apr 13;158(7):741-51. doi: 10.1001/archinte.158.7.741. PMID: 9554680.
16. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 29;(5):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2. PMID: 24869750.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):178. Erratum in: *JAMA*. 2004 May 12;291(18):2196. PMID: 12479763.
18. Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Pressel SL, Cutler JA, Davis BR, Einhorn PT, Rahman M, Whelton PK, Ford CE, Haywood LJ, Margolis KL, Oparil S, Black HR, Alderman MH; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2009 May 11;169(9):832-42. doi: 10.1001/archinternmed.2009.60. PMID: 19433694; PMCID: PMC2803011.
19. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):1967-75. Erratum in: *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2976. PMID: 10789664.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378519.
21. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8. PMID: 17765963.
22. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int*. 1991 Feb;39(2):336-52. doi: 10.1038/ki.1991.43. PMID: 2002648.
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e140-e144. PMID: 29133356.
24. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CV, Cohen DL, Cadet JC, Jean-Charles RR, Taler S, Kountz D, Townsend R, Chalmers J, Ramirez AJ, Bakris GL, Wang J, Schutte AE, Bisognano JD, Touyz RM, Sica D, Harrap SB. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014 Jan;32(1):3-15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065. PMID: 24270181.
25. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2706-15; discussion 2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695007. PMID: 18490538.
26. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2691-704; discussion 2705. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709931. PMID: 18490537; PMCID: PMC2897820.
27. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 20;1:CD002003. PMID: 23152211.
28. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002003. doi: 10.1002/14651858.CD002003.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 20;1:CD002003. PMID: 23152211.
29. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020 Sep;38(9):1669-1681. doi: 10.1097/HJH.0000000000002523. PMID: 32649628.
30. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1545-53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67573-3. PMID: 16257341.
31. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, Poulter N, Sever P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1127-1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8. Epub 2018 Aug 26. Erratum in: *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1402. PMID: 30158072.
32. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17355-8. Erratum in: *Lancet*. 2005 Feb 19;365(9460):656. PMID: 15530629.

33. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, Poulter N, Sever P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018 Sep 29;392(10153):1127-1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8. Epub 2018 Aug 26. Erratum in: *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1402. PMID: 30158072.
34. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992 Feb 15;304(6824):405-12. doi: 10.1136/bmj.304.6824.405. PMID: 1445513; PMCID: PMC1995577.
35. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006 Jun 6;174(12):1737-42. doi: 10.1503/cmaj.060110. Erratum in: *CMAJ*. 2007 Mar 27;176(7):976. PMID: 16754904; PMCID: PMC1471831.
36. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998 Jun 17;279(23):1903-7. doi: 10.1001/jama.279.23.1903. PMID: 9634263.
37. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2706-15; discussion 2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695007. PMID: 18490538.
38. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2227-36. doi: 10.1001/jama.292.18.2227. PMID: 15536109.
39. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM*. 2006 Jul;99(7):431-6. doi: 10.1093/qjmed/hcl059. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16766516.
40. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3. PMID: 11937178.
41. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(99)10365-9. PMID: 10696996.
42. Grossman E, Peleg E, Carroll J, Shamiss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 Dec;7(12):1041-4. doi: 10.1093/ajh/7.12.1041. PMID: 7702796.
43. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):16-29. doi: 10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00189. Epub 2007 Nov 5. PMID: 17984484.
44. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Am J Hypertens*. 1998 Apr;11(4 Pt 1):445-53. doi: 10.1016/s0895-7061(97)00491-3. Erratum in: *Am J Hypertens* 1998 Jun;11(6 Pt 1):736. PMID: 9607383.
45. Mallion J, Siche J, Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1999 Oct;13(10):657-64. doi: 10.1038/sj.jhh.1000925. PMID: 10516734.
46. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press*. 1998 Jan;7(1):53-9. doi: 10.1080/080370598437574. PMID: 9551878.
47. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P, Sullivan J, Oddou-Stock P. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999 Apr;12(4 Pt 1):414-7. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00082-5. PMID: 10232502.
48. Tikkanen I, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1995 Nov;13(11):1343-51. doi: 10.1097/00004872-199511000-00017. PMID: 8984133.
49. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):16-29. doi: 10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00189. Epub 2007 Nov 5. PMID: 17984484.
50. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378520.
51. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 20;49(11):1157-63. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.032. PMID: 17367658.
52. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007 Jan;20(1):11-20. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.003. PMID: 17198906.
53. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*. 2007 Jan;25(1):217-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280103a6b. PMID: 17143194.
54. Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition: premise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med*. 2008 Apr;121(4):265-71. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.11.016. PMID: 18374681; PMCID: PMC2405917.
55. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):221-229. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61124-6. Erratum in: *Lancet*. 2007 Nov 3;370(9598):1542. PMID: 17658393.
56. Rajagopalan S, Bakris GL, Abraham WT, Pitt B, Brook RD. Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies. *Hypertension*. 2013 Sep;62(3):444-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01504. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23876474.
57. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):1967-75. Erratum in: *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2976. PMID: 10789664.