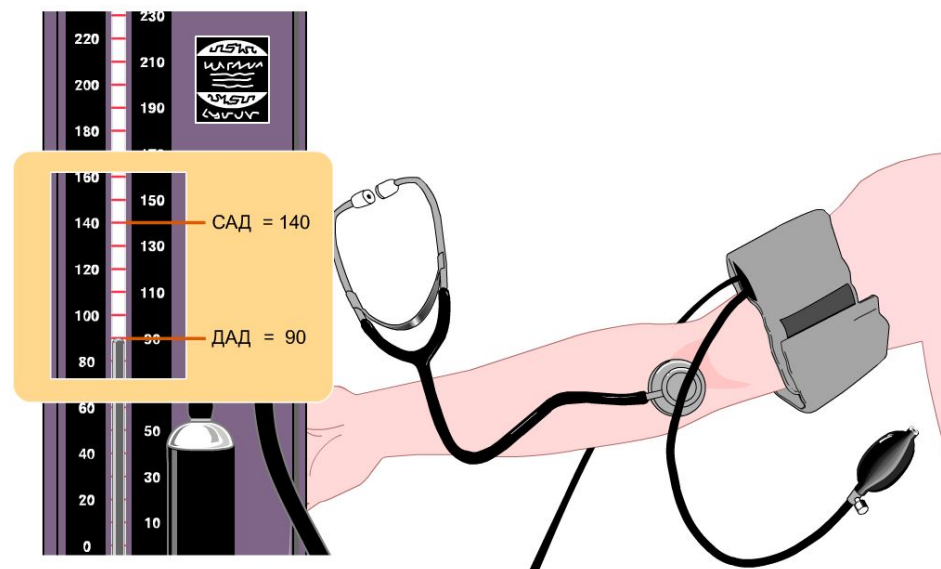


## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА



# **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА - ЛС, применяемые для снижения артериального давления (АД) при артериальной гипертонии (АГ)**

**Артериальная гипертония – заболевание,  
сопровождающееся стойким повышением АД.**

**Частота АГ среди населения составляет 30-40%;**

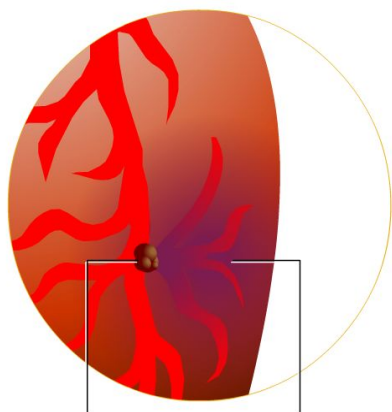
**У 20% больных АГ сочетается с коронарным  
атеросклерозом, 16% - с церебральным  
атеросклерозом, 25 % - с сахарным диабетом;**

**Опасна сердечно-сосудистыми осложнениями:  
инсульт, инфаркт**

**«Артериальная гипертония - как злая собака, которую  
нужно держать на цепи». А.Л.Мясников**

# Снижение АД на 5-6% снижает частоту СС осложнений 20-25%, мозговых инсультов на 35-40% .

Стенокардия



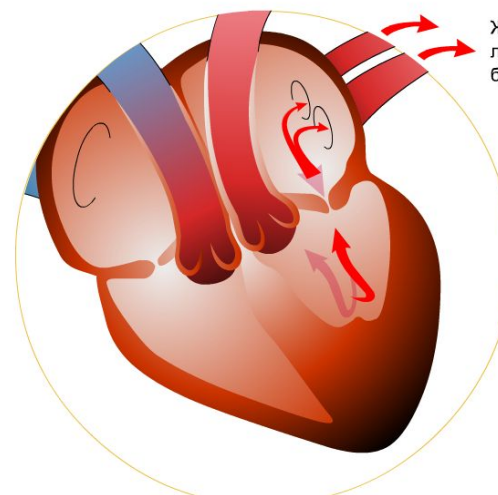
Коронарный атеросклероз

Инфаркт миокарда (сердечный приступ)



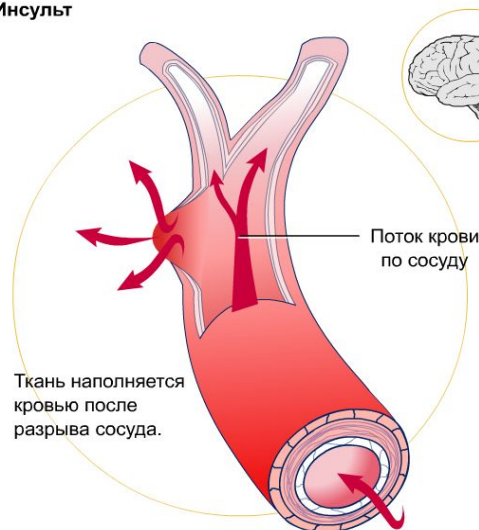
Бляшка

Застойная сердечная недостаточность

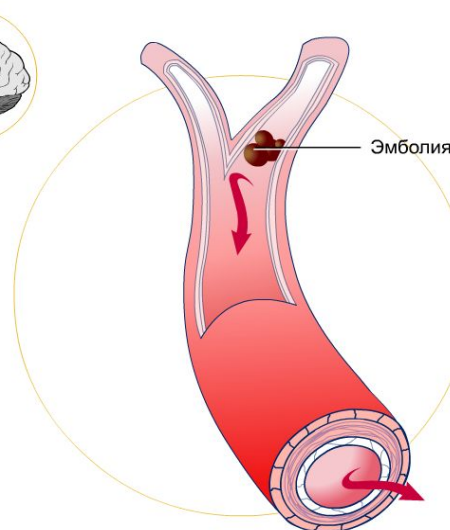


Жидкость застаивается в легких, конечностях и брюшной полости.

