

# Фармацевтическая опека при отпуске антигипертензивных лекарственных средств

Лектор: д.мед.н., проф. Зайченко Анна Владимировна



# Сведения о лекторе



**Зайченко Анна Владимировна**  
**д.медн., профессор**

**Закончила** Харьковский медицинский институт в 1991 г.

**Работала** с 1991 по 2016 г. в Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков, Украина), прошла путь от преподавателя стажера кафедры фармакологии, доцента кафедры клинической фармации, проректора по учебной работе и международным связям, заведующего кафедры клинической фармакологии. С 2016 г. по н.в. - заведующая кафедры фармакологии НМУ им. Богомольца (г. Киев, Украина).

**Автор** более 450 научных работ, 4-х учебников, в т.ч. по клинической фармации, справочника по фармацевтической опеке. Подготовила 13 кандидатов наук и доктора философии по специальности «Фармация».

**Действительный член** ВОО «Ассоциация фармакологов Украины», Международного союза фундаментальной и клинической фармакологии «IUPHAR», Европейской ассоциации клинической фармакологии и терапии «EACPT».

Британского общества фармакологов (BPS).

Академик Национальной Академии наук высшего образования Украины



# Конфликт интересов, благодарности

- Образовательный проект визитинг-профессора Зайченко А.В. по дисциплине «Клиническая Фармация» **проходит в рамках меморандума о совместной научно-образовательной деятельности** НМУ имени А.А. Богомольца и НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», подписанного в 2019 г. Это третий совместный проект.
- **Конфликт интересов отсутствует**

# Учебные цели:



- ❖ Овладеть классификацией антигипертензивных средств
- ❖ Дать фармакологическую характеристику антигипертензивных препаратов первой линии
- ❖ Ознакомиться с антигипертензивными препаратами второй линии
- ❖ Усвоить главные принципы комбинированной терапии артериальной гипертензии (АГ)
- ❖ Овладеть навыками неотложной помощи и лекарственными средствами для купирования гипертонического криза



# План лекции:

1. Патогенетические основы фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ)
2. АТС-классификация сердечно-сосудистых средств
3. Фармакологическая характеристика (механизм действия, фармакодинамика, показания, побочное действие) антигипертензивных средств первой и второй линий
4. Принципы комбинированной терапии АГ
5. Лекарственные препараты для купирования гипертонического криза



# Сердечно-сосудистые лекарственные средства

## 1. Препараты, преимущественно влияющие на сердце.

1.1. Кардиотонические средства и другие препараты для лечения сердечной недостаточности

1.2. Антиаритмические средства

1.3. Антиангинальные средства



## 2. Препараты, преимущественно влияющие на сосуды.

2.1. **Антигипертензивные средства**

2.2. Гиполипидемические средства

2.3. Средства, влияющие на мозговое кровообращение

2.4. Капилляростабилизаторы (ангиопротекторы)



# Классификация АГ



**Артериальная гипертензия (АГ)** – это постоянно повышенное систолическое (САД) и/или диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД).

**АГ** – повышение САД до 140 мм рт.ст. и выше и/или ДАД до 90 мм рт.ст. и выше, если такое повышение является стабильным (подтверждается при повторных измерениях АД не менее чем 2-3 раз в разные дни на протяжении 4 нед.)

**Гипертоническая болезнь (ГБ)** (эссенциальная гипертензия или первичная гипертензия) – это повышенное АД при отсутствии очевидной причины его повышения.

**Вторичная гипертензия (симптоматическая)** – это гипертензия, причину которой нужно определить.

# Классификация АГ по уровню АД

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



# Целевой уровень АД в рекомендациях ESH/ESC 2018



## Класс/Уровень

Первичная цель лечения – снижение АД < 140/90 мм рт.ст. у всех пациентов с АГ

I A

Если лечение хорошо переносится, терапевтической задачей является снижение АД до 130/80 мм рт.ст.

I A

и ниже у большинства пациентов с АГ

Целевой уровень ДАД < 80 мм рт.ст. должен быть достигнут у всех пациентов с АГ, независимо от уровня и риска сопутствующих заболеваний

IIaB

# Целевой уровень АД для разных категорий пациентов

Возрастные группы	Целевое САД, мм рт.ст				
	АГ	АГ+СД	АГ+ХБП	АГ+ИБС	АГ+Инсульт/ ТИА
<b>18 – 65 лет</b>	130 или ниже при хорошей переносимости <b>НЕ ниже &lt; 120</b>	130 или ниже при хорошей переносимости <b>НЕ ниже &lt; 120</b>	<140 до 130 при хорошей переносимости	130 или ниже при хорошей переносимости <b>НЕ ниже &lt; 120</b>	130 или ниже при хорошей переносимости <b>НЕ ниже &lt; 120</b>
<b>65 – 79 лет ≥ 80 лет</b>	130-139 при хорошей переносимости	130 -139 при хорошей переносимости	130 -139 при хорошей переносимости	130 -139 при хорошей переносимости	130 -139 при хорошей переносимости
<b>Целевое ДАД</b>	70 -79	70 -79	70 -79	70 -79	70 -79

# ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

влияние неврогенных факторов

гипоталамус

гипофиз

продолговатый мозг

прессорные влияния гипоталамо-гипофизарного участка

ослабление депрессорных влияний с аорты и синокаротидной зоны

гиперсекреция катехоламинов

увеличение сердечного выброса

ишемия

гипертрофия и гиперплазия

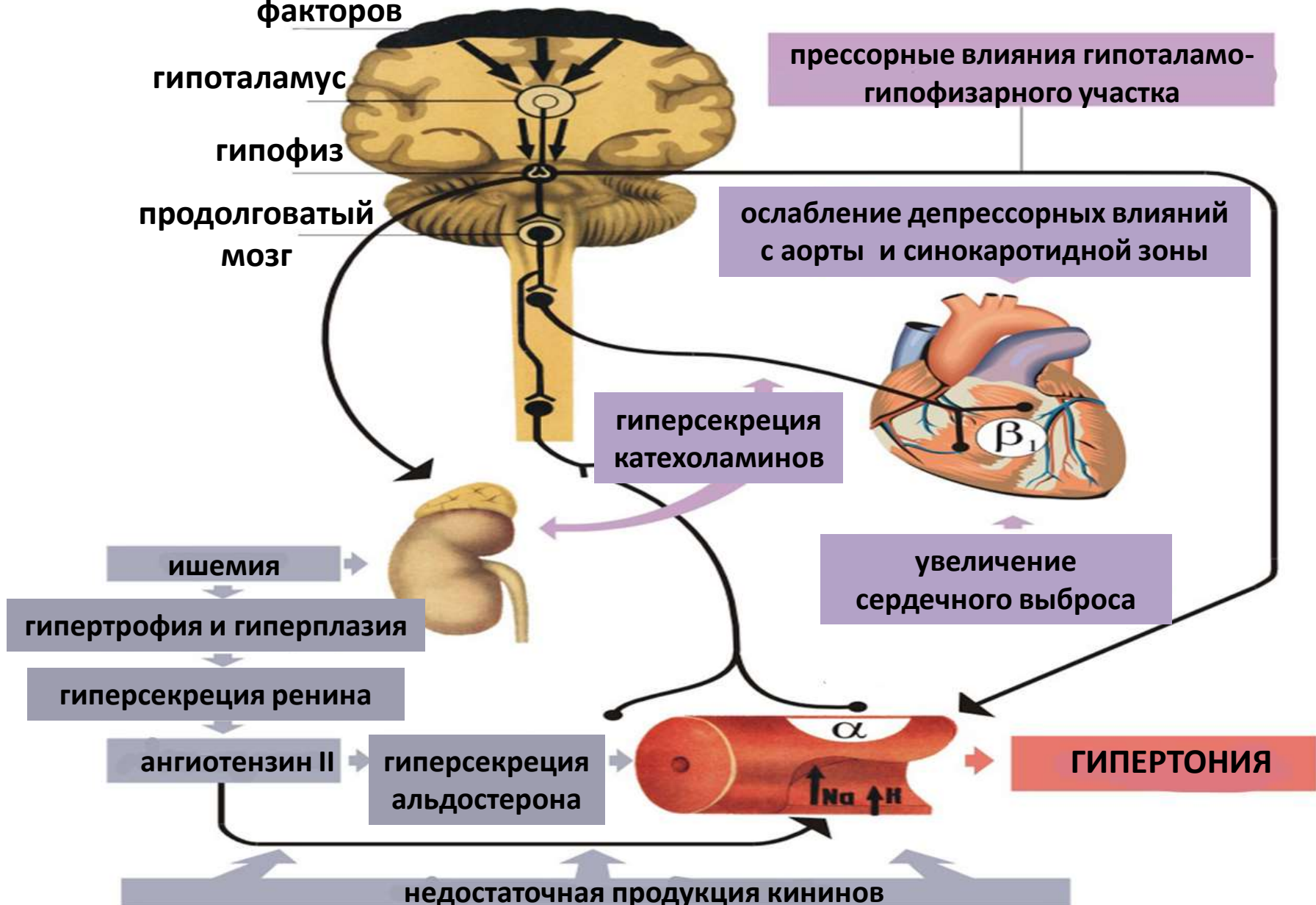
гиперсекреция ренина

ангиотензин II

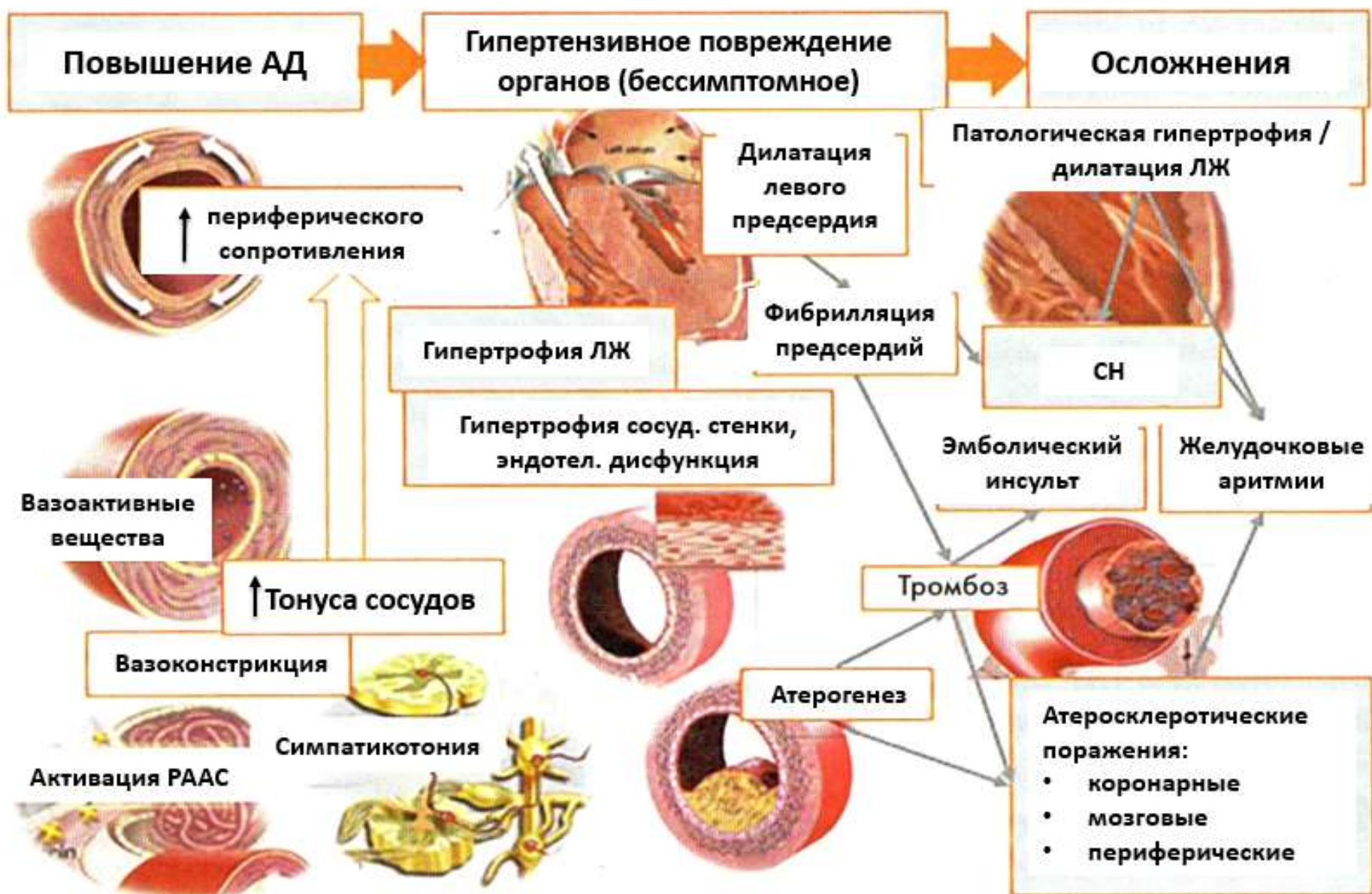
гиперсекреция альдостерона

недостаточная продукция кининов

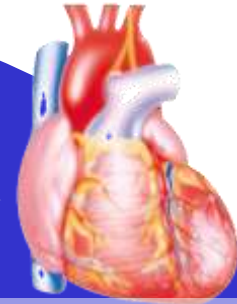
ГИПЕРТОНИЯ



# Патогенетические изменения сердца и сосудов при АГ



# Гипертензия фактор риска



КБС, СН, ИМ



Инсультов

Ретинопатий



Заболеваний  
периферических  
сосудов



Почечной  
недостаточности  
(ХХН)

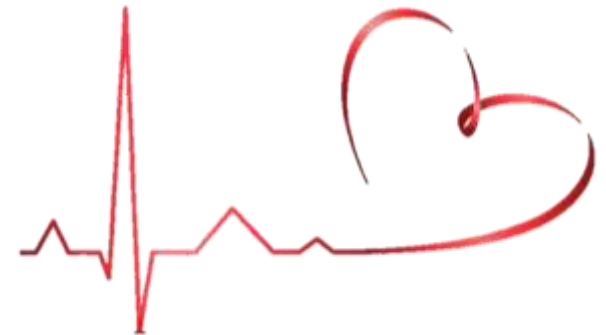
**Главная задача – предупредить осложнения ГБ !**

# АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

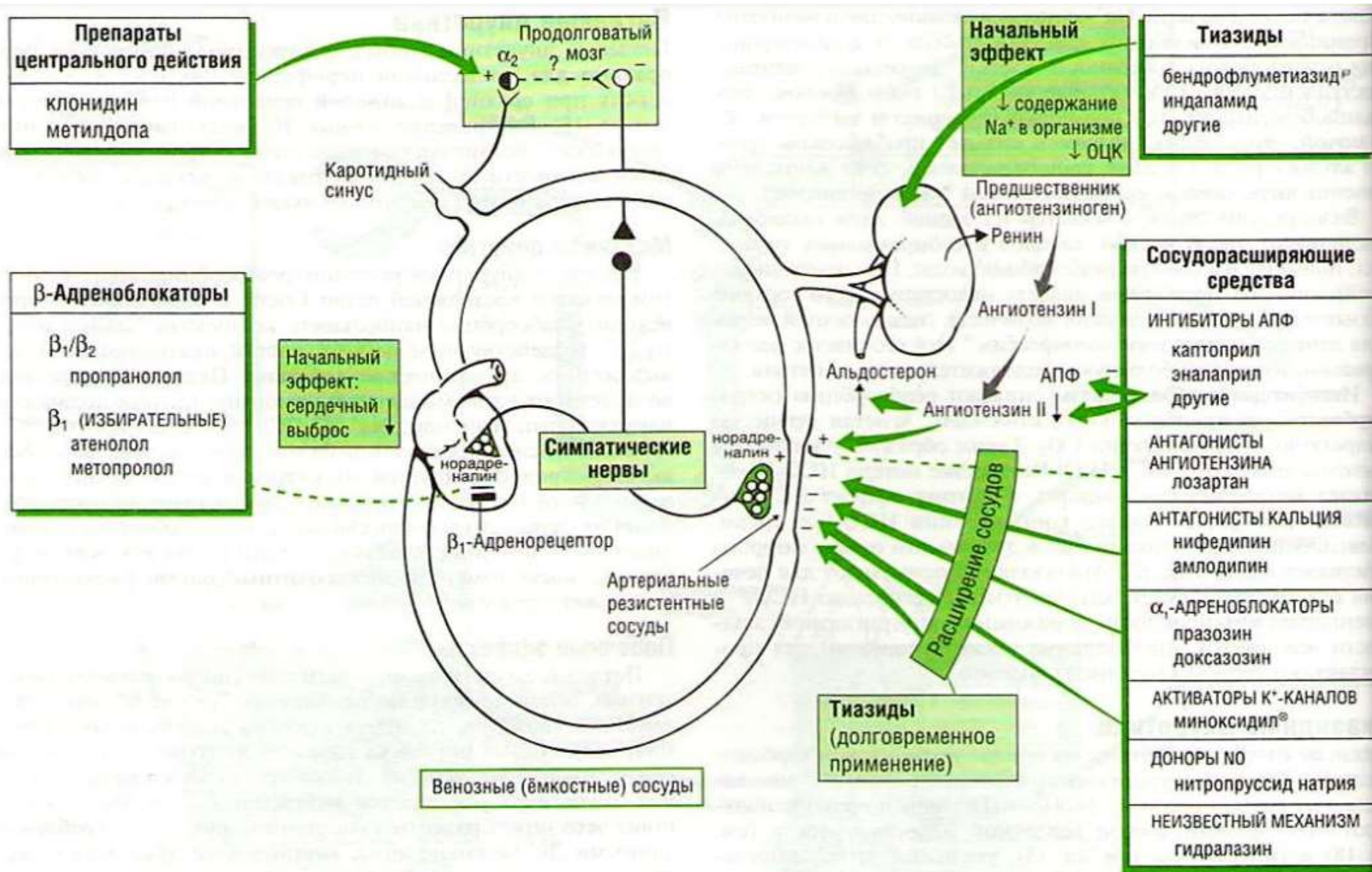


снижают АД благодаря влиянию на динамическую работу сердца, периферическое сопротивление сосудов, ОЦК, вязкость крови, электролитный баланс, нейрогуморальные факторы

**Целью лечения пациента с АГ** – достижение максимального снижения суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений за счет достижения и поддержания для всех категорий больных АГ единого целевого уровня АД при офисном измерении <140/90 мм рт.ст ( с акцентированием внимания на жесткой необходимости его достижения).



# Основные группы антигипертензивных ЛС



# Антигипертензивные средства первой линии (основная группа)

Препараты, которые при применении в эквивалентных дозах способствуют одинаковому снижению АД и существенному уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний:

- ✓ Диуретики
- ✓ Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ)
- ✓ Блокаторы кальциевых каналов продолжительного действия (БКК)
- ✓ Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
- ✓ Бета-адреноблокаторы (БАБ)





# Антигипертензивные средства препараты **второй** линии (дополнительная группа)

- ✓ Альфа-1-адреноблокаторы
- ✓ Агонисты альфа-2-адренорецепторов
- ✓ Агонисты имидазолиновых рецепторов
- ✓ Симпатолитики
- ✓ Вазодилататоры
- ✓ Блокаторы ренина



# Стратегия лечения неосложненной АГ



*Этот алгоритм также подходит для пациентов с АГ и гипертензивным поражением органов-мишеней, ЦВЗ, СД или ЗПА*

# Принципы комбинированной антигипертензивной терапии

## Рациональная комбинация

↑ эффективность за счет:

- ✓ Использования разных механизмов действия с влиянием на разные звенья патогенеза;
- ✓ Синергизма эффектов разных препаратов;
- ✓ Увеличения продолжительности действия;
- ✓ Снижения частоты побочных эффектов благодаря возможности применения низких доз компонентов и компенсации активации контррегуляции.





# АТС классификация

**С – Средства, которые влияют на сердечно-сосудистую систему**

**С09 – Средства, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему**

С09А – Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

С09АА – Ингибиторы АПФ монокомпонентные:

[С09АА01 - Каптоприл](#)

[С09АА02 - Эналаприл](#)

[С09АА03 - Лизиноприл](#)

[С09АА04 - Периндоприл](#)

С09С - Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)

С09СА – Блокаторы рецепторов АТ ингибиторы

[С09СА01 – Лозартан,](#)

[С09СА03 – Валсартан;](#)

[С09СА04 – Ирбесартан;](#)

[С09СА06 – Кандесартан;](#)

[С09СА07 – Телмизартан](#)

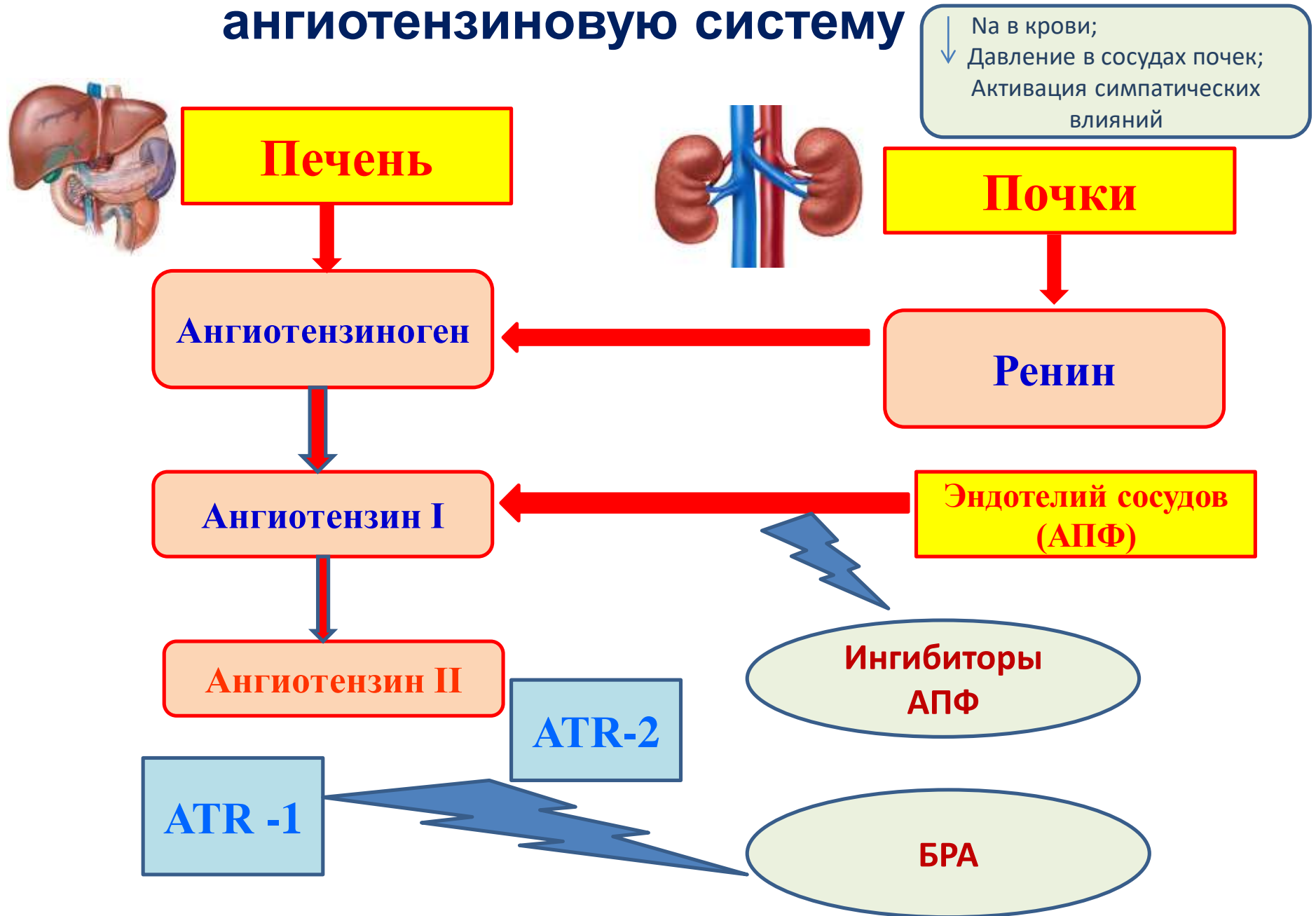
С09Х – Другие средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

