

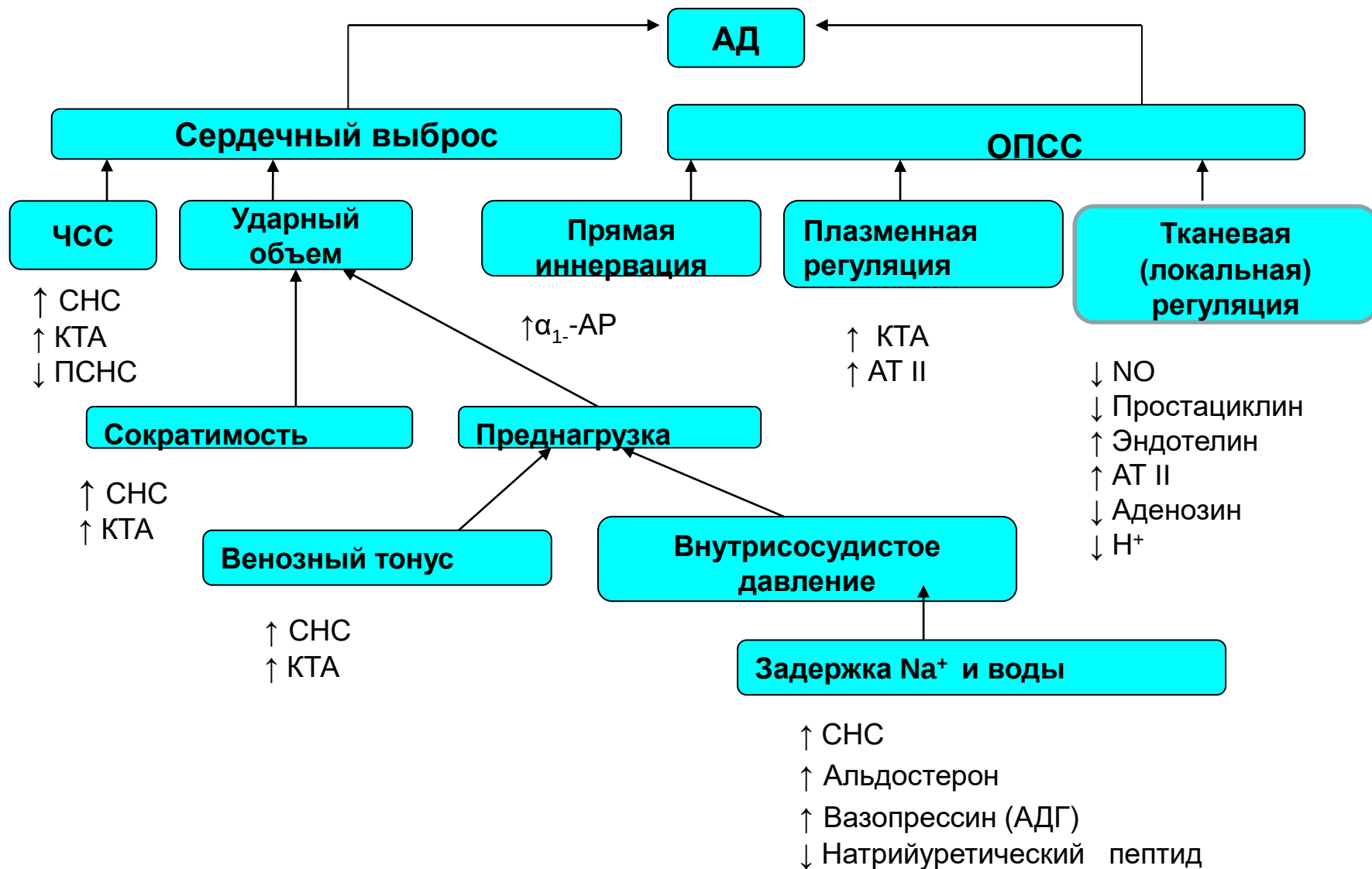
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

АД – фактор преждевременной смерти

- 10 млн. смертей
- 212 млн. ССС осложнений
- Смертность и заболеваемость увеличилась в 1,4 раза по сравнению с 1990 г.

Каждый миллиметр снижения АД у пациента с гипертонической болезнью снижает сердечно-сосудистую смертность!

Механизмы формирования и регуляции артериального давления



Классификация антигипертензивных средств

I. Средства, влияющие на тонус симпатической нервной системы:

- бета-адреноблокаторы;
- альфа-адреноблокаторы;
- симпатолитики;
- препараты центрального действия;
- ганглиоблокаторы.

II. Вазодилататоры:

- блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), или антагонисты кальция;
- активаторы калиевых каналов;
- донаторы оксида азота (NO);
- прочие препараты.

Классификация антигипертензивных средств

III. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (РААС):

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II (АРА II или БРА II).

IV. Диуретики:

- тиазиды и тиазидоподобные;
- «петлевые»;
- калийсберегающие.