Инсульт



Геморрагический инсульт



Ишемический инсульт

## I. Основные факторы риска

- Мужской пол и менопауза у женщин
- Курение
- Холестерин > 6,5 ммоль/л
- Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин < 65 лет и мужчин < 55 лет)

## II. Дополнительные факторы риска

- Снижение ХС-ЛВП
- Повышение ХС-ЛНП
- Микроальбуминурия при диабете
- Нарушение толерантности к глюкозе
- Ожирение
- Сидячий образ жизни
- Повышение уровня фибриногена
- Эндогенный тканевой активатор плазминогена
- Ингибитор активатора плазминогена тип 1
- Липопротеин (а)
- Фактор VII
- Гомоцистеин
- d-димер
- С-реактивный белок
- Дефицит эстрогенов
- Chlamidia pneumoniae
- Определенное социально-экономическое положение
- Этническая принадлежность
- Географический регион

## Классификация уровня АД

<i>Категория</i>	<i>САД</i>	<i>ДАД</i>
<i>Оптимальное</i>	<b>&lt;120</b>	<b>&lt;80</b>
<i>Нормальное</i>	<b>&lt;130</b>	<b>&lt;85</b>
<i>Высокое нормальное</i>	<b>130-139</b>	<b>85-89</b>
<i>Степень I</i>	<b>140-159</b>	<b>90-99</b>
<i>Степень II</i>	<b>160-179</b>	<b>100-109</b>
<i>Степень III</i>	<b>&gt;180</b>	<b>&gt;110</b>

## Диагностические критерии стратификации риска

Категория риска	Диагностические критерии
Низкий риск (Риск 1)	I степень АГ, нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Средний риск (Риск 2)	II-III степень АГ, нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний I-III степень АГ, есть один и более факторов риска, нет поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Высокий риск (Риск 3)	I-III степень АГ, есть поражение органов-мишеней ± другие факторы риска, нет ассоциированных заболеваний
Очень высокий риск (Риск 4)	I-III степень АГ + сахарный диабет + другие факторы риска, есть ассоциированные заболевания и(или) состояния

## **Тактика лечения АГ**

***У больных АГ с низким и средним риском ССЗ лечение начинают с изменения образа жизни***

- **Отказ от курения и употребления алкоголя (не более 10-20 мл чистого этанола - женщины, 20-30 мл чистого этанола - мужчины);**
- **Модификация диеты (включение фруктов, овощей, морепродуктов, увеличивающих поступление К, Mg, Ca, ограничение животных жиров);**
- **низкосолевая диета 4-5 г в сутки (у пожилых до 2 г) снижает АД на 4-5 мм рт. ст., повышает эффективность терапии, солезаменители;**
- **Аэробные физические нагрузки по 30-45 мин 3-4 раза в неделю (изометрические нагрузки повышают АД);**
- **Снижение массы тела.**

## Немедикаментозное лечение АГ

Изменение	Рекомендации	Примерное снижение АД сист.
Снижение массы тела	Поддерживать нормальный вес (индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> )	5–20 мм рт.ст. на 10 кг
Питание в соответствии со схемой DASH*	Питание должно быть богатым фруктами, овощами и маложирными молочными продуктами с уменьшенным содержанием как насыщенного, так и общего жира	8–14 мм рт.ст.
Уменьшение потребления натрия с пищей	Потреблять не более 100 ммоль натрия (2–4 г натрия или 6 г хлорида натрия)	2–8 мм рт.ст.
Расширение физической активности	Регулярная аэробная физическая активность (например, быстрая ходьба, по крайней мере, 30 мин в день большую часть недели)	4–9 мм рт.ст.
Ограничение потребления алкоголя	Ограничить потребление алкоголя. Для большинства мужчин максимум 30 мл этанола в сутки (т.е. около 700 мл пива, 300 мл сухого вина, 90 мл виски или водки), для женщин и мужчин с небольшой массой тела максимум – 15 мл этанола в сутки	2–4 мм рт.ст.
Прекращение курения	Необходимо для уменьшения общего сердечно-сосудистого риска	

\* DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – «Диетические подходы к устранению гипертонии» – система питания, способствующая снижению АД [10]



***У больных АГ с высоким риском ССЗ медикаментозное лечение начинают немедленно.***

### ***Целевые уровни АД***

- У молодых людей АД снижают до 130/85 мм рт.ст.,
- у пожилых до 140/90 мм рт.ст.,
- при сахарном диабете до 130/80 мм рт.ст.,
- заболеваниях почек с протеинурией до 125/75 мм рт. ст.

### ***Антигипертензивные средства назначают***

- в малых дозах, затем в течение недель увеличивают до эффективных;
- комбинируют препараты с разным механизмом действия;
- лечение должно быть постоянным.

## ***Критерии эффективности терапии:***

### **Краткосрочные (1-6 мес. от начала лечения)**

- Снижение СД и(или) ДД на 10% и более или достижение целевого уровня АД
- Отсутствие гипертонических кризов
- Сохранение или улучшение качества жизни
- Влияние на модифицируемые факторы риска

### **Среднесрочные (> 6 мес. от начала лечения)**

- Достижение целевых значений АД
- Отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений
- Устранение модифицируемых факторов риска