С09ХА – Прямые ингибиторы секреции ренина (ПИР)

[С09ХА01 – Ремикерен;](#)

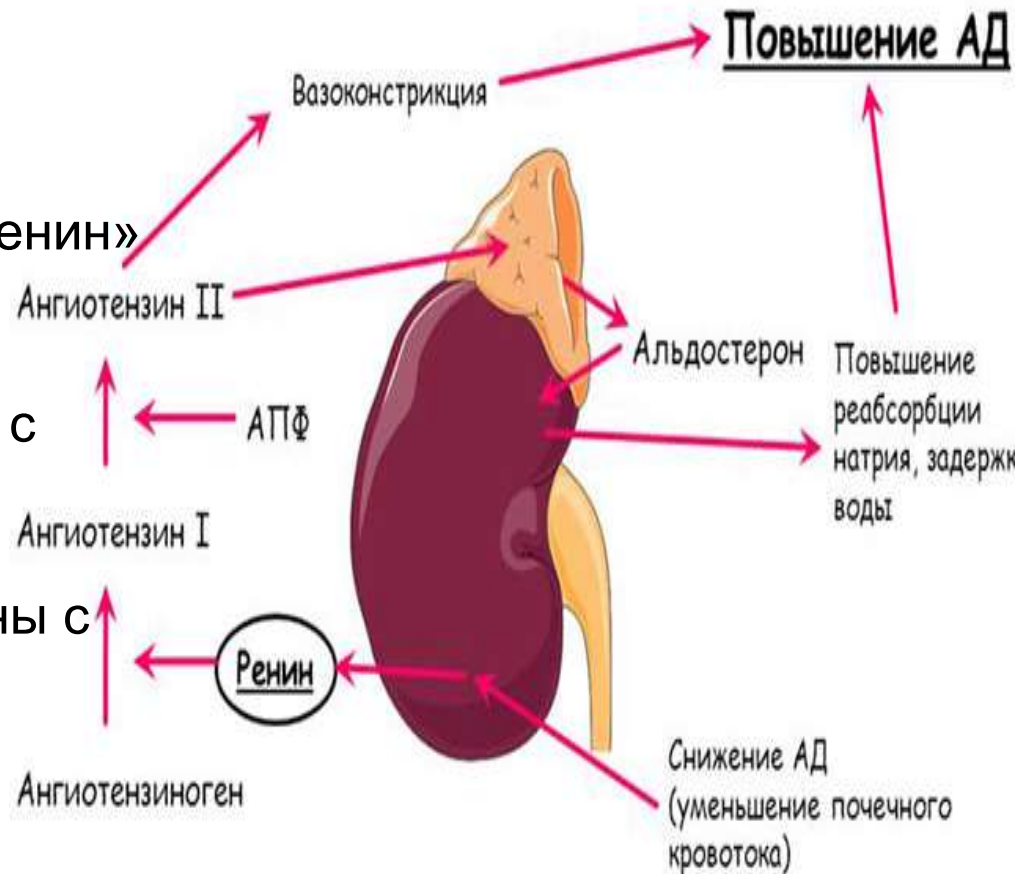
[С09ХА02 - Алискирен](#)

# Средства, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему



# История применения ЛС, влияющих на РААС

- Robert Tigerstedt – профессор физиологии Каролинского института (Стокгольм) выделил и описал почечный фермент, вызывающий развитие выраженного прессорного эффекта, и дал название «ренин»
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), известны с 1960 г.
- Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), известны с 1990 г.
- Прямые ингибиторы ренина (ПИР), известны с 2002 г.

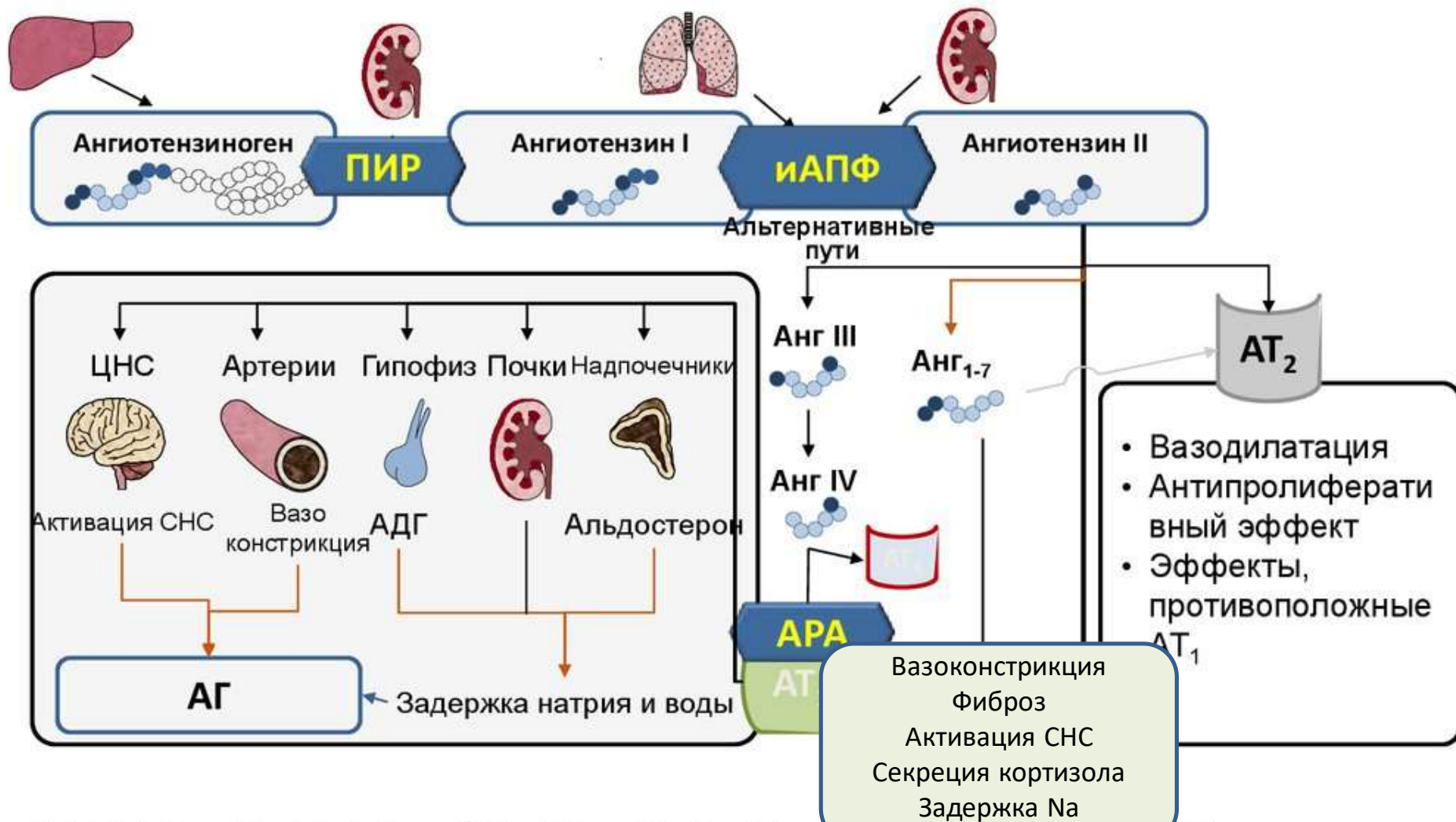


# Интересно!

Ингибиторы АПФ (иАПФ) – группа лекарственных препаратов, угнетающих активность РААС. **Первый иАПФ – тепротид** был получен в 1971 г. из яда бразильской змеи **Bothrops pararaca**. Однако в результате его токсичности в клинической практике не применялся. В 1975 г. D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый пероральный иАПФ – каптоприл, который стал широко применяться в клинической практике. Началась эра иАПФ.



# Блокада РААС





# **Прямые ингибиторы ренина (ПИР):** **алискирен, еналкирен, ремикирен, дитекирен** **Доза – 300 мг, продолжительность действия –** **24 часа**

## **Механизм действия:**

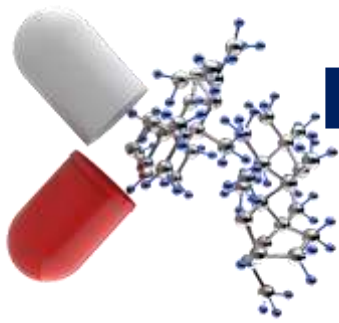
- Торможение синтеза и секреции **ренина** в юкстагломерулярном аппарате почек (продуцируется почками и накапливается в гранулах мезангиальных клеток)
- Блокирование превращения ангиотензиногена в ангиотензин-1
- Угнетение продукции альдостерона

## **Фармакодинамика:**

- Экскреция натрия
- Вазодилатация
- Повышение почечного кровообращения
- Понижение артериального давления
- Антипротеинурическое действие
- Угнетение оксидантного стресса и воспаления

**Показания к применению:** Артериальная гипертензия, ожирение





# Классификация иАПФ



## По строению:

- ✓ препараты, которые содержат сульфгидрильную (SH) группу (каптоприл, зофеноприл);
- ✓ препараты, содержащие карбоксильную (COOH) группу: эналаприл, беназеприл, квинаприл, лизиноприл, моексиприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандалоприл, цилазаприл;
- ✓ препараты, которые содержат фосфонильную группу (фозиноприл)