Основные классы антигипертензивных средств

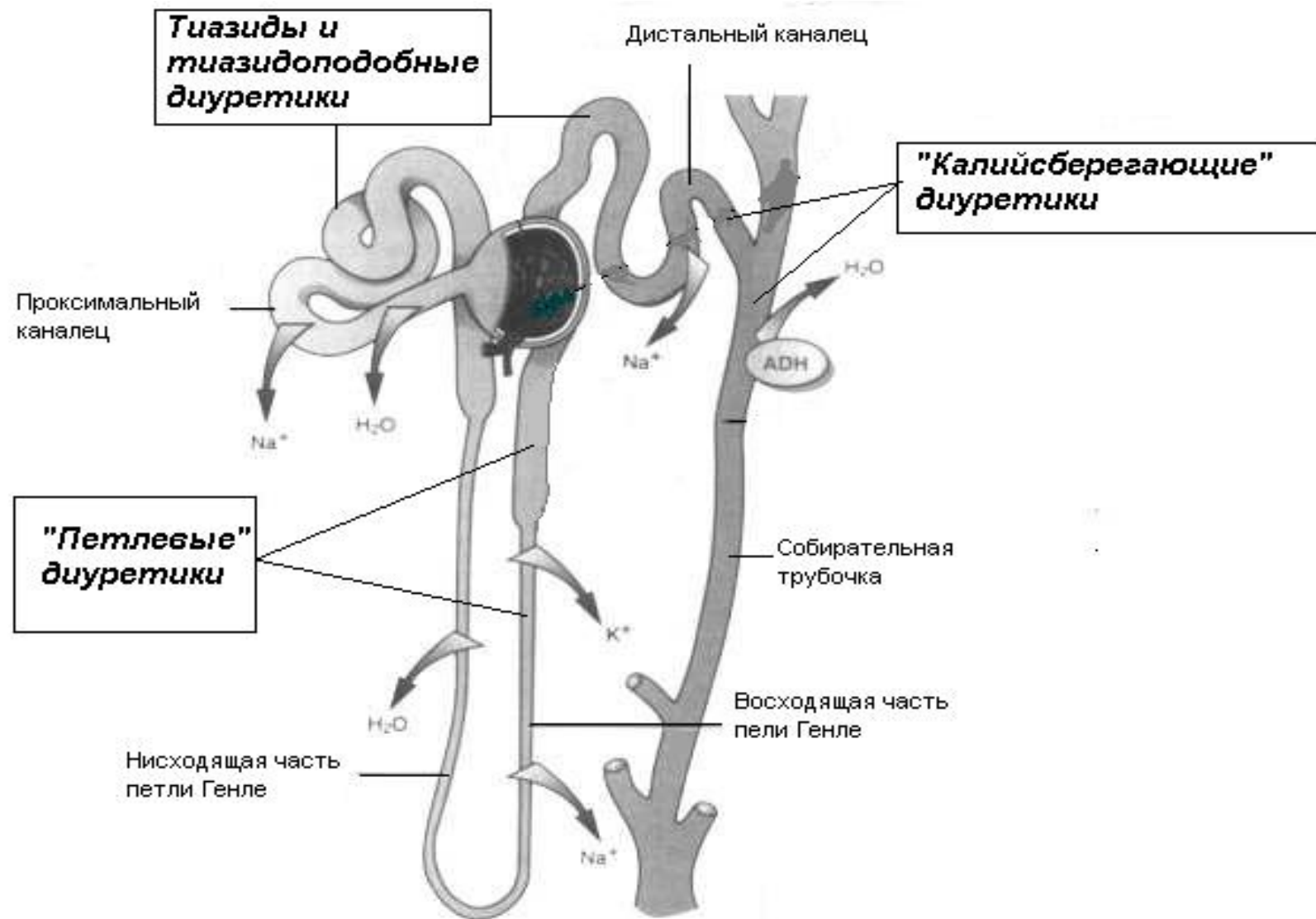
1. Ингибиторы АПФ
2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
3. Блокаторы медленных кальциевых каналов
4. β -адреноблокаторы
5. Диуретики