### **Долгосрочные**

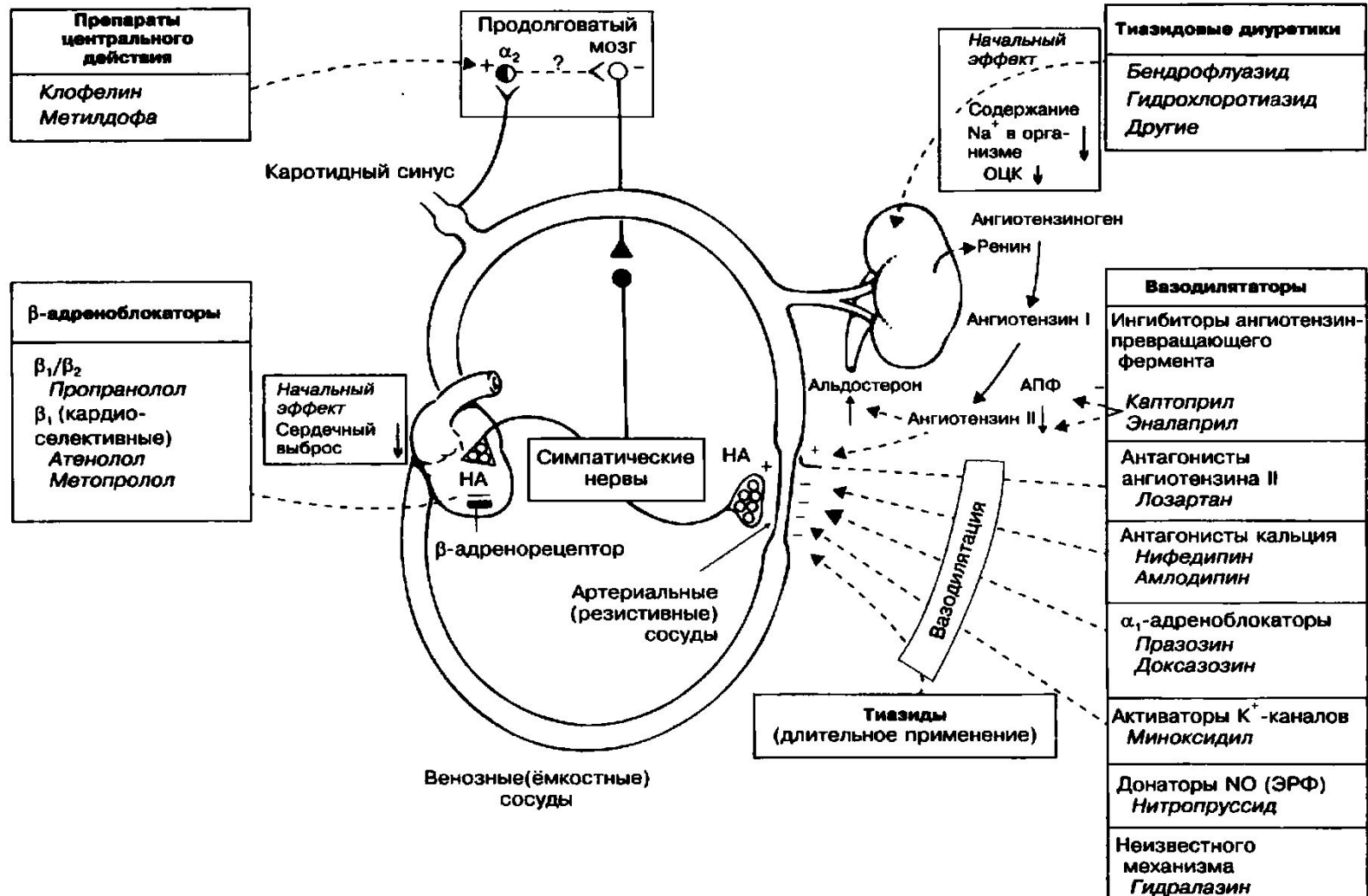
- Стабильное поддержание АД на целевом уровне
- Отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней
- Компенсация имеющихся сердечно-сосудистых осложнений

**«первого ряда» при длительном приеме**

- **Улучшают состояние органов-мишеней – вызывают регресс**
  - гипертрофии левого желудочка;
  - гипертрофии и гиперплазии гладких мышц артерий,
  - уменьшают протеинурию и количество креатинина в крови;
- **Не угнетают ЦНС;**
- **Не задерживают натрий и воду;**
- **Не нарушают обмен углеводов, липидов и мочевой кислоты;**
- **Не провоцирует подъем АД после отмены.**
- **Гипотензивное действие продолжается в течение суток и сохраняется физиологический циркадный ритм АД, коэффициент Т/Р - «провал/пик» - величина снижения АД в конце междозового интервала;**
- **Нормализация утреннего АД (утром чаще возникают инсульт и инфаркт).**

# Системное АД зависит от величины

- сердечного выброса (МОС),
- периферического сопротивления сосудов (ОПСС),
- объема циркулирующей крови (ОЦК) и вязкости крови.



# **КЛАССИФИКАЦИЯ антигипертензивных средств**

## **1. НЕЙРОТРОПНОГО действия.**

(↓стимулирующие адренергические влияния на ССС) :

### **а. центрального действия:**

- действующие на кору ГМ: **седативные;**
- подкорковые структуры: **нейролептики, транквилизаторы**  
центры продолговатого мозга:

- **агонист I1 и  $\alpha$ 2AP** клофелин

- **агонист  $\alpha$ 2AP** метилдофа

- **агонист I1** моксонидин

**прочие: MgSO4, резерпин, бета-адреноблокаторы, нитраты**

### **б. периферического действия:**

- **ГБ – азаметоний;**
- **симпатолитики –октадин;**
- **$\alpha$  -1,2-АБл: тропafen, фентоламин, пирроксан,**
- **$\alpha$  -1-АБл – празозин, доксазозин,**
- **$\alpha, \beta$  – АБл – лабеталол, карведилол**
- **$\beta$ 1,2 – АБл -пропранолол;**
- **$\beta$  1 –АБл – метопролол, атенолол, талинолол**
- **блокаторы периферических  $\alpha$  -1 AP и центральных СТ 5-НТ- урапидил**

## **2. Средства, влияющие на РААС:**

- ИАПФ – **каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл;**
- **блокаторы АТ-1 (ангиотензиновых рецепторов) – лозартан, валзартан, кандесартан, телмисартан**
- **Блокатор вазопептидаз - ОМАПАТРИЛАТ**
- **Блокатор синтеза ренина - алискирен**
- **Бета-адреноблокаторы**