## По фармакокинетике:

### I. Активные препараты:

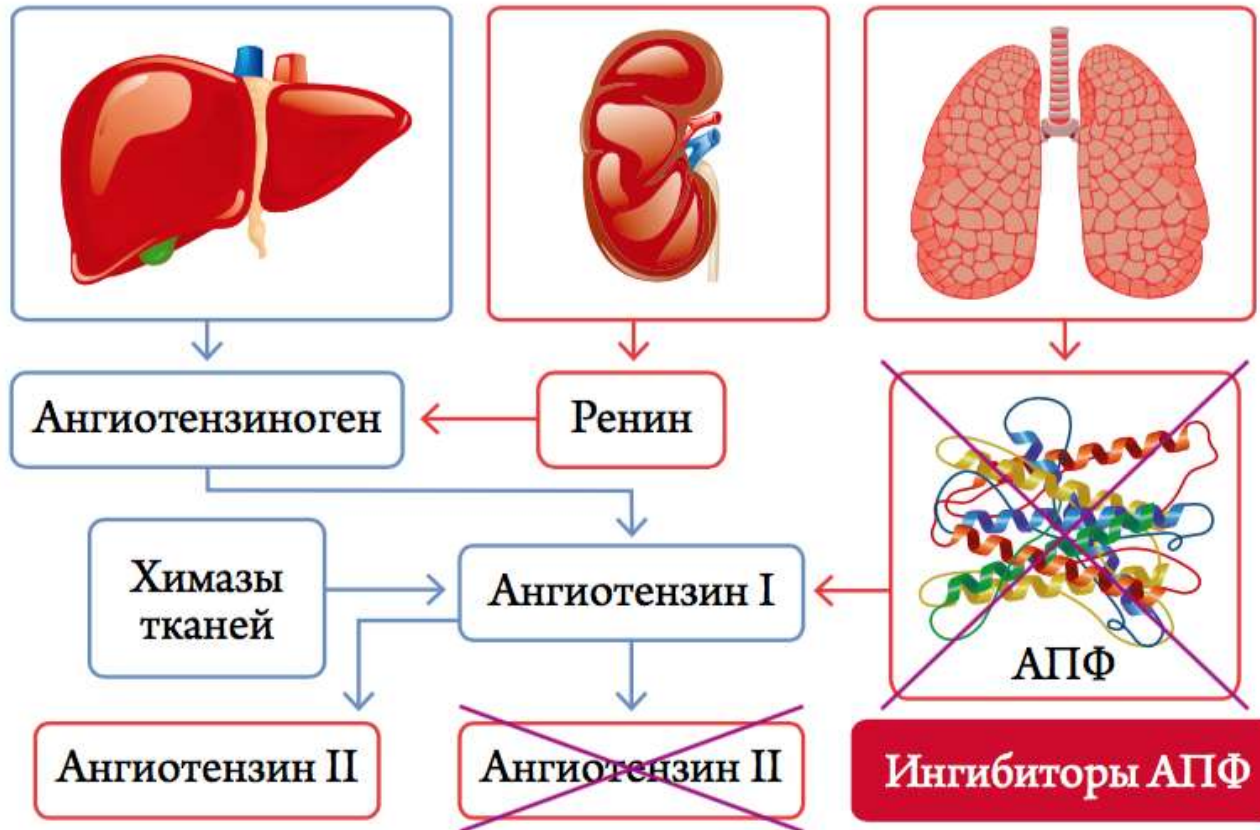
- ✓ Липофильные: каптоприл превращается в печени в менее активный метаболит
- ✓ Гидрофильные: лизиноприл, который не метаболизируется

### II. Пролекарства - препараты, которые в результате гидролиза превращаются в активные соединения:

- ✓ Экскретируются почками (60%):  
Эналаприл, Периндоприл, Беназиприл, Цилазаприл Квинаприл
- ✓ Экскретируются печенью и почками:  
Рамиприл, Фозиноприл, Моексиприл, Зофеноприл
- ✓ Экскретируются печенью (60%):  
Трандалоприл, Спираприл



# Механизм действия иАПФ



## Блокада АПФ приводит к :

Уменьшению сосудосуживающих факторов (ангиотензина II, альдостерона, антидиуретического гормона, эндотелина I, норадреналина).

Повышению сосудорасширяющих факторов (брадикинина, P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, оксида азота, предсердного натрийуретического пептида).



# Фармакодинамика иАПФ

- **Сосудистые эффекты** (АД↓, ОПСО ↓, венозная артериальная вазодилатация, улучшение кровообращения)
- **Кардиальные эффекты** (обратное развитие гипертрофии/ремоделиция ЛЖ, сохранение показателей метаболизма)
- **Антиатеросклеротическое действие иАПФ** (вследствие АТII↓ предупреждается модификация ЛПНП, формирование “пенистых клеток”, миграция и пролиферация ГМК сосудов)
- **Антитромботический эффект** (обусловлен активацией синтеза PGI<sub>2</sub> в эндотелии, угнетением адгезии и агрегации тромбоцитов, предупреждением образования тромбов артериального происхождения)
- **Почечные эффекты** (снижение давления в клубочковых капиллярах, натрийурез с задержкой калия, нефропротекция)

# Показания и побочное действие при назначении иАПФ

Традиционные показания	Новые показания	Побочные реакции
Артериальная гипертензия	Ишемическая болезнь сердца (острый инфаркт миокарда, стенокардия)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Гипотензия</li> <li>➤ Сухой кашель (↑брадикинина)</li> </ul>
Сердечная недостаточность разной этиологии на всех стадиях	Заболевания, ассоциированные с гипертрофией ЛЖ	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Аллергические реакции</li> <li>➤ Гиперкалиемия (↓альдостерона)</li> </ul>
	Гипертонический криз	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Головокружение, рефлекторная тахикардия;</li> </ul>
	Диабетическая нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Диспепсия – сухость во рту, искажение вкусовых чувств;</li> </ul>
	“Летальный квартет” – ожирение, СН, гиперлипидемия, АГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Повышение активности печеночных трансаминаз;</li> </ul>
	Реноваскулярная гипертензия	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Острая почечная недостаточность</li> </ul>

# Классификация блокаторов рецепторов ангиотензина II – сартаны (БРА)



## По строению:

### ➤ Бифениловые тетразолы:

Лозартан (Козаар)  
Кандесартан (Кандесар)  
Ирбесартан (Апровель)  
Олмесартан (Вотум)  
Азилсартан (Едарби)

### ➤ Небифениловые тетразолы:

Епросартан (Теветен)  
Телмисартан (Микардис)

### ➤ Гетероциклические соединения:

Вальсартан (Диован)

## По фармакокинетике:

- **Активные вещества** (Валсартан, Ирбесартан, Телмисартан), которые метаболизируются в печени на менее активные соединения.
- **Пролекарства** (Лозартан, Кандесартан, Олмесартан, Азилсартан), которые превращаются в печени в активные вещества.



# Механизм действия БРА





# Механизм действия БРА

- ✓ Блокаторы рецепторов ангиотензина II (блокируют рецепторы АТІ (I типа), что приводит к понижению АД, стимулируют рецепторы АТII (II типа), что приводит к вазодилатации
- ✓ Большинство препаратов имеют частичный агонизм к PPAR-γ и PPAR-δ рецепторов активаторов пероксисом, что и определяет их участие в коррекции углеводного и липидного обменов, противовоспалительный, антипролиферативный, антифибротический эффекты.





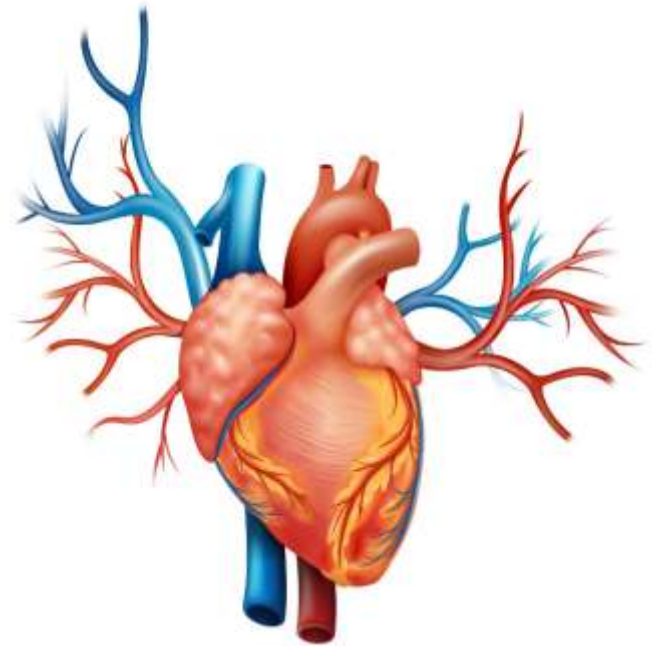
# Фармакодинамика БРА

Блокада рецепторов ангиотензина II (I типу) приводит к:

- ✓ Вазодилатирующему действию
- ✓ Антигипертензивному действию
- ✓ Кардиопротекторному действию
- ✓ Нефропротекторному действию
- ✓ Антипролиферативному действию

Возможна реализация:

- ✓ Церебропротекторного действия
- ✓ Стимуляции образования ренина
- ✓ Торможению жажды



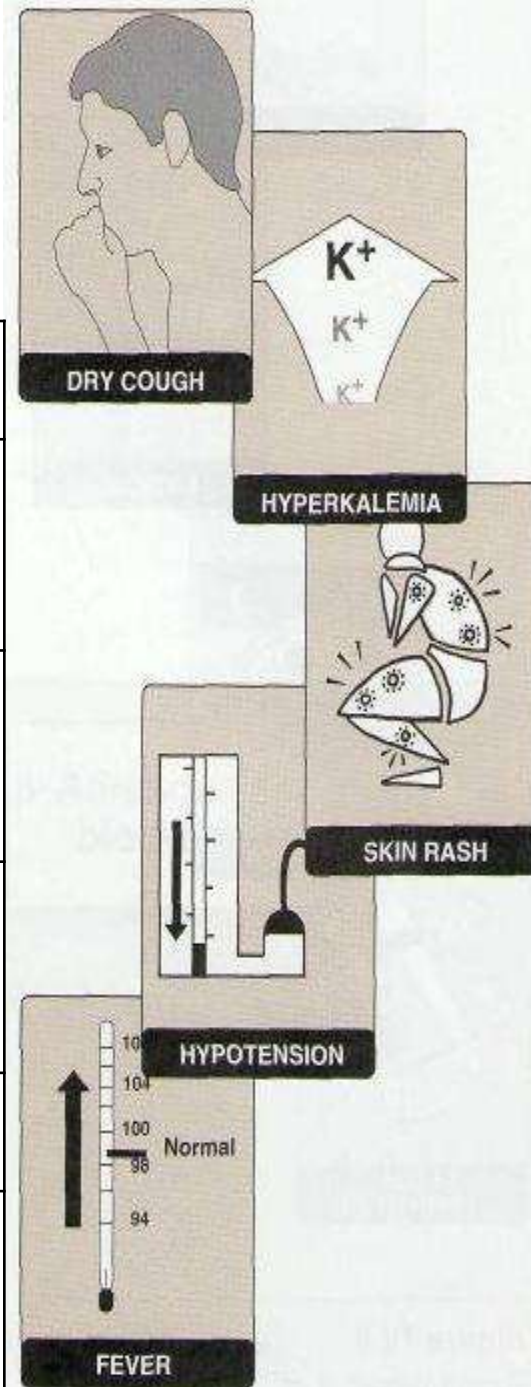
# Показания к применению БРА

- Лечение эссенциальной гипертензии:
- Как составляющая антигипертензивной терапии при лечении заболеваний почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа и протеинурией  $\geq 0,5$  г/сутки.
- Лечение хронической сердечной недостаточности (у пациентов возрастом  $\geq 60$  лет) в тех случаях, когда лечение ингибиторами АПФ невозможна по причине непереносимости, особенно вследствие появления кашля или по наличию противопоказаний



# Побочные реакции БРА

Часто	Редко
Головокружения	Сонливость, головная боль, нарушения сна
Вертиго	Чувство сердцебиения, стенокардия
	Абдоминальная боль, запор, диспепсия
	Кашель, одышка
	Аллергические реакции



# Внимание, интерактив!

**У больной при лечении гипертонической болезни на фоне приема препарата возник сухой кашель. Для какого препарата характерно такое побочное действие?**

- А. Резерпин**
- В. Эналаприл**
- С. Гидрохлортиазид**
- Д. Дротаверин**
- Е. Лозартан**