Дополнительные классы для комбинированной терапии

1. Агонисты имидазолиновых рецепторов
2. α -адреноблокаторы

Диуретики

Точки приложения действия диуретиков

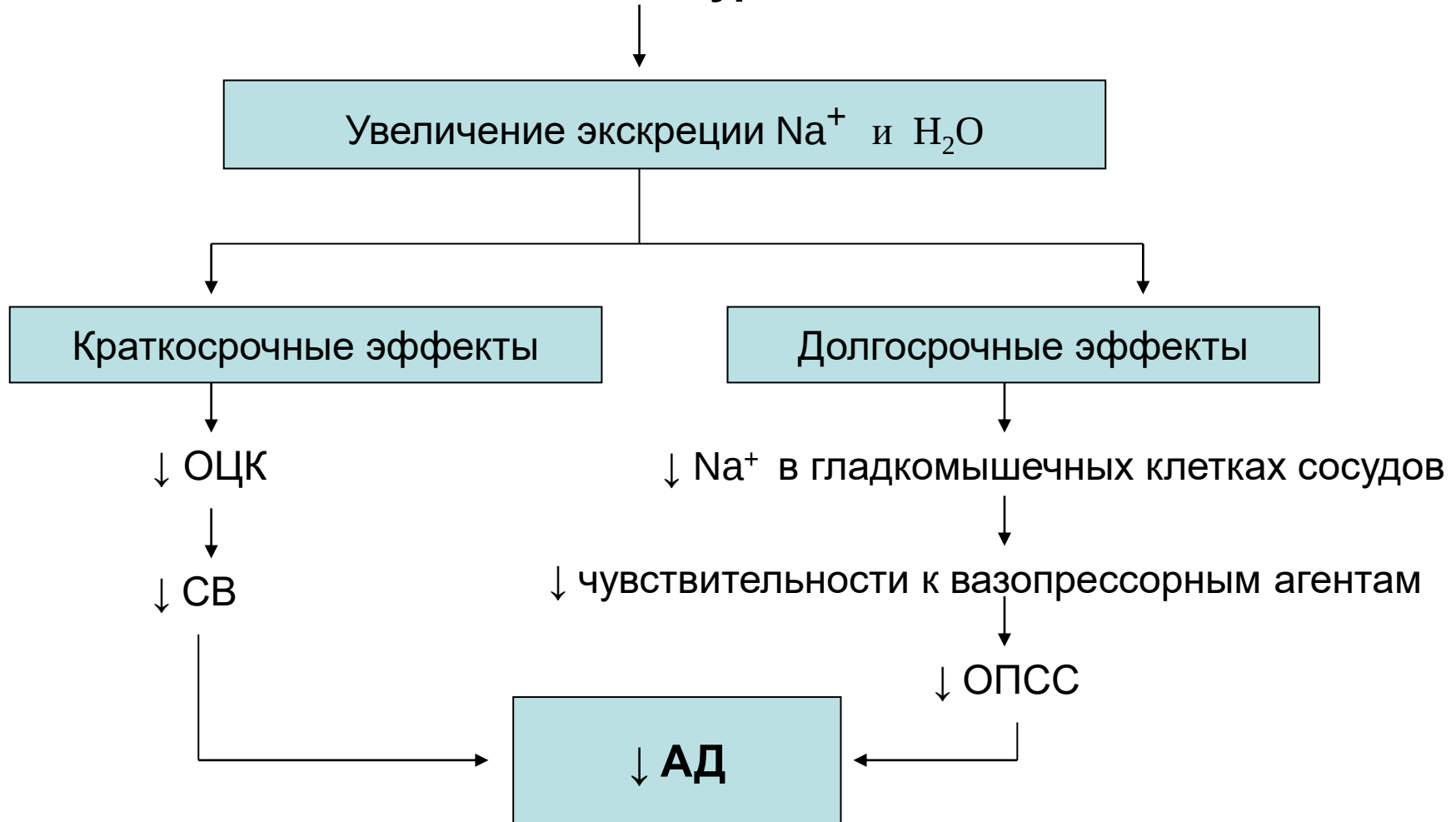


Характеристика основных групп диуретиков

Группа	Основные представители	Основное место действия	Сила действия	Механизм действия	Химическая структура
Петлевые диуретики	Фуросемид	Восходящая часть петли Генле	Мощный	Ингибитор $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ транспорта	Сульфонамиды
Тиазидные и тиазидоподобные	Гидрохлоротиазид Хлорталидон Индапамид	Дистальный каналец	Умеренные Слабый	Ингибиторы натрий-хлорного транспорта	Сульфонамиды
Калийсберегающие диуретики	Триамтерен Амилорид Спиронолактон	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабые	Ингибиторы Na^+ каналов эпителия почек Блокатор альдостероновых рецепторов	Несульфонамидные соединения Стероидное соединение

Механизм антигипертензивного действия

Тиазидные диуретики



Три этапа в механизме антигипертензивного действия

- 1) **Диуретический эффект** → выведение Na^+ и воды ⇒
↓ ОЦК и СВ.
- 2) **Компенсаторная активация РААС** ⇒ задержка Na^+ ,
восполнение ОЦК, восстановление СВ (снижение АД
поддерживается благодаря медленно развивающемуся
снижению ОПСС).
- 3) ↓ **ОПСС** может быть обусловлено:
 - а) ↓ Na^+ в гладкомышечных клетках сосудов ⇒ ↓ их
чувствительности на вазоконстрикторные стимулы
(норадреналин, ангиотензин-II).

**ВВ! Прием диуретиков в качестве антигипертензивных
средств бесполезен, если прием соли не ограничен!**

 - б) ↓ входа Ca^{2+} в гладкомышечные клетки.
 - в) ↓ тканевой (интерстициальной) жидкости в тканях сосудов.
 - г) ↑ синтеза вазодилатирующих PGE_2 и PGI_2 .

Побочные эффекты диуретиков

- ❑ Гипокалиемия и гипوماгнемия (тиазиды и петлевые диуретики) ⇒
 - ↑ риск аритмий (в т.ч. фибрилляция желудочков),
 - болезненные мышечные спазмы.
- ❑ Изменение липидного профиля:
 - ↑ ЛПНП и ↓ ЛПВП.
- ❑ ↓ толерантность к глюкозе.
- ❑ Гиперурикемия (обострение подагры).
- ❑ Эректильная дисфункция.

Принципы терапии диуретиками

- ***Тиазидные и тиазидоподобные диуретики – препараты выбора для лечения артериальной гипертензии (АГ).***
- ***Монотерапия (низкие дозы).***
- ***При длительном лечении → комбинация с калийсберегающими препаратами.***
- ***Для усиления действия → сочетание с другими антигипертензивными препаратами.***

Бета-адреноблокаторы

Классификация бета-адреноблокаторов

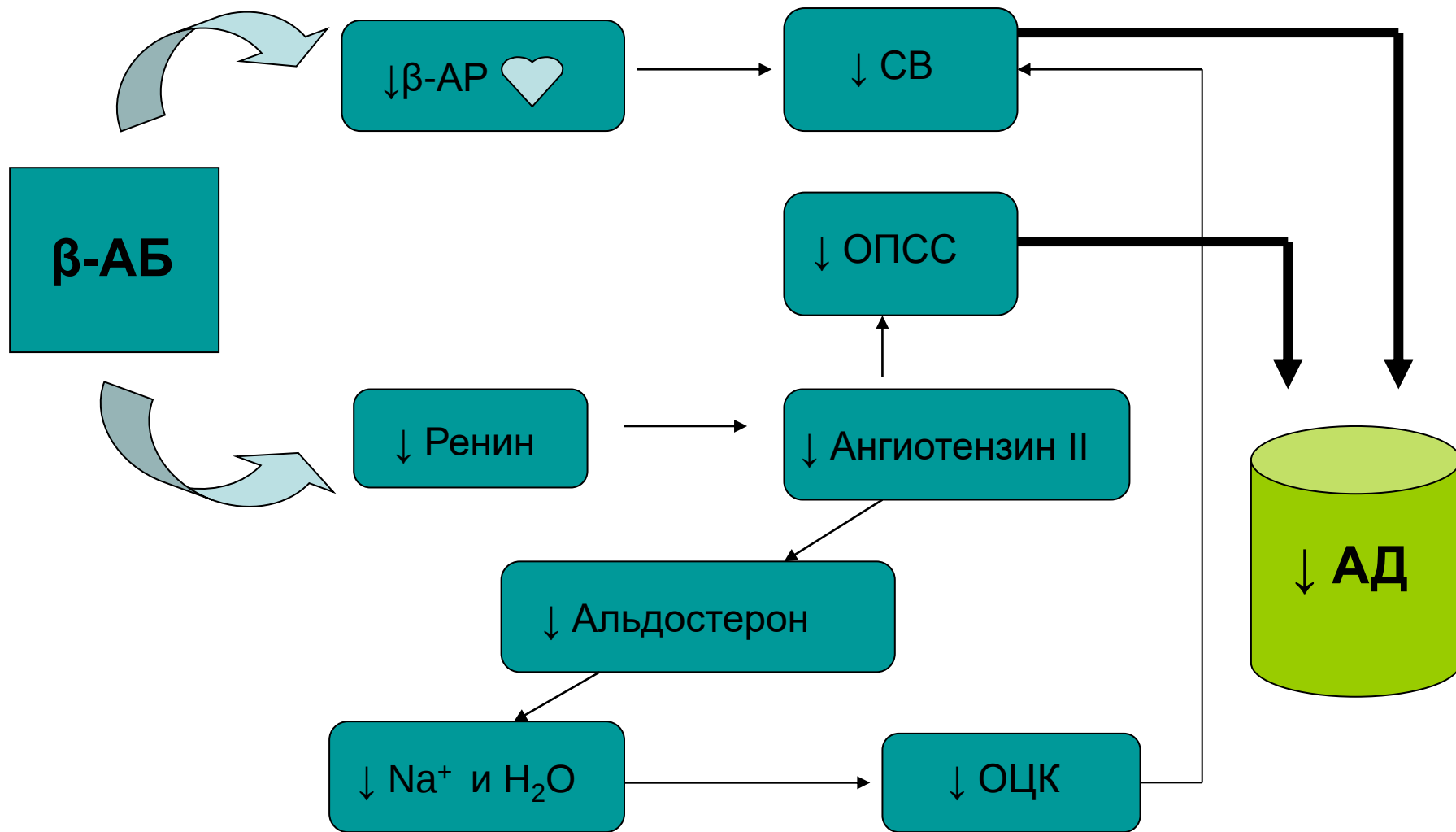
Неселективные (β_1 , β_2) адреноблокаторы