## **3. Мочегонные средства:**

**гидрохлортиазид, индапамид, фуросемид, спиронолактон. эплеренон**

## **4. Вазодилататоры**

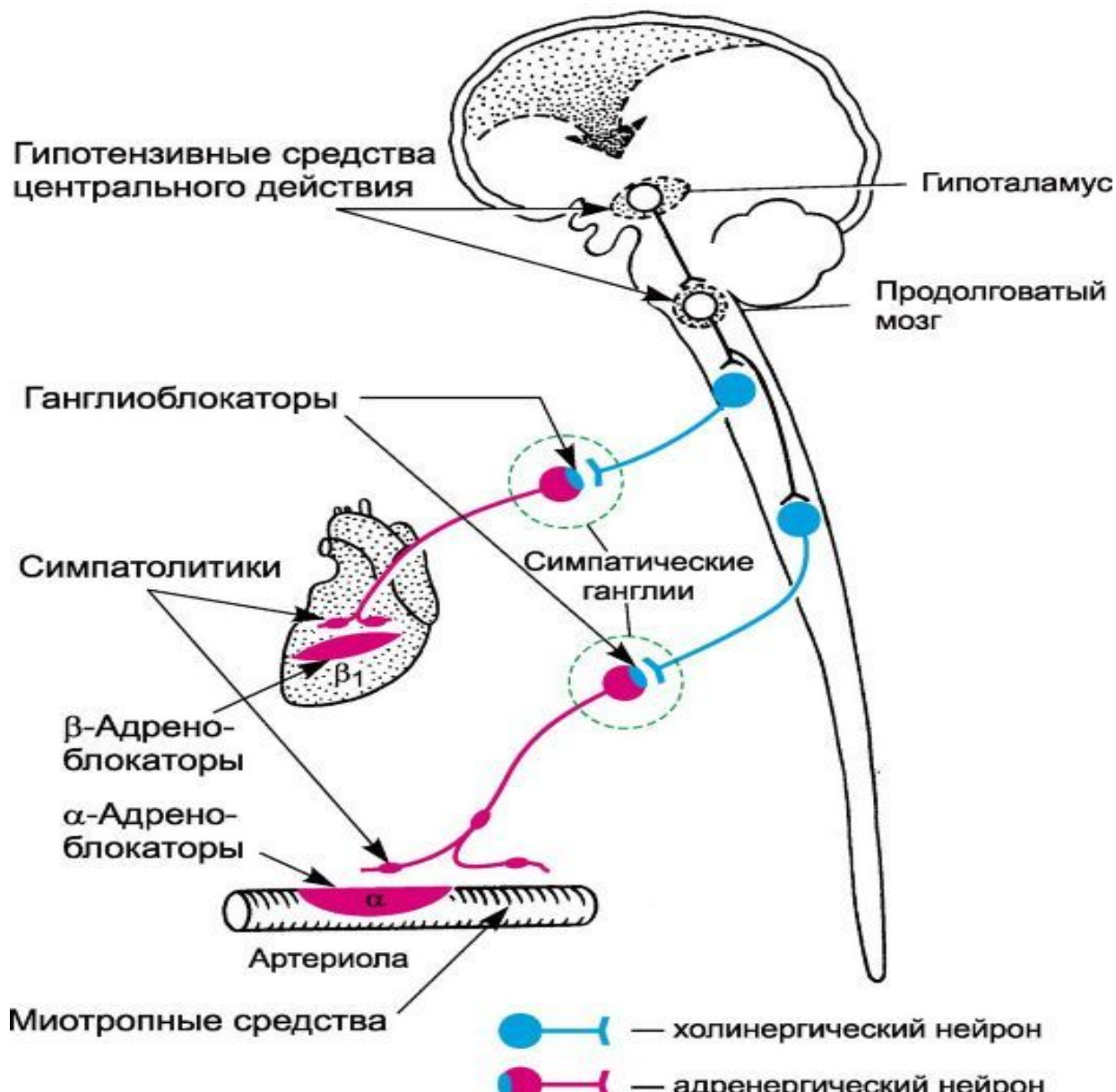
**Миотропные средства:**

**артериолярные вазодилататоры – гидралазин**

**артерио-венозные вазодилататоры – На нитропруссид;**

**Блокаторы Са-каналов: нифе-, амло-, никардипин, дилтиазем**

# Антигипертензивные средства НЕЙРОТРОПНОГО действия



## Антигипертензивные средства центрального нейротропного действия

СДЦ продолговатого мозга регулирует АД при участии пресинаптических имидазолиновых I1 и  $\alpha$ 2AP.

- эндогенным лигандом I-1P является метаболит аргинина – агмантин
- **$\uparrow$  I-1 и  $\uparrow$   $\alpha$ -2 AP СДЦ  $\rightarrow$   $\uparrow$  тормозной интернейрон  $\rightarrow$   $\downarrow$  высвобождения НА к прессорным нейронам.**

Кроме того, I-1 P расположены в

- гипоталамусе ( $\downarrow$  выделения нейропептида Y и глюкозы в крови)
- каротидных клубочках ( $\uparrow$  функции);
- почки, надпочечники ( $\downarrow$  реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах,  $\downarrow$  выделения Адр. и НА);
- поджелудочная железа ( $\uparrow$  выделения инсулина)
- жировая ткань ( $\uparrow$  липолиза).