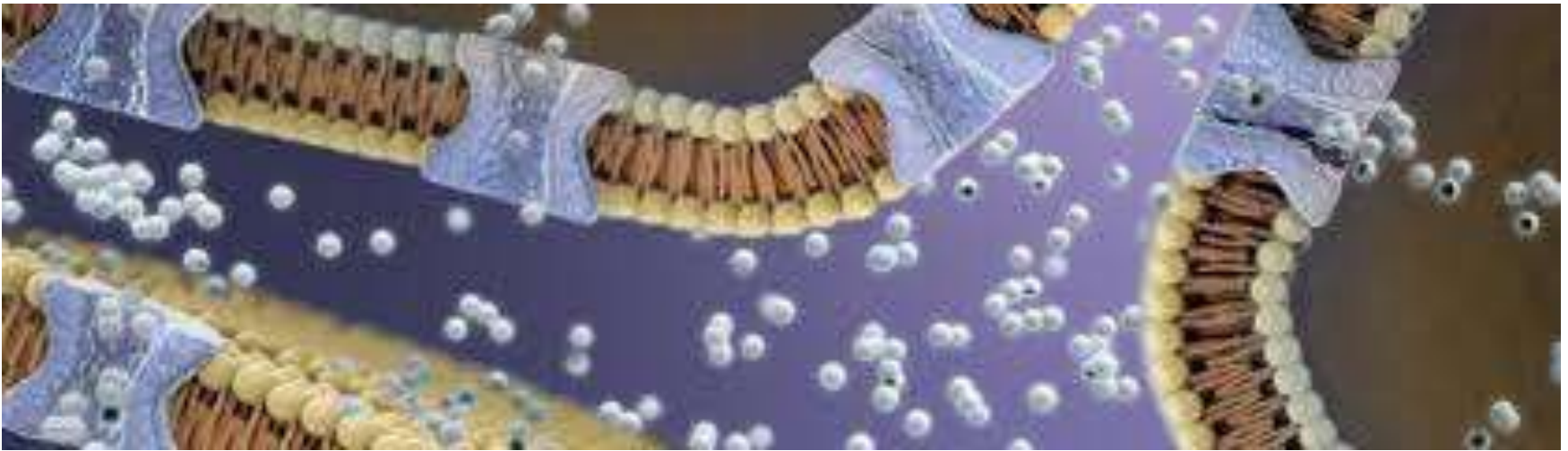
# Правильный ответ:

**У больной при лечении гипертонической болезни на фоне приема препарата возник сухой кашель. Для какого препарата характерно такое побочное действие?**



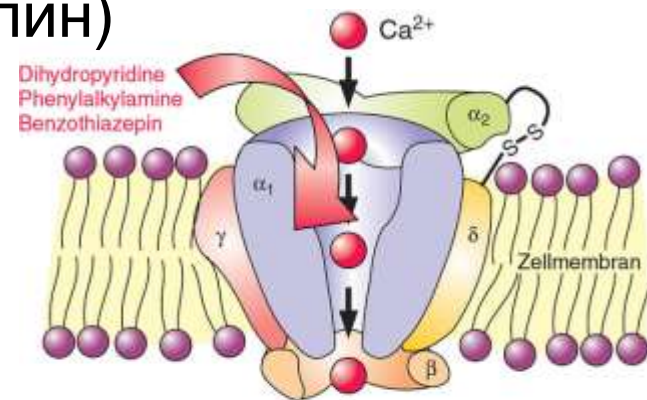
- A. Резерпин**
- B. Эналаприл**
- C. Гидрохлортиазид**
- D. Дротаверин**
- E. Лозартан**

# Блокаторы кальциевых каналов



# Классификация БКК по химическому строению

- Фенилалкиламины (Верапамил)
- Дигидропиридины (Нифедипин, Амлодипин, Лацидипин, Фелодипин, Лерканидипин)
- Производные бензотиазепина (Дилтиазем)



АТХ (АТС) классификация

С – Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

С08 - Антагонисты кальция

С08С - Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды

С08СА – Производные дигидропиридина

С08СА01 - Амлодипин

С08СА02 – Фелодипин

С08СА04 - Никардипин

С08СА05 - Нифедипин

С08СА06 – Нимодипин

С08D - Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сердце

С08ДА - Производные фенилалкиламина

С08ДА01 – Верапамил

С08ДВ - Производные бензотиазепина

С08ДВ01 - Дилтиазем

С08ДВ13 - Лерканидипин

# Классификация БКК по поколениям

Группы ЛП (специфичность)	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		II а	II в	
Фенилалкиламины (артерии<миокард)	Верапамил	Верапамил SR	Анимапил Галлопамил	-
Бензодиазепины (артерии=миокард)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем Алтизем	-
Дигидропиридины (артерии>миокард)	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Исрадипин Нисолдипин SR Фелодипин SR Никардипин SR	Исрадипин Бенидипин Манидипин Никардипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин Нивалдипин Фелодипин	Амлодипин Лацидипин Леркандипин Цилнидипин

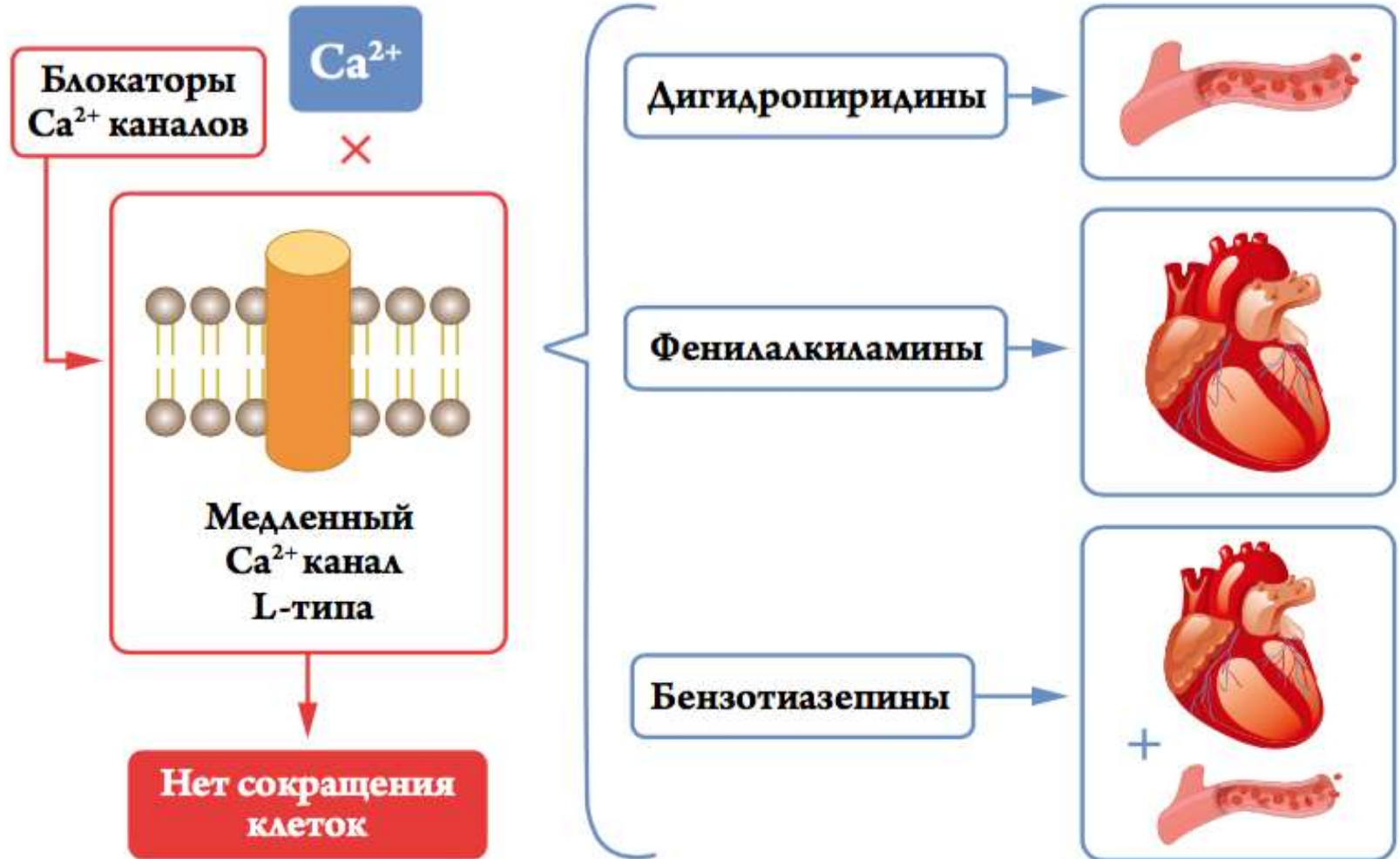
SR - sustained release  
 GITS - gastrointestinal system  
 SRO - sustained release oral  
 ER - extended release







# Механизм действия БКК



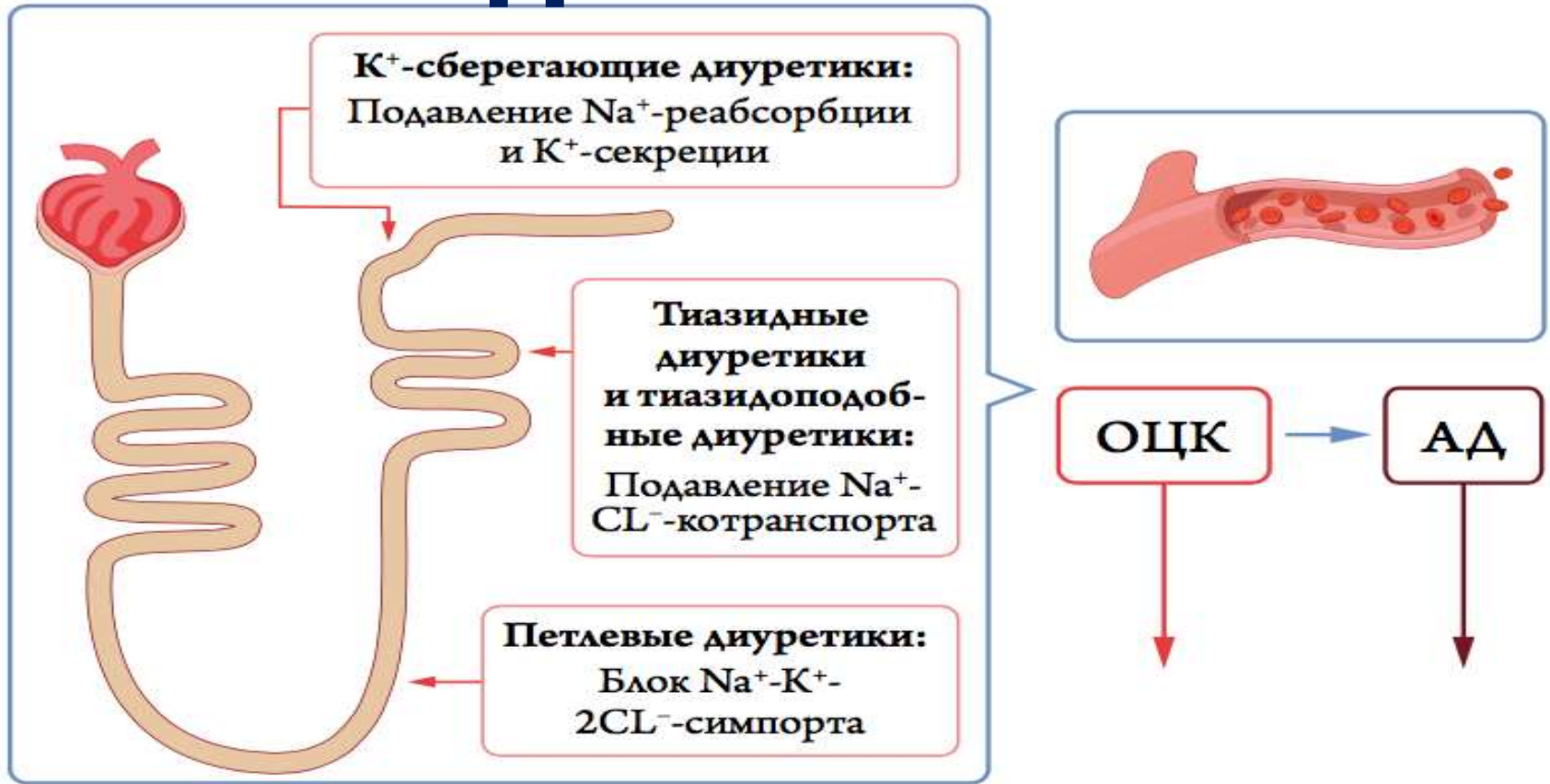
# ФАРМАКОДИНАМИКА БКК

<b>Сердце</b>		<b>Сосуды</b>		
<b><u>Проводящая система</u></b>		<b><u>Миокард</u></b>	<b><u>Коронарные</u></b>	<b><u>Периферические</u></b>
AV-узел:	CA-узел	↓ силы сердечных сокращений	расширение	↓общего сопротивления сосудов
	↓Автоматизма	↓работы сердца и постнагрузки	↑кровообращения и коллатералей	
↓Автоматизма и проводимости, ↑ЕРП	↓ЧСС	↓необходимости миокарда в кислороде	↑ доставки крови к сердцу	↓АД
<b>Противоаритмический</b> (только Верапамил, Дилтиазем)		<b>Антиангинальный</b>		<b>Гипотензивный</b>