- пропранолол

Селективные (β_1) адреноблокаторы

- атенолол
- метопролол
- бисопролол
- бетаксолол

Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов



ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

- ↓ СВ (↓ β_1 -АР сердца);
- ↓ НА (↓ пресинаптических β_2 -АР);
- ↓ ренин (↓ β_1 -АР ЮГА);
- ↓ центральные симпатические влияния на сердце и сосуды (липофильные);
- ↑ вазодилатирующие PGE_1 и PGI_2 .

Побочные эффекты и противопоказания

Побочные эффекты	Противопоказания
Чрезмерное ослабление сердечной деятельности (декомпенсация ХСН)	Острая сердечная недостаточность (отек легких, кардиогенный шок) ХСН (декомпенсация)
Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС<50 в мин.) АВ-блокада	АВ-блокада II-III ст.
Артериальная гипотензия	Систолическое АД<90 мм рт. ст.
Бронхоспазм	Бронхиальная астма
Обострение вазоспастических заболеваний (появление болей в покое)	Синдром Рейно, облитерирующий эндартериит

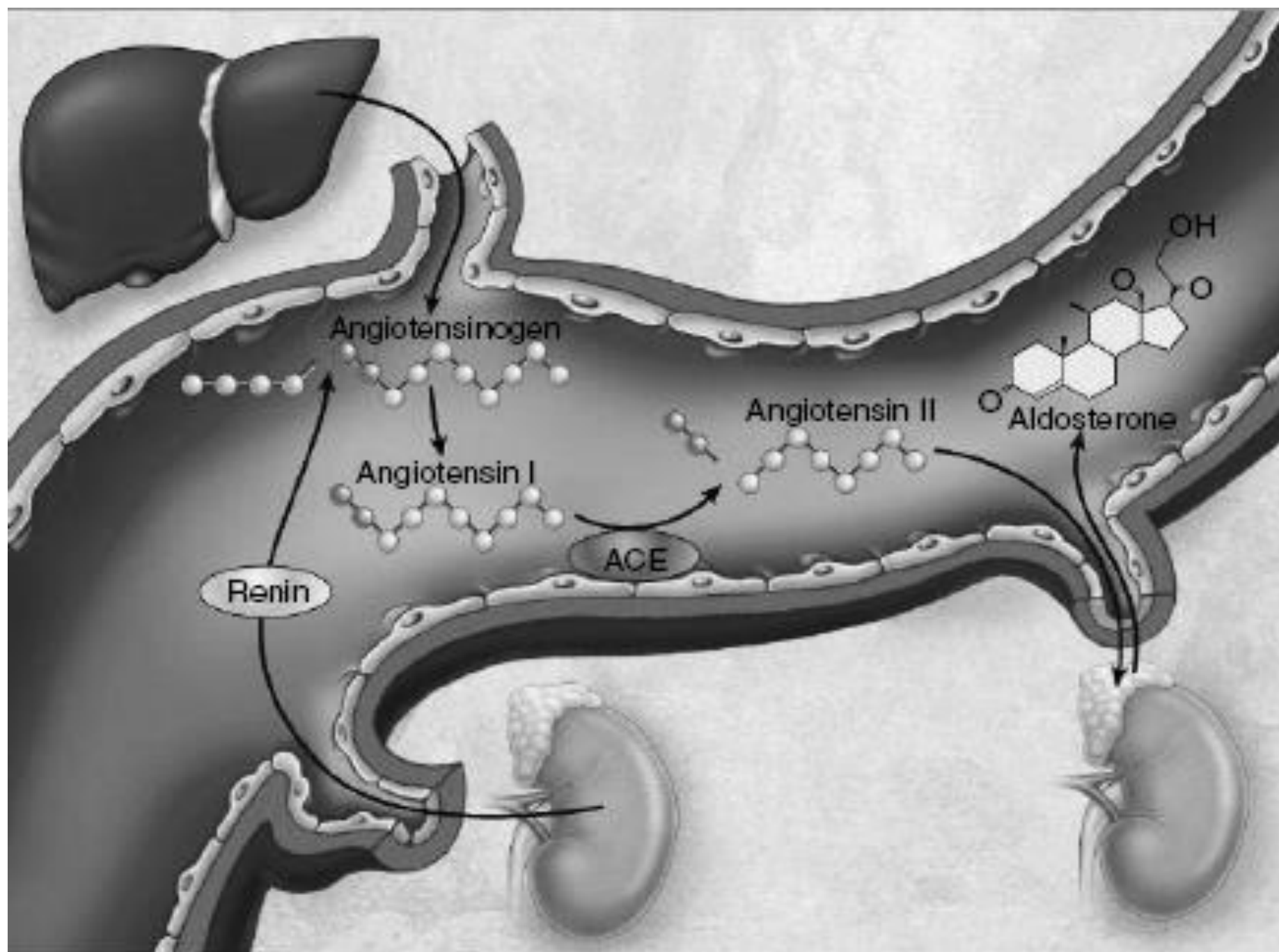
Побочные эффекты и противопоказания

Побочные эффекты	Противопоказания
Гипогликемия, гипергликемия	
Усиление и пролонгация гипогликемии при одновременном назначении с инсулином и пероральными сахароснижающими средствами	Лабильный сахарный диабет, особенно если были гипогликемии в анамнезе
Нарушение липидного обмена атерогенного типа (↑ ТАГ и ЛПОНП, ↓ ЛПВП)	
Синдром отмены	