**Клофелин** (клонидин, гемитон, катапрессан) – производное имидазолина.

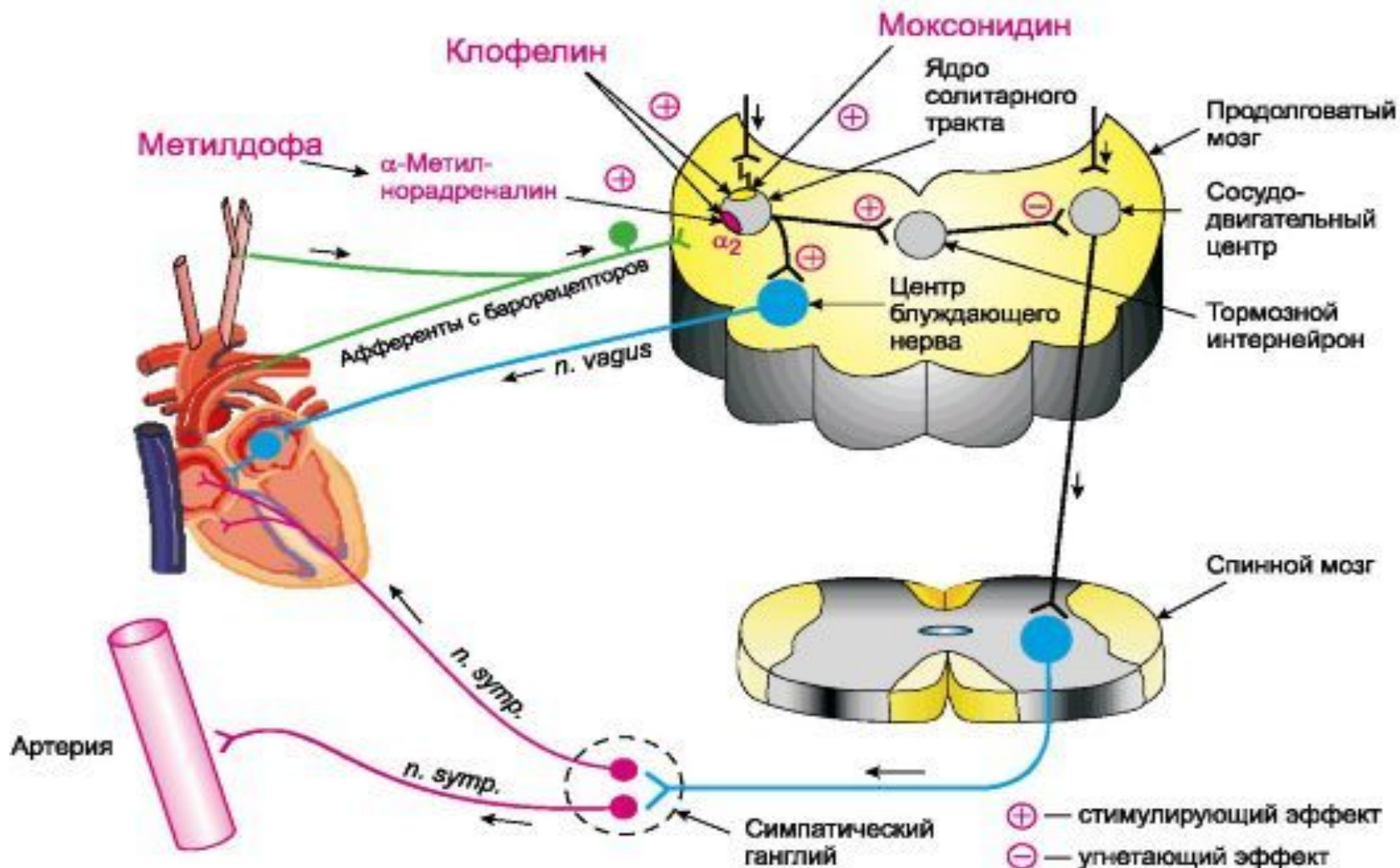
- ↑ **I1 и α2AR** ядер гипоталамуса, солитарного тракта, продолговатого мозга → ↑ *тормозной интернейрон* → ↓ активности СДЦ → ↓ поток спонтанных симпатических импульсов на сердце и сосуды,
- ↑ тонус блуждающего нерва;
- ↑ периферические пресинаптические α2AR → ↓ НА из варикозных утолщений СН
- ↓ выделение ренина

---

↓ тонус периферических сосудов и работа сердца

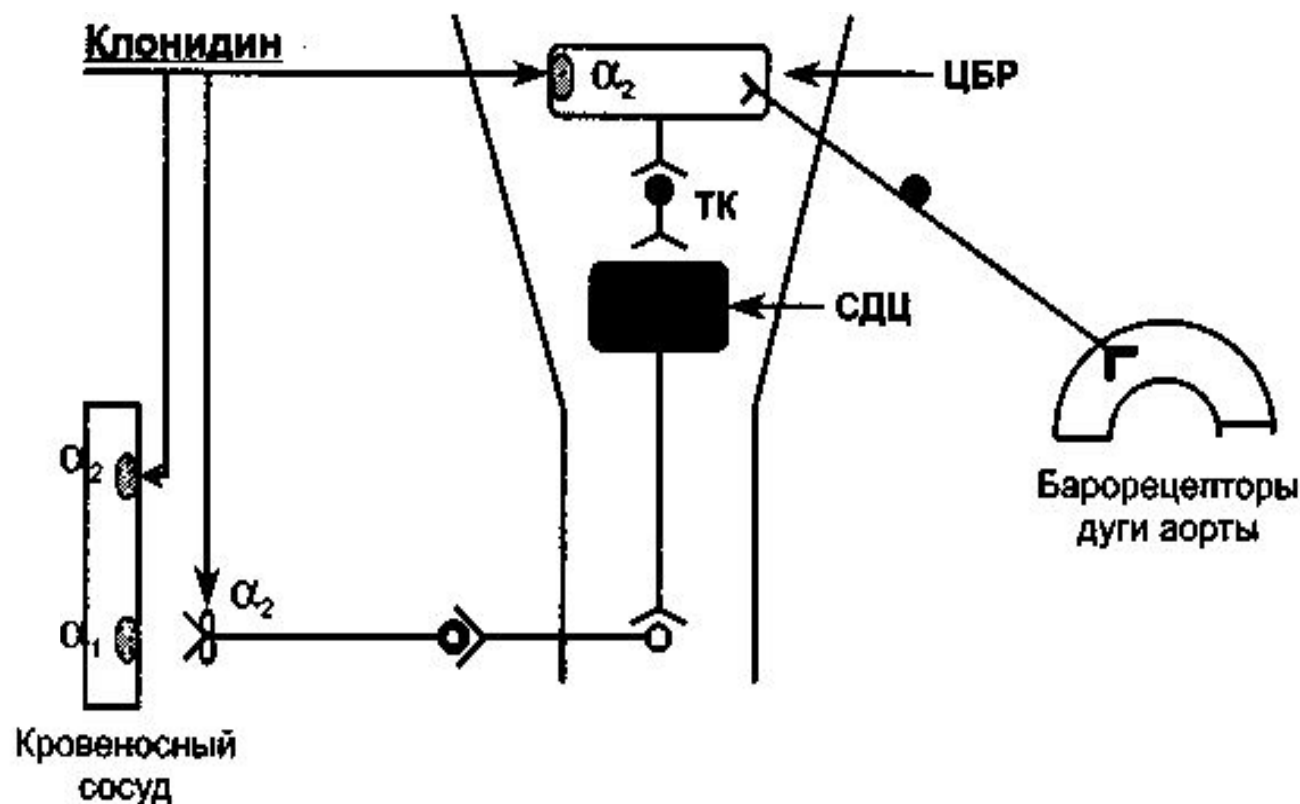
$$\downarrow \text{ОПСС} + \downarrow \text{МОС} = \downarrow \text{АД}$$