# Показания и побочное действие БКК

<b>Показания</b>	<b>Побочное действие</b>
АГ, особенно при наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевания почек, подагра и др.)	гипотензия, тахикардия (нифедипин) при выраженном атеросклерозе – “синдром коронарного обкрадывания”
Нарушения мозгового кровообращения, мигрень (нимодипин, циннаризин)	Покраснения лица, головокружения, головная боль, нарушения зрения, гиперплазия десен, нарушения ЖКТ, печени, кашель, одышка
<u>Верапамил та дилтиазем</u> назначают при наджелудочковых экстрасистолах, тахиаритмии, трепетания и мерцания предсердий	<u>Верапамил, дилтиазем:</u> аритмогенность, сердечная недостаточность, отеки на голенях и косточках

# ДИУРЕТИКИ



## Общий механизм действия препаратов

- Диуретики снижают давление благодаря уменьшению реабсорбции натрия и воды, объема циркулирующей крови, а при длительном применении благодаря понижению общего сосудистого сопротивления, что является основой их антигипертензивного эффекта.
- Наиболее приемлимыми для длительного лечения артериальной гипертензии являются тиазидные, тиазидоподобные диуретики, антагонисты альдостерона.

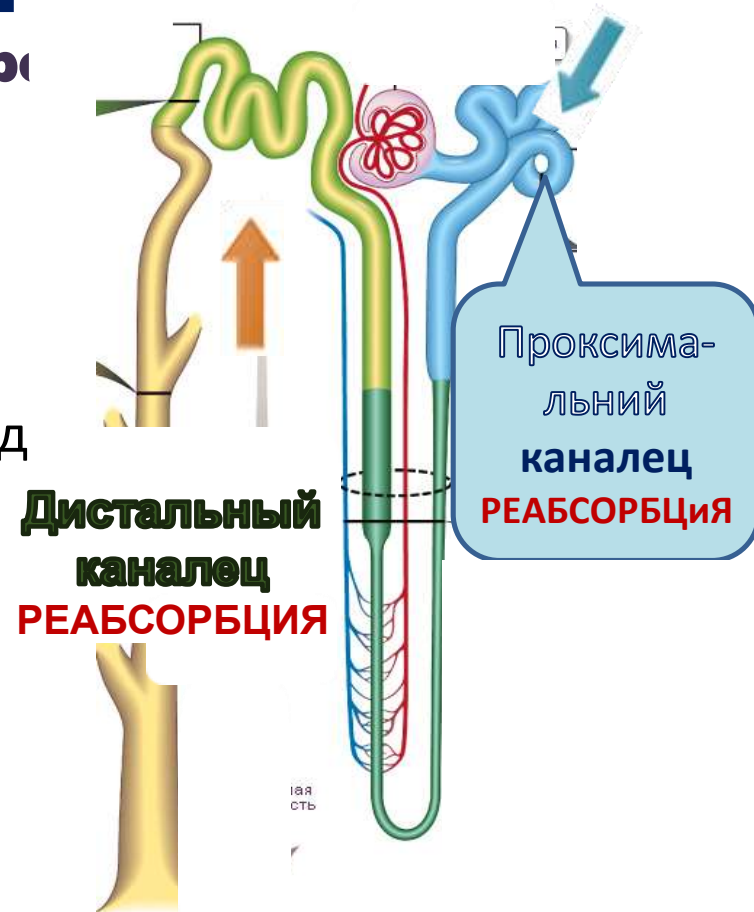
# Диуретики, влияющие на процессы реабсорбции. Салуретики.

## Тиазидные\* и сульфонамидные диуретики

- Действуют как в проксимальном, так и в дистальном канальцах.
- **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:**  
Гидрохлоротиазид (гипотиазид)\* Индапамид (арифон, индопресс, ипамид) Ксипамид (ксипогама)

### Особенности:

- Диуретический эффект средней силы (салуретики), требуют дополнительного введения препаратов калия (панангин).
- Выраженный гипотензивный эффект
- Задерживают кальций
- Практически не влияют на рН крови.



# Тиазиды, сульфонамиды

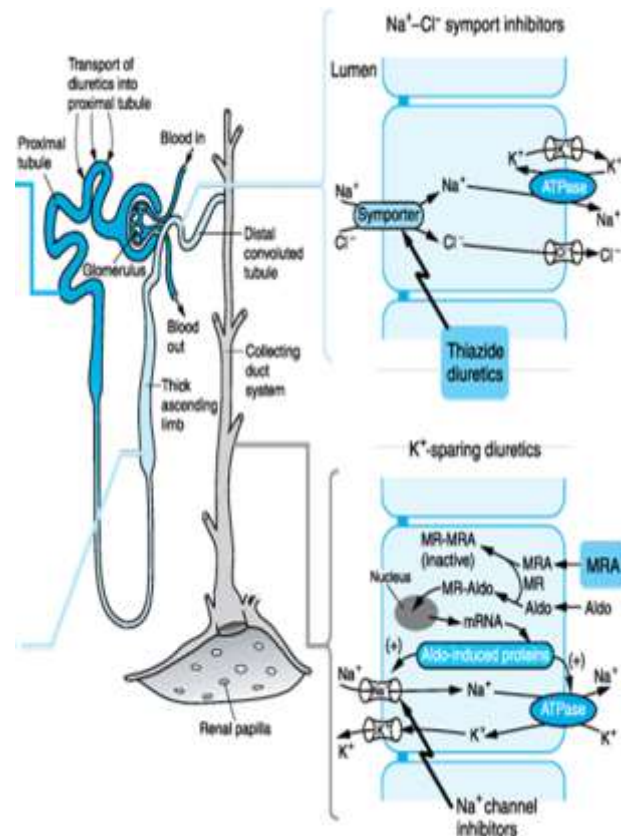
## Механизм действия

Секретируются в проксимальных и дистальных канальцах, активную реабсорбцию  $\text{Na}^+$ : присоединяются к участку связывания  $\text{Cl}^-$  на белках транспортерах, блокируют импорт  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , ↓ биоэнергетику в почках.

Угнетают активность ферментов сукцинатдегидрогеназы и карбоангидразы, ↓ образование  $\text{H}^+$  и его обмен на  $\text{Na}^+$ .  $\text{Na}^+$  остается в просвете канальца и выводится из  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ;

Эффективны как при ацидозе, так и при алкалозе.

**Усиливают экскрецию ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ . Снижают экскрецию ионов  $\text{Ca}^{2+}$  (остальные Д. ее увеличивают!).**



Механизм объясняется прямым и опосредованным из-за паратироидина усилением реабсорбции кальция, повышением всасывания кальция в кишечнике.

# Тиазиды и сульфонамиды

## Фармакологические эффекты

- Умеренное мочегонное действие
- Выраженный гипотензивный эффект.
- Тиазидные Д. не только снижают объем внутрисосудистой жидкости, но и значительно снижают чувствительность сосудов к сужающему воздействию констрикторных факторов, поэтому больше других Д. снижают АД.
- Индапамид обладает свойствами блокатора кальциевых каналов, поэтому оказывает выраженное сосудорасширяющее действие при умеренном мочегонном эффекте, уменьшает гипертрофию миокарда и **рекомендуется при артериальной гипертензии как препарат первой линии.**



# Тиазиды и сульфонамиды

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

гипоNa-емия, гипоK-емия, гипоMg-емия  
гиперCa-емия, отложение кальция в  
сосудах ↓ толерантности к глюкозе,  
гипергликемии задержка мочевой  
кислоты, гиперурикемия, артралгия;  
диспепсические проявления  
гиперлипидемия при длительном  
применении – панкреатит  
гипохлоремический алкалоз  
артериальная гипотензия головная боль,  
головокружение, слабость снижение  
потенции сыпь, фотосенсибилизация.





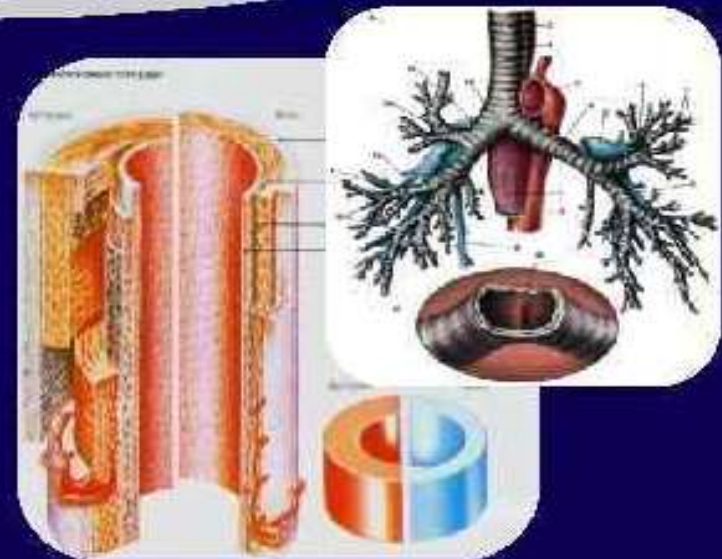
# $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ)