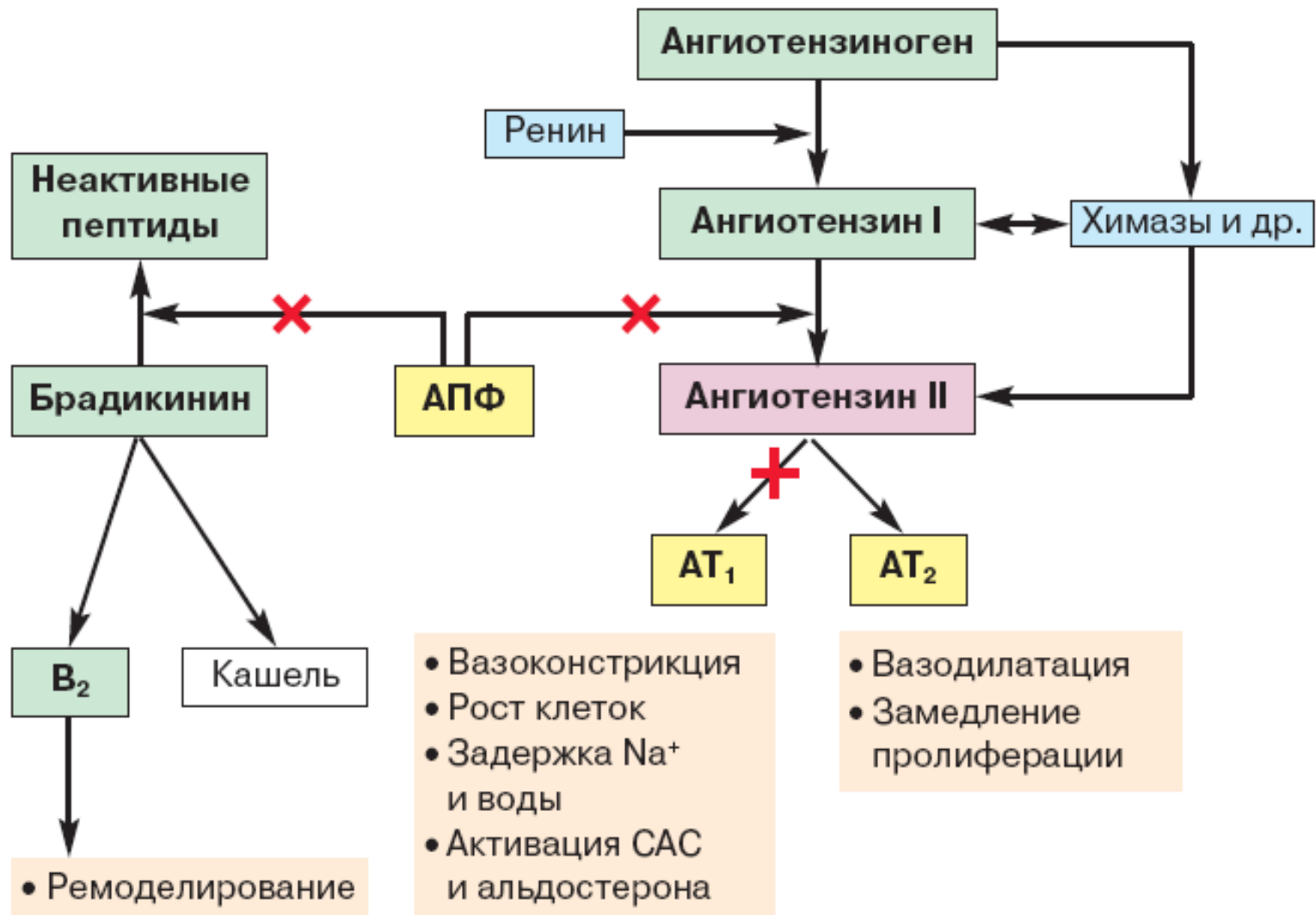
Бета-адреноблокаторы при АГ

- ✓ Противоаритмическое и антифибрилляторное действие
- ✓ Обратное развитие гипертрофии ЛЖ
- ✓ При регулярном приеме
- ✓ ↓ смертность и ↑ продолжительность жизни больных с ССЗ
- ✓ **Не являются препаратами первого выбора при сопутствующих бронхообструктивных заболеваниях**
- ✓ Отменять под тщательным контролем, снижая дозу в течение 10-14 суток

Ингибиторы АПФ



Современные представления о РААС и способах ее блокады



Каптоприл, Эналаприл

Механизмы антигипертензивного действия:

Уменьшение ОПСС и ОЦК:

1. ↓ превращение ангиотензина I в ангиотензин II
→ ↓ тонус сосудов и ↓ секреция альдостерона
 (↑ выведение Na^+ и H_2O , ↑ концентрация K^+ в плазме)
2. ↑ брадикинин $\Rightarrow$ ↑ синтез ПГ и ↓ тонус сосудов

Фармакологические эффекты:

- ↓ преднагрузка и постнагрузка на миокард
- ↓ напряжение стенки ЛЖ
- ↑ почечный кровоток
- ↓ пролиферация и гипертрофия кардиомиоцитов

Клинические особенности ИАПФ

- *Не вызывают метаболических нарушений*
- *Вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ*
- *↓ риск сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт)*
- *↓ прогрессирование СН и ↓ риск внезапной смерти*
- *Показаны при сопутствующем сахарном диабете*
- *↓ потребность в госпитализации и ↑ качество жизни пациентов*

В то же время:

- *↑ уровень ренина в плазме*
- *↑ гиперкалиемия при сочетании с калийсберегающими диуретиками, НПВС, препаратами калия*
- *↓ СКФ (клубочковая фильтрация) при стенозе почечных сосудов*
- *противопоказаны при беременности*

Побочные эффекты ИАПФ



Артериальная гипотензия (в т.ч. феномен «первой дозы»)



Сухой надсадный кашель



Аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, отек Квинке)



Гиперкалиемия

Побочные эффекты ИАПФ

NB!