# Антигипертензивные средства центрального нейротропного действия



- обусловлены нарушением выделения НА, АХ, Д, глутаминовой и аспарагиновой кислот, влияет на различные структуры ГМ
- **седативное и снотворное** действие (способствуют достижению АГТ действия, но вызывает сонливость, депрессии, снижение работоспособности, половой функции);
  - **обедняет мозговой кровоток;**
  - **аналгезия**, в дозах не вызывающих снижение АД, ↑ выделение ЭФ и ЭК, ↑  $\alpha_2$ АР А- и С-волокон, задних рогов спинного и продолговатого мозга;
    - ↓ **t тела;**
    - ↑ **аппетита;**
    - ↓ **секреции слюнных желез, сухость во рту** (↑ $\alpha$ -АР и повышают вязкость слюны),
    - **запоры;**
    - **задерживает натрий и воду в организме** (↓ почечный кровоток и СКФ, вызывает отеки – это механизм формирования резистентности к клофелину. Для преодоления резистентности назначают с диуретиками).
  - ↓ **внутриглазное давление (ВГД)**

- **потенцирование действия средств, ↓ ЦНС, алкоголя,**
- **у детей остановка дыхания;**
- в первые 2-3 недели приема **↑ уровня гормона роста, ↓ секреции инсулина;**
- **замедление АВ-проводимости, опасность бронхоспазма** (относительное ↑ тонуса n.vagi);
- **NB!!!** при в/в введении кратковременное (5-10 мин) **повышение АД** из-за преобладания прямого ↑ α-АР в сосудах над центральным действием;
- **NB!!!** резкое прекращение приема, особенно без «прикрытия» другими гипотензивными средствами, приводит к развитию **синдрома отмены:** головной боли, тошноты, тахикардии, аритмий, гипертонического криза, коронарной ишемии.
- Отмену надо проводить постепенно - от 10 дней до 1,5 мес.
- для купирования синдрома - α- или α-,β- адреноблокаторы.



**Рис. 45.** Механизм влияния клонидина на кровеносные сосуды.

ЦБР – центр барорецепторного рефлекса; СДЦ – сосудодвигательный центр;

ТК – тормозные клетки.

Клонидин стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы центра барорецепторного рефлекса. При этом через тормозные нейроны угнетается сосудодвигательный центр. Клонидин стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы на окончаниях адренергических волокон и уменьшает выделение норадреналина. Клонидин стимулирует внесинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы и вначале может вызывать сужение кровеносных сосудов.

## Показания к применению:

- гипертонический криз - парэнтерально, сублингвально;
- АГ курсовое лечение – внутрь, **в настоящее время не применяют;**
- мигрень (провоцируемая шоколадом и цитрусовыми);
- лечение опиатной, алкогольной абстиненции;
- ОУГ («Изоглаукон»);
- для обезболивания в хирургии, ортопедии, при инфаркте миокарда, родах;
- премедикация наркоза

## Противопоказания:

- тяжелый атеросклероз сосудов ГМ;
- депрессии;
- брадикардия;
- АВ-блокада 2-3 степени, слабость синоатриального узла,
- артериальная гипотензия;
- кардиогенный шок;
- ХН Кровообращения
- профессиональные ограничения

## ***Фармакокинетика клофелина:***

- **всасывается в ЖКТ,**
- **можно вводить парэнтерально,**
- **максимум эффекта через 1-2 часа,**
- **продолжительность до 6-8 часов,**  
**назначается 2-4 раза в день (не всегда удобно).**
- **выводятся почками в виде метаболитов.**

**В течение многих лет клонидин был ведущим гипотензивным препаратом.**

**Аналогом клофелина является *гуанфацин (эстулик)*, нежелательные эффекты которого выражены слабее, назначают 1 раз в сутки.**

## **Отравление клофелином:**

- заторможенность, головная боль, слабость
- гипотермия,
- гипорефлексия и гипотония скелетных мышц,
- кратковременная артериальная гипертензия сменяется ортостатической гипотонией,
- брадикардия, АВ-блокада,
- Кома

### **Лечение:**

- интубация трахеи, кислородотерапия;
- промывание желудка с активированным углем;
- назначение антагонистов (налоксон, атропин, блокатор Д-Р - метоклопрамид, блокатор 5НТЗ-рецепторов-ондансетрон);
- инфузионная терапия;
- гемосорбция