Различают 2 подгруппы  $\beta$ -адренорецепторов

$\beta$ 1-расположены преимущественно в сердце



$\beta$ 2-преимущественно в сосудах и бронхах



# β-адреноблокаторы (БАБ)

## C07A – Блокаторы β-адренорецепторов

C07AA - Неселективные блокаторы β-адренорецепторов

C07AA05 - Пропранолол

C07AA06 – Тимолол

C07AB - Селективные блокаторы β-адренорецепторов

C07AB02 - Метопролол

C07AB03 – Атенолол

C07AB07 – Бисопролол

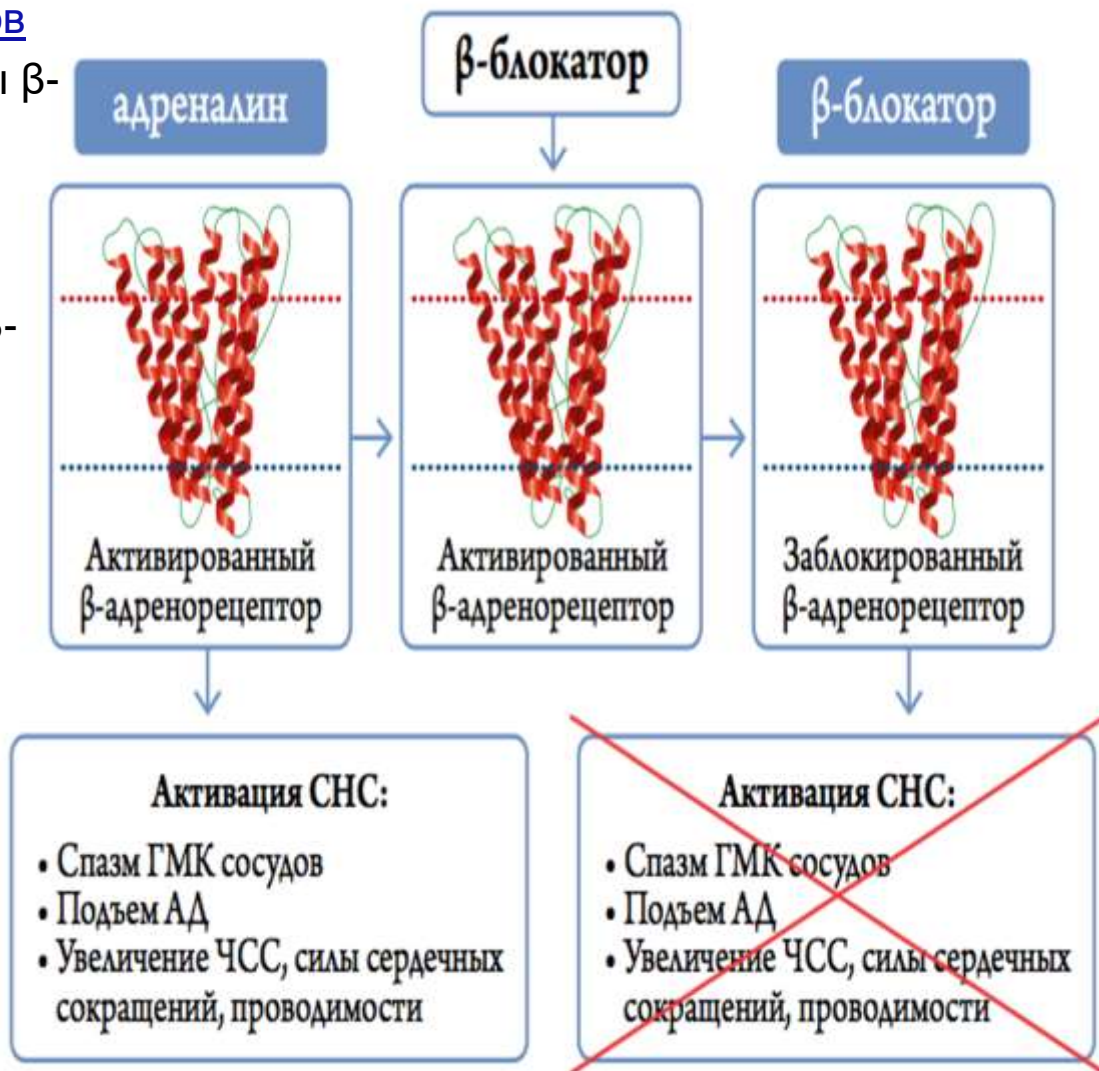
C07AB12 - Небиволол

C07AB13 – Талинолол

C07AG - Смешанные блокаторы α-и β адренорецепторов

C07AG01 - Лабетолол

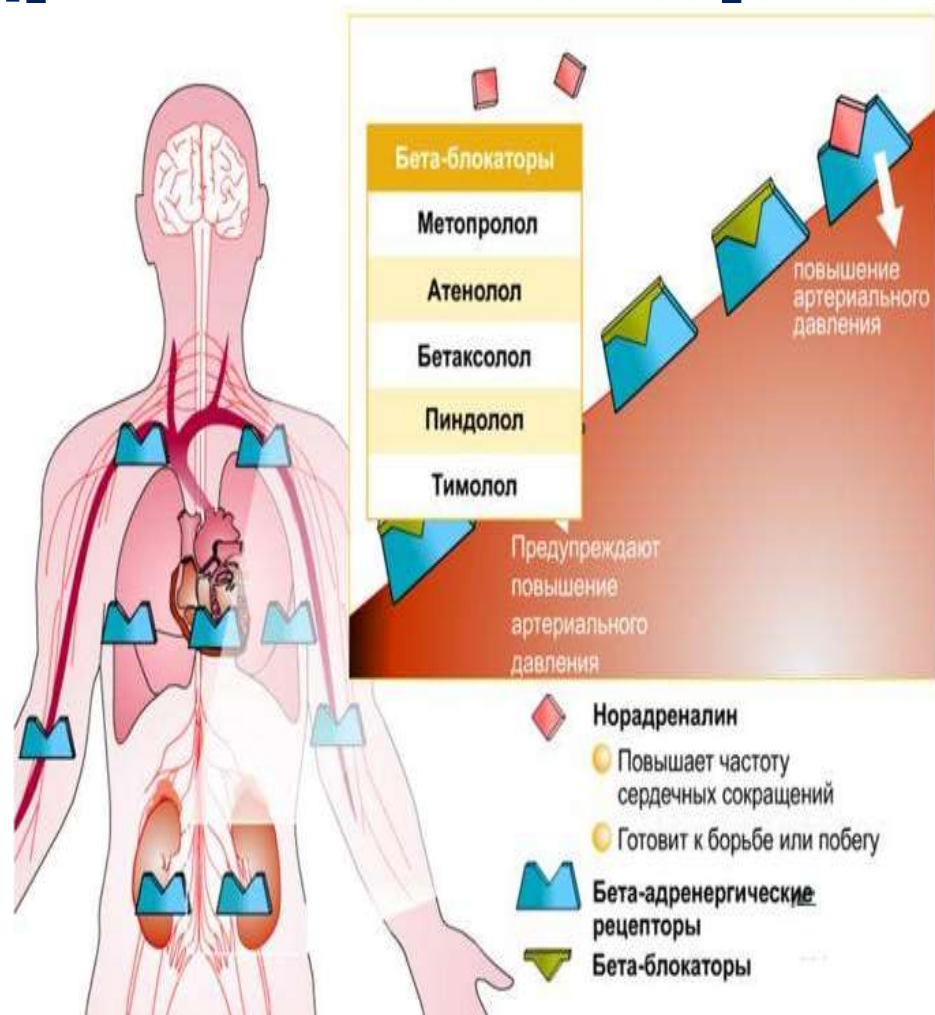
C07AG02 - Карведилол





# Механизм гипотензивного влияния бета-адреноблокаторов

- Блокада бета-1-рецепторов сердца приводит к уменьшению силы, частоты сердечных сокращений, минутного и ударного объемов.
- Блокада бета-1-рецепторов юктагломерулярного аппарата почек приводит к уменьшению секреции ренина и понижению тонуса периферических сосудов
- Карведилол и лабеталол понижают АД не только благодаря блокаде бета-адренорецепторов, а также блокаде альфа-адренорецепторов и расширению сосудов



# Фармакодинамика БАБ

## β-Адреноблокаторы

**β<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца**  
уменьшение ЧСС, АД, сократительной способности сердца, сердечного выброса

Уменьшение работы сердца, потребности в кислороде

**β<sub>1</sub> и β<sub>2</sub> - рецепторы периферических сосудов**  
увеличение периферического сопротивления сосудов

Увеличение диастолического АД

**β<sub>1</sub> и β<sub>2</sub> - рецепторы проводящей системы**  
уменьшение автоматизма, сердечной проводимости

Противоаритмическое действие

**β<sub>2</sub> -рецепторы бронхов, ЖКТ и др. сосудов**  
бронхоспазм, торможение выделения инсулина, спазм глад. муск. ЖКТ

Антирениновое действие, действие на углеводный обмен, функцион. состояние бронхов, матки и др.

## **Для лечения артериальной гипертензии назначают такие БАБ:**

- Кардиоселективные: не имеют внутренней симпатомиметической активности (Атенолол, Бетаксоллол, Бисопролол, Метопролол, Небиволол)

Вместе с блокадой бета 1 адренорецепторов, Небиволол способствует образованию оксида азота, который имеет вазодилатирующее действие.

Следовательно препарат понижет артериальное давление благодаря двум механизмам действия.

- Некардиоселективные: Не имеют внутренней симпатомиметической активности (Пропранолол (Анаприлин)); С альфа-, бета-блокирующей способностью (Карведилол(Коиол), Лабеталол (Лакард)).

**БАБ не относят к препаратам I линии для лечения неосложненной ГБ!**

# Препараты II линии



## Альфа1-адреноблокаторы:

Празозин, доксазозин – селективно блокируют альфа1-адренорецепторы в сосудах, а также угнетают активность фосфодиэстеразы. Назначают: в составе комплексной терапии АГ и у больных с аденомой предстательной железы.

Урапидил блокирует альфа1-адренорецепторы и серотониновые 5-HTA рецепторы в продолговатом мозге, назначают при АГ, гипертоническом кризе, феохромоцитоме

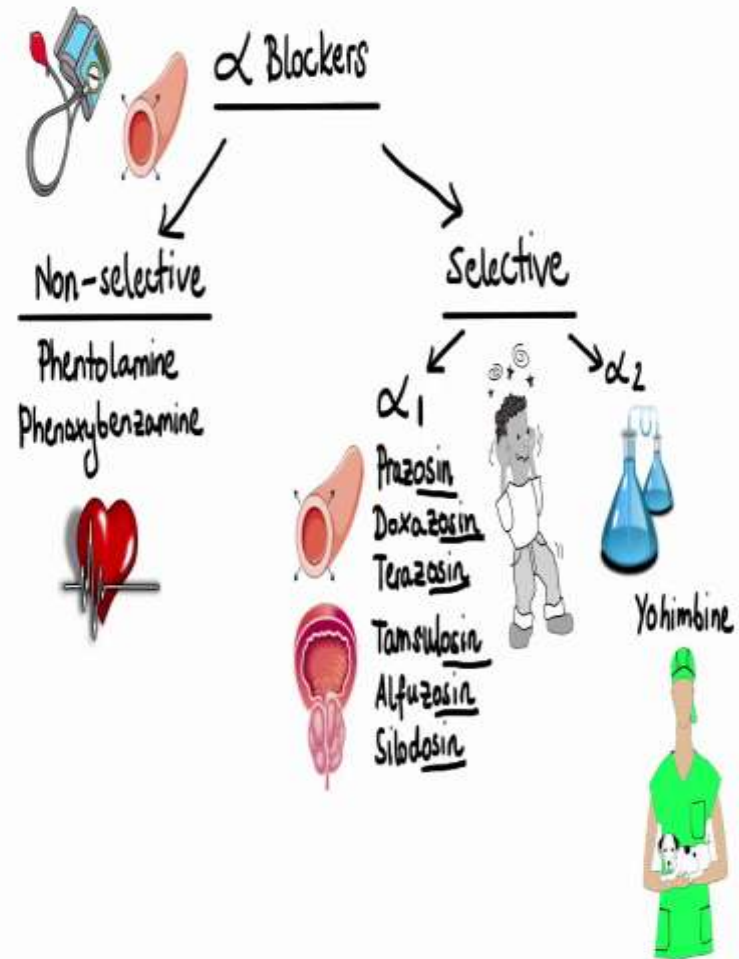
Антиадренергические препараты (симпатолитики) центрального действия: резерпин, раунатин - нарушают синтез депонирования, обратный захват медиаторов. Назначают в составе комплексной фармакотерапии АГ с вазодилататорами и диуретиками.

Вазодилататоры (папаверина гидрохлорид, дротаверин, магния сульфат, нитраты). Назначают для купирования гипертонического криза.

# $\alpha$ -адреноблокаторы

Механизм действия:

- Венозная и артериальная вазодилатация;
- Быстрый гипотензивный эффект;
- Выраженный гипотензивный эффект 1-ой дозы;
- Позитивно влияют на липидный обмен;
- Снижение продукции инсулина;
- Повышение чувствительности тканей к инсулину;
- Угнетение агрегации тромбоцитов;



# Препараты II линии



- Агонисты имидазолиновых рецепторов: моксонидин, рилменидин.
- **Механизм действия:** большая стимуляция центральных имидазолиновых рецепторов и меньшая альфа2-адренорецепторов сосудодвигательного центра (СДЦ). Большее преимущество отдают лечению больных с сахарным диабетом.
- **Фармакодинамика:** ↓ОПСС, ↓ артериальное давление, ↓ масса миокарда, сердечная гемодинамика не меняется, ↑ кровообращения в почках, нормализуют метаболизм, толерантность к глюкозе.
- **Показания:** эссенциальная артериальная гипертензия, в том числе больных сахарным диабетом.