Влияние на плод

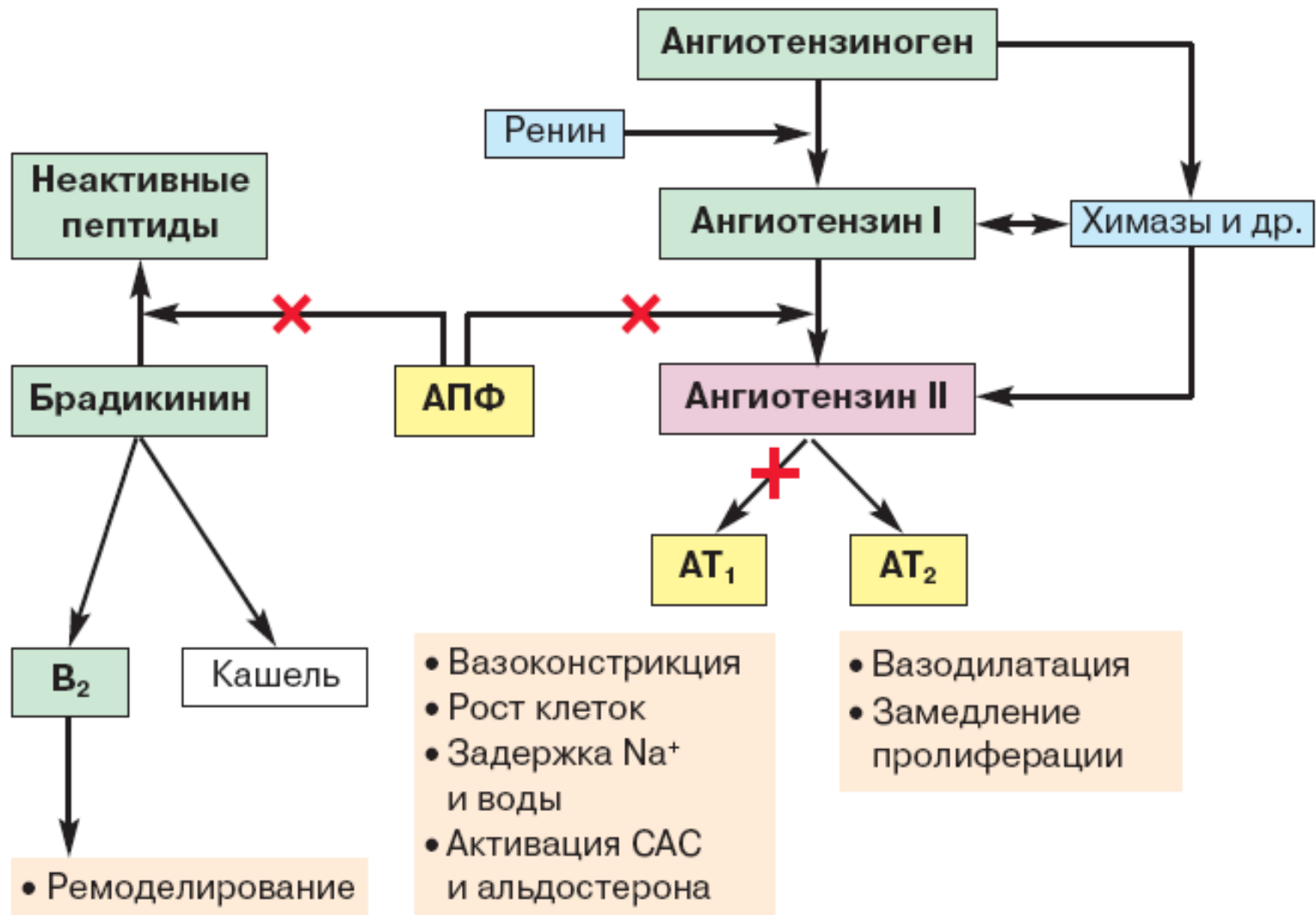
Во 2-м и 3-м триместрах: маловодие, гипоплазия легких, костей черепа, внутриутробная задержка развития и гибель плода

⇒ противопоказаны при беременности.

**Антагонисты
(блокаторы)
ангиотензиновых
рецепторов (АРА II)**

Лозартан

Современные представления о РААС и способах ее блокады



Основные эффекты АРА II

↓ тонус сосудов
↓ адренергическая
передача
↓ симпатический тонус



↓ **ОПСС**

↓ секреция
альдостерона
↑ выделительная
функция почек



↓ **ОЦК**

↓ гипертрофия и гиперплазия
ГМК сосудов и кардиомиоцитов

Особенности действия антагонистов AT_1 -рецепторов

- Плавное нарастание гипотензивного эффекта
- Минимальный эффект первой дозы
- Сродство и избирательность к AT_1 -рецепторам выше, чем к AT_2 -рецепторам (10000:1)
- Устраняют действие ангиотензина II на AT_1 -рецепторы независимо от пути его образования
- Не влияют на метаболизм брадикинина
- $\uparrow$ уровень ренина и ангиотензина II $\Rightarrow \uparrow$ AT_2 -рецепторы

Особенности действия антагонистов AT_1 -рецепторов

- ↓ центральной и симпатической активности
- ↓ канальцевой реабсорбции натрия и воды
- ↑ уровня вазодилатирующего простациклина через активацию AT_2 -рецептора
- ↓ гипертрофии и гиперплазии сосудистых мышц и миокарда

Побочные эффекты АРА II

- ☐ Артериальная гипотензия
- ☐ Гиперкалиемия
- ☐ Нарушение функции почек при стенозе почечных артерий
- ☐ Нарушение функции печени
- ☐ Нарушение внутриутробного развития плода
⇒ ***противопоказаны при беременности !***