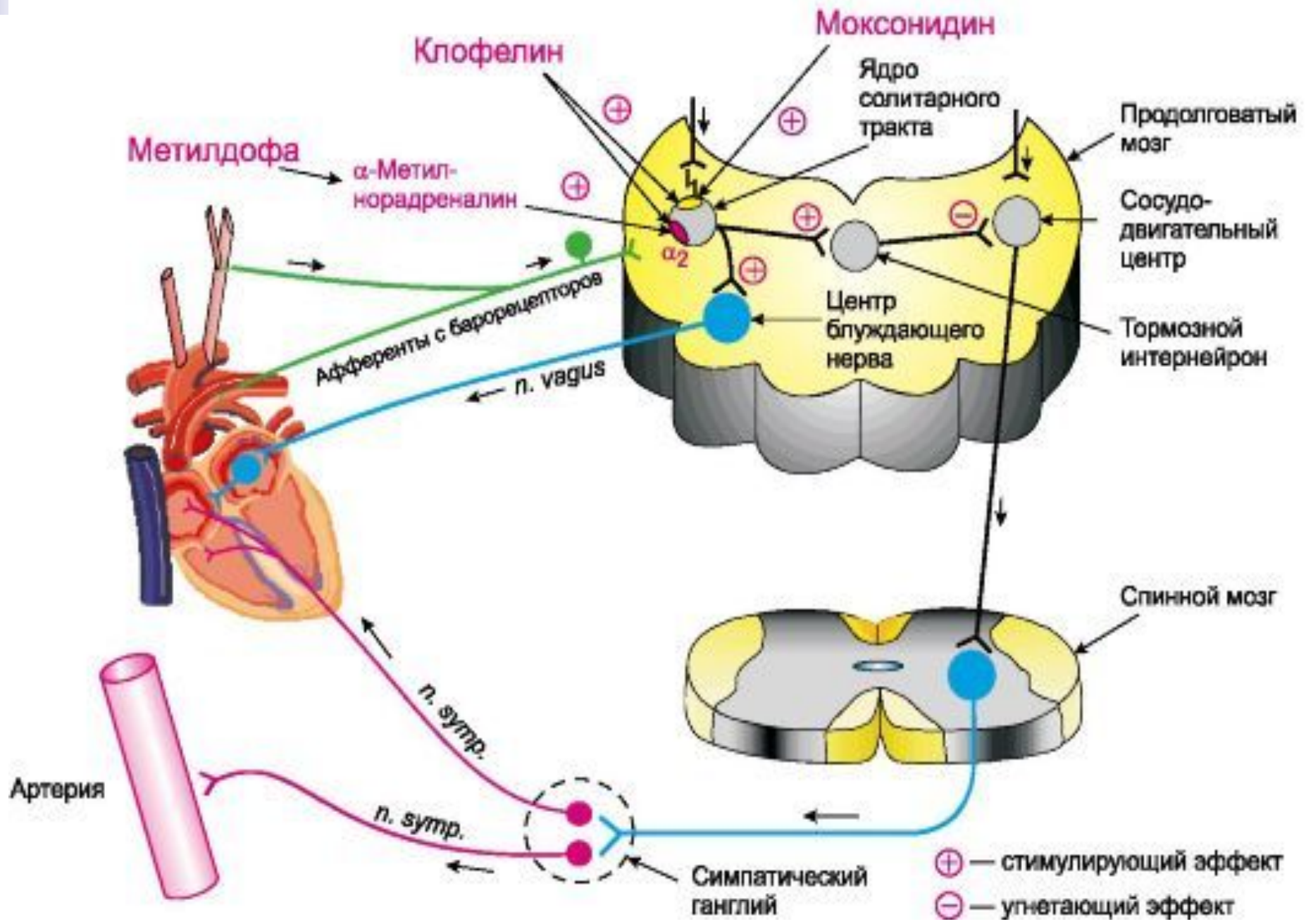
# Метилдофа (допегит, альдомет)

## По теории ложного медиатора

- Метилдофа в ЦНС в  $\alpha$ -метилнорадреналин,
- $\uparrow \alpha_2AR$  и  $11 \rightarrow \downarrow$  активность нейронов СДЦ,
- $\downarrow$  поток симпатических импульсов на сердце и сосуды;
- $\downarrow$  выделение ренина;
- в тканях мозга  $\downarrow$  НА, дофамина и серотонина

$\rightarrow \downarrow$  ОПСС +  $\downarrow$  МОС =  $\downarrow$  АД





Метилдофа

Клофелин

Моксонидин

Продолговатый мозг

Сосудо-двигательный центр

Тормозной интернейрон

Ядро солитарного тракта

Центр блуждающего нерва

Спинной мозг

Афференты с барорецепторов

*n. vagus*

*n. symp.*

*n. symp.*

Симпатический ганглий

Артерия

$\oplus$  — стимулирующий эффект

$\ominus$  — угнетающий эффект

## Фармакологические эффекты метилдофы

- **седативное** (заторможенность, сонливость, депрессии)
- в отличие от клофелина ↑ **мозговой кровоток, у молодых пациентов не снижает сердечный выброс;**
- **задерживают натрий и воду в организме, вызывая отеки** (требуется назначения диуретиков);
- аутоиммунная **гемолитическая анемия** (необходим регулярный гематологический контроль!, через 3-6 мес лечения М., иногда требует назначения ГК);
- **гепатотоксичность** (гепатит, повышение активности трансаминаз, холестаза, гипербилирубинемия, некроз печени);
- **гиперпролактинемия** (гинекомастия, галакторея, сексуальные расстройства).
- **ортостатическая гипотензия;**
- **тошнота;**
- **гриппоподобное состояние, ↑ температуры тела, головная боль** (образование метаболитов)
- **кожная сыпь, волчаночный синдром, (+) предрасположенность**

**Показания к применению  
м. - препарат 2-го ряда**

- **АГ при беременности**
- **гипертонический криз и расслаивающаяся аневризма аорты (в/в)**

**Противопоказания**

- **коронарная недостаточность**
- **паркинсонизм**
- **острый гепатит**
- **гемолитическая анемия**

**Фармакокинетика  
метилдофы**

- **эффективна при приеме внутрь;**
- **максимум действия через 4-6 часов, продолжительность от 4-6 (в/в) до 8-24 ч(внутрь)**
- **выделяется в основном в неизменном виде;**
- **Повреждение метаболической функции печени.**

**Моксонидин (физиотенз, цинт) и рилменидин (альбарел)**- препараты центрального нейротропного действия нового поколения

- **меньше клофелина влияют на  $\alpha$ -АР.**
- аналог агмантина, избирательно  $\uparrow$  I1- P ростральной и вентролатеральной области ПМ =  $\downarrow$  симпатический тонус,
- $\downarrow$  уровень ангиотензина-II, альдостерона и НА; почти не изменяет объем сердечного выброса  
 $\downarrow\downarrow$ ОПСС +  $\downarrow$ МОС (в меньшей степени) =  $\downarrow$ АД
- $\downarrow$  потребность сердца в кислороде.
- предотвращает развитие и  $\downarrow$  имеющуюся гипертрофию миокарда.
- **ВН!!!**  $\uparrow$  толерантность к глюкозе, поступление глюкозы в клетки,  $\uparrow$  синтез гликогена,
- **гиполипидемическое** действие;
- **не зарегистрировано развития привыкания и синдрома отмены.**