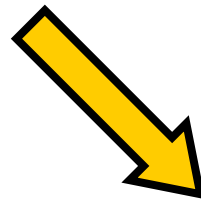


# Антигипертензивные ЛС центрального действия

клонидин  
метилдопа  
гуанфацин



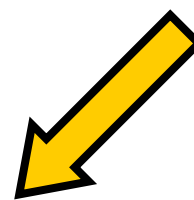
стимулируют  $\alpha_2$ -  
адренорецепторы  
СДЦ



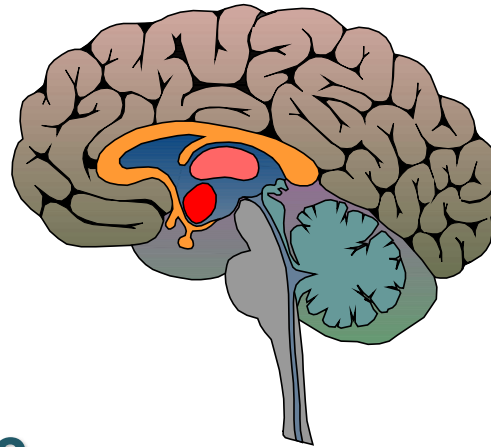
моксонидин  
рилменидин

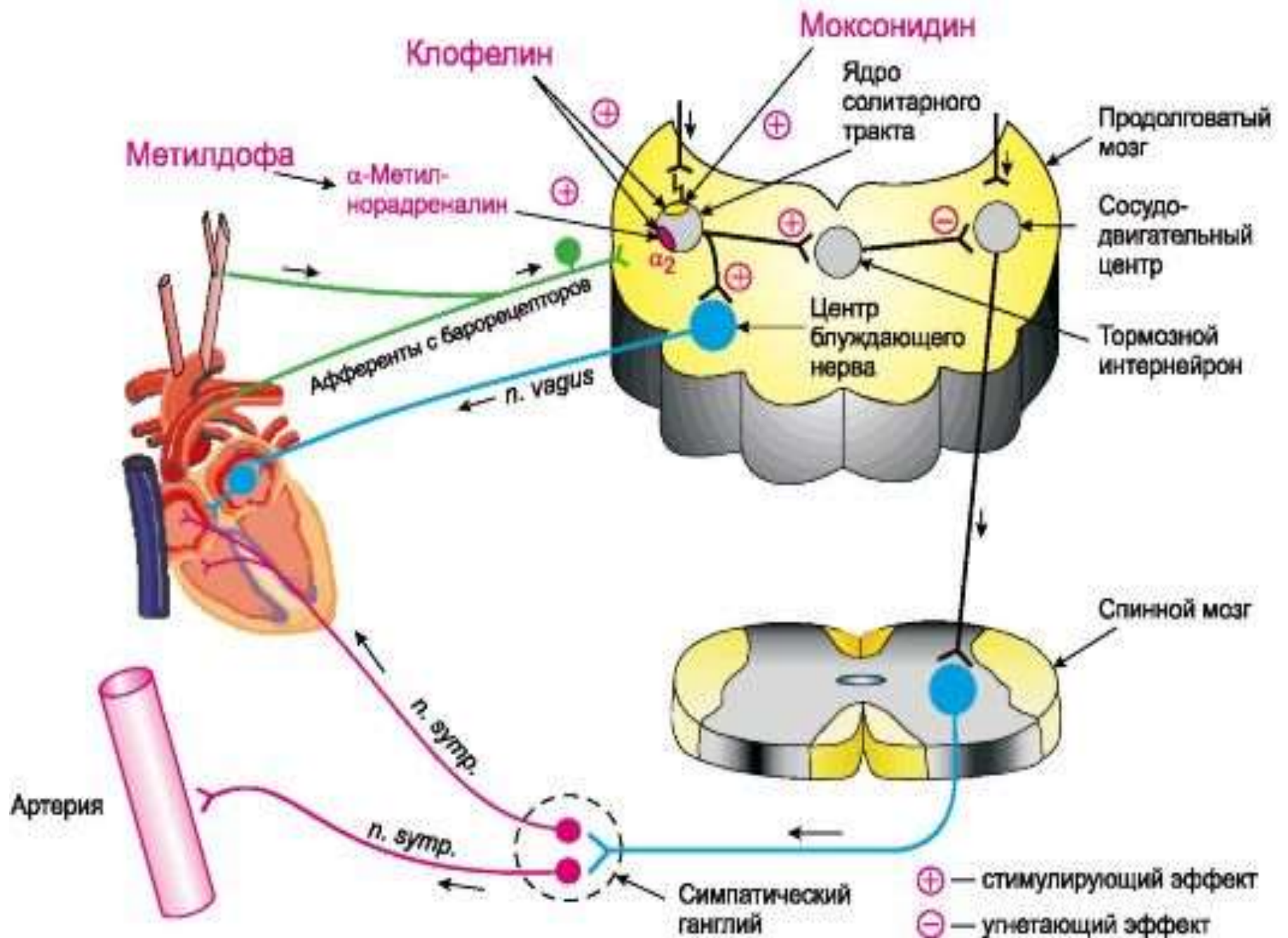


стимулируют  
имидазолиновые  
рецепторы СДЦ



нарушают выделение норадреналина из  
нервных окончаний, снижают симпатическое  
влияние СДЦ на сердце и сосуды





# Центральные альфа-агонисты: клонидин, метилдофа

- **Механизм действия:** стимуляция постсинаптических альфа<sub>2</sub>-АР, центральных адренергических нейронов, ядер солитарного тракта и I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов;
- **Фармакодинамика:**
  - Снижение сердечного выброса, ОПСС, АД.
  - Краткосрочная гипертензия (возбуждение постсинаптических альфа-АР сосудов)
  - Незначительная брадикардия, успокаивающее, снотворное, анальгезирующее действие, задержка ионов натрия, возможные отеки.
  - ↓ перистальтики кишечника, ↓ внутриглазного давления .
- **Показания к применению:** лечение гипертонического криза, реже – комплексное лечение артериальной гипертензии. Алкоголизм, передозировка наркотических анальгетиков.



# Клофелин (клонидин)

## Побочные реакции:

- Ортостатическая гипотензия.
- На протяжении первых 3 минут - краткосрочное повышение артериального давления.
- Сухость во рту.
- Запоры (в результате гипосекреции желудочного сока и кислоты хлористоводородной).
- Угнетающее влияние на ЦНС (сонливость, общая слабость, утомляемость, усиление влияния алкоголя, барбитуратов, иногда - депрессия, половая слабость).



**Гипертонический криз** – острое чрезмерное повышение АД, которое сопровождается клинической симптоматикой поражения органов-мишеней

### **Осложненный**

Экстренное состояние с **острым** или прогрессирующим поражением органов-мишеней, которое представляет **прямую угрозу** жизни пациента и требует **немедленного** (напротяжении часа) снижения АД

### **Неосложненный**

неотложное состояние **без признаков острого** или прогрессирующего поражения органов-мишеней, которое представляет потенциальную опасность жизни пациента и требует **быстрого** (от часов до суток), но не экстренного, снижения АД

# Определение гипертонического криза ESC 2018

**Гипертонический криз** – это ситуации, когда очень высокие показатели АД ассоциируются с острым гипертензивным поражением органов-мишеней, что обуславливает необходимость немедленного снижения АД для ограничения прогрессирования или устранения повреждения органов-мишеней





# Самые распространенные причины не контролируемой гипертензии



«Изолированное значительное повышение АД без признаков поражения органов-мишеней, как правило связанное с отменой или уменьшением назначенной терапии, или с тревогой (тревожными расстройствами) – не рассматривается как требующее немедленной терапии, а **требует возобновления или усиления антигипертензивной терапии или лечения тревоги**».



# Препараты для лечения неосложненного криза

- Ингибитор АПФ (короткого действия) – **каптоприл** (25-50 мг +ГХТЗ)<sup>1,2</sup>
- Блокатор Ca<sup>2</sup> каналов – **никардипин**<sup>1</sup> (**нифедипин** 10-20 мг)<sup>2</sup>
- $\alpha_1$  и  $\beta$  адреноблокатор – **лабеталол**<sup>1</sup> (**карведилол** 25-50 мг)<sup>2</sup>
- агонист  $\alpha_2$  адренорецепторов – **клонидин** (0,075-0,15 мг)<sup>1,2</sup>
- $\alpha_1$  адреноблокатор и стимулятор 5-HT-1A серотониновых рецепторов – **урапидил** (60-180 мг)<sup>1</sup>

**Сублингвально**

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension

2. Настанова та клінічний протокол **надання** медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», 2012 Наказ МОЗ №384 від 29.05.2012р.

# ЛС, препятствующие контролю АД



- ✓ Ненаркотические анальгетики
- ✓ Нестероидные противовоспалительные средства, в т.ч селективные ингибиторы ЦОГ-2
- ✓ Симпатомиметики (деконгестанты, средства для похудения, кокаин)
- ✓ Стимулянты (амфетамины, модафинил)
- ✓ Пероральные контрацептивы
- ✓ Циклоспорин, такролимус
- ✓ Эритропоэтин
- ✓ Венлафаксан
- ✓ Антиангиогенные ЛС. Ингибиторы СУР 17 А1 (при раке простаты)
- ✓ Препараты солодки
- ✓ Другие растительные средства (эфедра)



# TAKE – HOME MESSAGES



- ГБ – молчаливая убийца! Только ранняя диагностика та персонифицированная терапия позволяет снизить риски развития осложнений, улучшить качество и продлить продолжительность жизни пациентов
- Терапия антигипертензивными препаратами не может быть эпизодической, она длится всю жизнь пациента
- Фармацевт может значительно улучшить комплаенс пациентов (готовность выполнять назначения) и сохранить годы жизни

# ЛИТЕРАТУРА (основная)

- Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина. – 5-е изд. перероб. и доп. – М.: ГЭОТАР, 2018. – 1104 с.
- Харкевич, Д. А. Фармакология: учеб. пособие для студентов мед. вузов / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 760 с.
- Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology / B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor. – [14th ed.]. – The McGraw-Hill Companies, Inc., 2018. – 1250 p.
- Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics - 11th Ed. (2006)
- Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, 6th edition / Michelle A. Clark, Richard Finkel, Jose A. Rey, Karen Whalen [et al.] // Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. – 2015. – p. 664
- Rang and Dale's Pharmacology, 8th edition / H. P. Rang, J. M. Ritter, R. J. Flower and G. Henderson // Elsevier Ltd. – 2016. – p. 738

# ЛИТЕРАТУРА (дополнительная)

- Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии : монография / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко ; Под ред. В.Н.Коваленко. - К. : Либідь, 2002.- 503 с.
- Рекомендации по профилактике, диагностики, оценки и лечению артериальной гипертензии у взрослых (2017.) / Артериальная гипертензия.- 2018.- №1 – С.75-94 .
- Радченко А.Д.Нужны ли споры на тему: лучше сартаны или ингибиторы АПФ?//Артериальная гипертензия.-2014.-№2.-С.97-111
- Brandani L.Resistant hypertension: a therapeutic challenge//J.Clin. Hypertens.-2018.-Vol.20.-P.76-78
- Ernst M.E.,Moser M.Use of diuretics in patients with hypertension//N.Engl.J.Med.- 2009.-Vol.361.-P.2153-2164
- Oparil S.,Schmieder R.E.New approaches in the treatment of hypertension//Circ.Res.-2018.-Vol.116.-P.1074-1095.
- Сиренко Ю.Н.Нужны ли нам новые антигипертензивные комбинации или как из «вчера» попасть в «завтра»//Здоров`я України.-2018.-№2.-С.8-10

# Спасибо за внимание!



[anna.zajchenko@gmail.com](mailto:anna.zajchenko@gmail.com)