**Блокаторы медленных
кальциевых каналов
(Антагонисты кальция)**

Потенциалзависимые кальциевые каналы

Тип канала	Локализация	Функция
L (long acting – длительнодействующие)	Lm – кардиомиоциты, ГМК сосудов Ln – нейроны	Сокращение Автоматизм Проведение ?
T (transiet – преходящие)	Синусовый и АВ-узлы Нейроны головного мозга	Автоматизм, проведение ?
N (neuronal – нейронные)	Нейроны	Высвобождение медиатора

Классификация антагонистов кальция

Группа (специфичность)	I поколение	II поколение	III поколение
Дигидропиридины (артерии > сердце)	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS	Амлодипин
Бензотиазепины (артерии = сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	
Фенилалкиламины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил SR	

Механизм антигипертензивного действия

1. ↓ ОПСС

блокада потенциалзависимых Ca^{++} -каналов →
↓ трансмембранный вход Ca^{++} в ГМК артериол ⇒
↓ тонус сосудов

2. ↓ СВ

прямые «-» инотропный и хронотропный эффекты
(***верапамил и дилтиазем***)

↑ СВ

рефлекторное ↑ симпатических влияний на СУ ⇒ ↑
ЧСС
(***нифедипин***)

Особенности применения АК

- Предпочтительны препараты пролонгированного действия
(нет резких колебаний АД, связанных с рефлекторным
↑ симпатического тонуса)
- Вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ
- Метаболически нейтральны
- **Безопасны при:**
 - бронхиальной астме (↓ тонус бронхов)
 - сахарном диабете
- ↑ антигипертензивного эффекта в комбинации с ИАПФ, диуретиками, β-АБ

Особенности применения АК

NB!

**Комбинация верапамила и дилтиазема с
бета-адреноблокаторами
противопоказана!**

Побочные эффекты АК

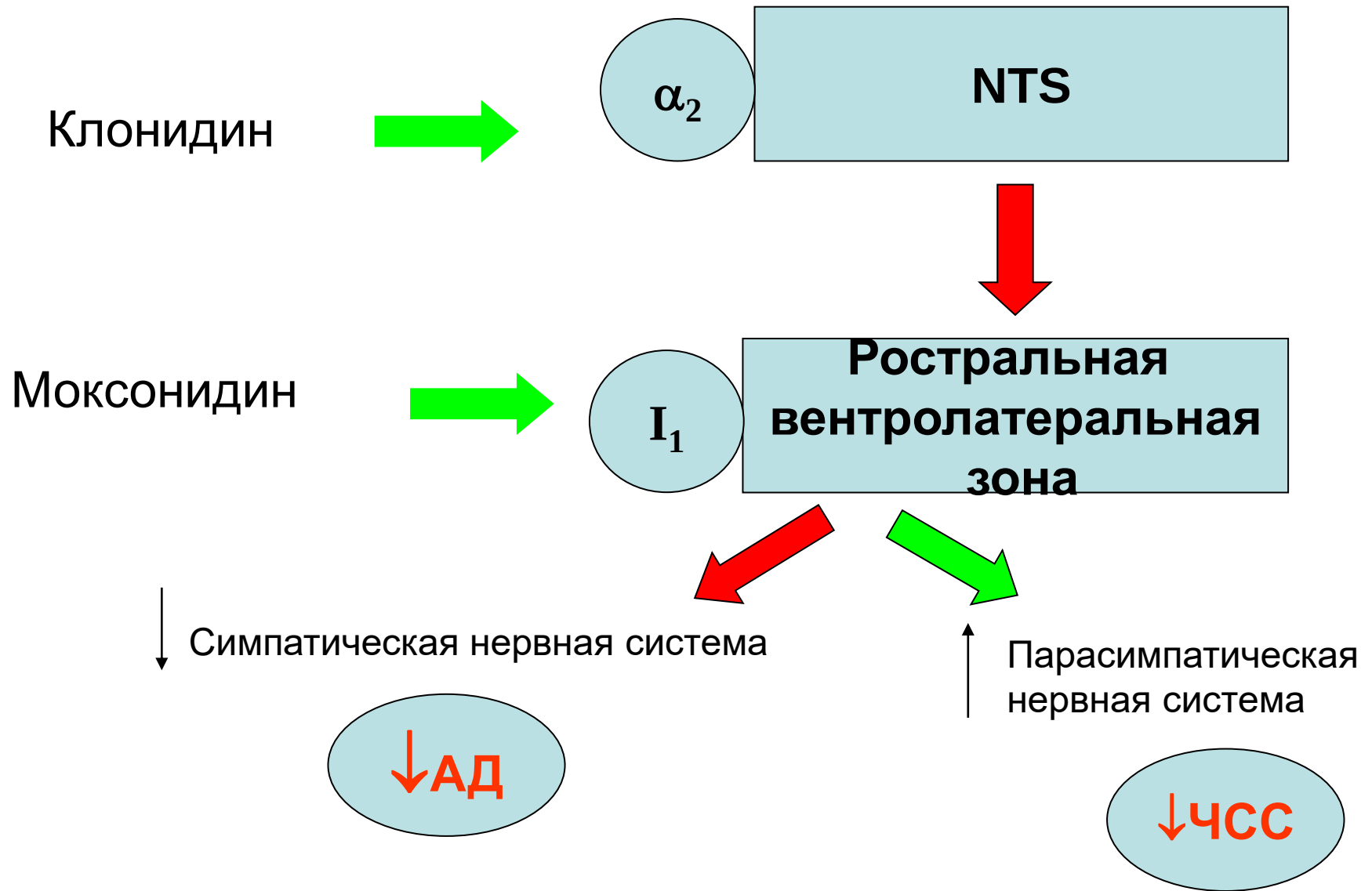
- Брадикардия, АВ- блокада, прогрессирование СН (верапамил и дилтиазем)
- Тахикардия (нифедипин)
- Артериальная гипотензия
- Головная боль, головокружение
- Ощущение «приливов» крови к лицу
- Лодыжечные отеки
- Запор (верапамил)

Препараты центрального действия

Препараты центрального действия

Препараты	Рецепторы продолговатого мозга
Метилдопа	✓ $\uparrow \alpha_2$ -адренорецепторы в NTS ✓ образование α -метилнорадреналина
Клонидин	$\uparrow \alpha_2$ -адренорецепторы в NTS + $\uparrow I_1$ -рецепторы
Моксонидин	$\uparrow I_1$ ($\uparrow I_1 \gg \alpha_2$)

Механизм действия



Препараты, угнетающие центральную симпатическую активность

Клонидин

(производное имидазолина)

- ❑ прямой агонист центральных α_{2A} -АР и I_1 (имидазолиновых) - рецепторов нейронов ствола мозга (зона NTS) $\Rightarrow$
 - $\downarrow$ сосудодвигательный центр (СДЦ) $\rightarrow$
 $\downarrow$ симпатический тонус $\rightarrow \downarrow$ ОПСС и СВ.

- ❑ $\uparrow$ периферические пресинаптические α_2 -АР $\Rightarrow$
 $\downarrow$ высвобождение медиатора НА

NB!:

Парадоксальная реакция при быстром в/в введении!

$\uparrow \alpha_{2B}$ -АР на ГМК сосудов $\rightarrow \uparrow$ тонус сосудов $\rightarrow$
кратковременное $\uparrow$ АД

Побочные эффекты клонидина

- Седация, сонливость
- Потенцирование эффектов этанола на ЦНС
- Сухость во рту
- Брадикардия ($\downarrow$ проводимость миокарда)
- Ортостатическая гипотензия
- Отеки ($\uparrow$ реабсорбция Na^+ и $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow \uparrow$ ОЦК)
- Запоры
- Синдром отмены, или «рикошета»
(головная боль, тревога, тремор, тахикардия, $\uparrow$ АД)

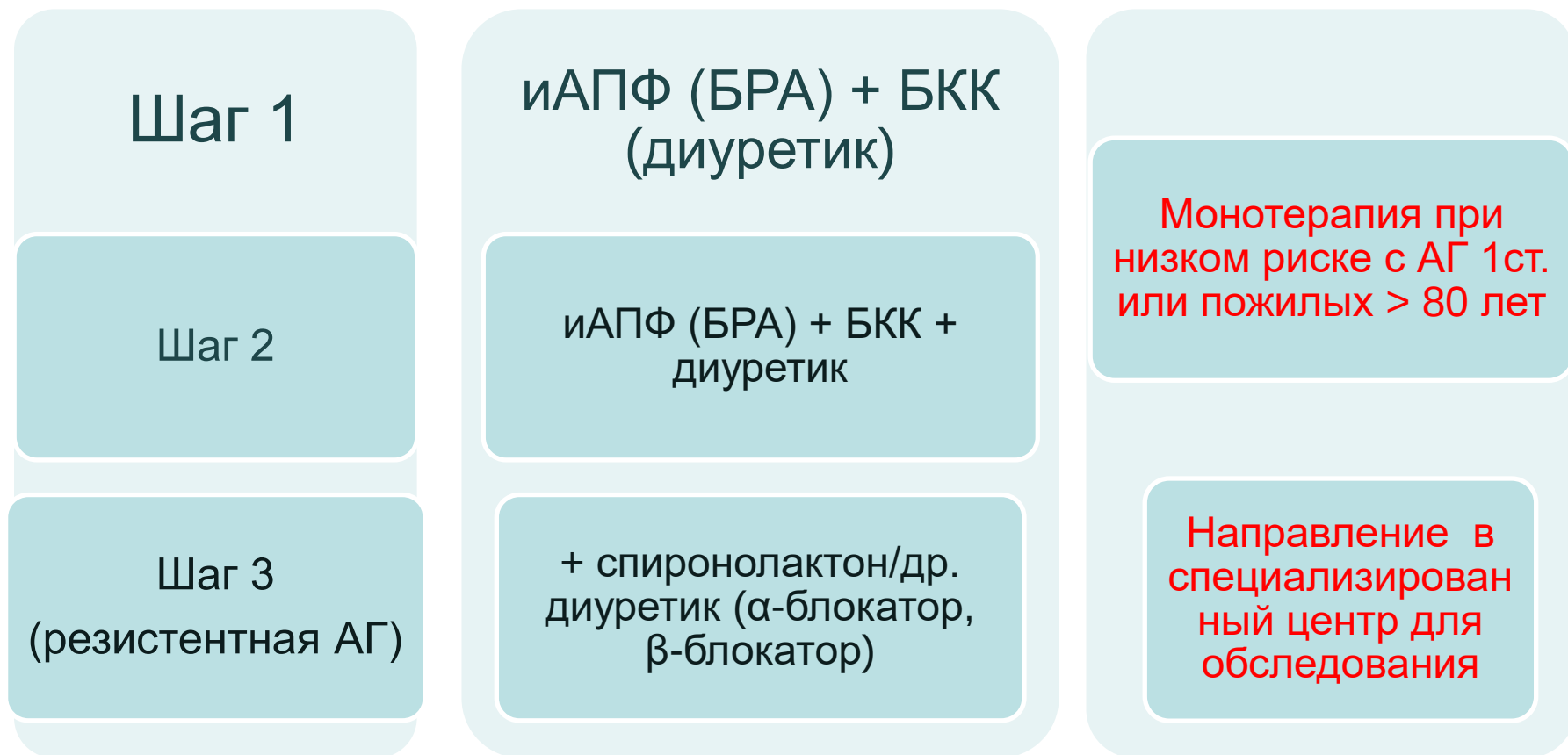
*Не является препаратом первого ряда
при лечении АГ.*

Основное показание – гипертонический криз.

Сравнительная характеристика препаратов центрального действия

Показатель	Клонидин	Моксонидин
Селективность в отношении I ₁ -рецепторов	0	+++
Антигипертензивная активность	+++	+++
«Рикошетная» АГ	+++	0
ЧСС, СВ	↓↓	0
Седативный эффект	+++	+
Сухость во рту	+++	+
Эректильная дисфункция	++	0
Почечная экскреция натрия и воды	↓↓	↑
Секреция инсулина	↓↓	↑
Чувствительность к инсулину	↓↓	↑

Стратегия терапии неосложненной АГ



Рассмотреть β-блокаторы на любом этапе:
при ХСН, стенокардии, после ИМ, фибрилляции предсердий,
у молодых женщин, планирующих беременность.

Спасибо за внимание!