## **Фармакокинетика Моксонидина**

- хорошо всасывается в ЖКТ (около 90 %).
- Выводится через почки в неизмененном виде (в меньшей степени через печень).
- Эффект длится до **24 час.**, назначают **1 раз в сутки.**

## **Побочные эффекты (2-5% больных)**

- ортостатическая гипотензия,
- брадикардия,
- головокружение,
- сухость во рту (незначительно у 7-12%),
- диспепсические явления (рвота).
- редко отмечается седативный эффект.
- Кожные аллергические реакции

## Показания

*к применению моксонидина*

- *АГ в сочетании с сахарным диабетом II типа и ожирением;*
- *симптоматическая АГ;*
- *купирование гипертонических кризов (быстро и полно всасывается и при приеме под язык, 0,4 мг однократно в измельченном виде).*

## Противопоказания

- Синдром слабости синусового узла;
- АВ- блокада II-III ст., брадикардия (менее 50 уд/мин);
- НК IV степени;
- нестабильная стенокардия
- тяжелая почечная недостаточность;
- болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит;
- паркинсонизм, эпилепсия, психическая депрессия;
- глаукома;
- беременность и лактация
- дети до 18 лет.

## ***Взаимодействие с другими препаратами.***

- **Усиливает действие других гипотензивных средств.**
- **Меньше клофелина усиливает действие алкоголя, седативных и снотворных препаратов, но таких сочетаний в любом случае следует избегать.**
- **Сочетается с мочегонными средствами.**
- **Может влиять на действие гипогликемических средств.**



## **β АДРЕНОБЛОКАТОРЫ** - анаприлин создал Джеймс Уайт Блэк в 1964 г.,

сочетают гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действия, относятся к препаратам 1-го ряда, в т.ч. для лечения молодых пациентов с АГ с гиперкинетическим типом кровообращения.

### **β<sub>1,2</sub> АБ:**

**Пропранолол** (анаприлин, обзидан, индерал) - *T<sub>1/2</sub>–3-6 час*

**Оксспренолол** (тразикор)

**Пиндолол** (вискен)

**Надолол** (коргард)

### **β<sub>1</sub> АБ** (кардиоселективного действия):

**Ацебутолол** (сектраль, ацекор) - *T<sub>1/2</sub>–1-4 часа*

**Атенолол** (атенолан) - *T<sub>1/2</sub> –6-24 часа*

**Бисопролол** (бисогамма, конкор)- *T<sub>1/2</sub> –6-24 часа*

**Метопролол** (беталок, вазокардин, карвитон, эгилор) - *T<sub>1/2</sub>–3-6 часа*

**Талинолол** (корданум)

**Целипролол** – частичный агонист β<sub>2</sub>АР, оказывает миотропное спазмолитическое действие — *T<sub>1/2</sub> 3-6 ч*

**Небиволол** (небилет) - расширяет сосуды, освобождая NO из эндотелия, снижает уровень триглицеридов; нормализует чувствительность тканей к инсулину у больных с СД 2 типа.

**Эсмолол, Флестолол** - сверхкороткого действия, применяют в неотложной кардиологии *T<sub>1/2</sub> -9 мин*

## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ



<sup>1</sup> Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов недостаточно ясен.

<sup>2</sup> В терапевтических дозах не все β-адреноблокаторы снижают проводимость.

## $\beta$ -адреноблокаторы снижают АД за счет:

- **первичного** ↓ влияния СНС и циркулирующего адреналина на сердце → ↓ **ССС, ЧСС, УО, МОС**;
- **вторичного** ↓ тонуса сосудов и ОПСС, эффект возникает постепенно за счет
- ↓ **высвобождения НА** из симпатических нервных окончаний (блокада пресинаптических  $\beta_2$ -АР);
- ↓ **секреции ренина в почках** (блокада  $\beta$ -АР ЮГА);
- ↓ **центрального симпатического тонуса**

**NB!!! первоначально тонус сосудов может даже повыситься**, так как при блокаде  $\beta$ -АР преобладают констрикторные влияния с  $\alpha$ -АР).

- **Умеренного мочегонного действия**  
вследствие торможения канальцевой реабсорбции натрия

$$\downarrow\downarrow \text{МОС} + \downarrow \text{ОПСС} = \downarrow \text{АД}$$

## *Показания к применению.*

- ГБ и симптоматические АГ, особенно при гиперкинетическом типе кровообращения

## *Особенности назначения.*

- Гипотензивный эффект достигает максимума в течение 1-2 недель.
- Отмена  $\beta$ -абл должна производиться постепенно, со снижением дозы в течение 1-1,5 недель.
- **ВНИМАНИЕ!!!** В современных условиях преимущество отдается  $\beta$ -блокаторам кардиоселективного действия ( $\beta_1$ -АБ) как более безопасным и эффективным;

- ИБС
- синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия
- гипертрофическая кардиомиопатия,
- тиреотоксикоз (при аллергии на мерказолил),
- мигрень,
- паркинсонизм,
- глаукома.

## ***Побочные эффекты***

- брадикардия, нарушение АВ проводимости,
- СН (для БАБ без внутренней симпатомиметической активности)
- Бронхиальная обструкция (для  $\beta_{1,2}$ -адреноблокаторов).
- утомляемость, снижение внимания, головная боль, нарушения сна, состояние возбуждения или депрессия, импотенция
- Ухудшение холестерина обмена.
- Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе
- Повышение уровня мочевой кислоты в крови
- Спазм сосудов нижних конечностей
- Диспепсические явления.
- ↑ тонуса матки и брадикардия у плода при беременности.
- Редко вызывают аллергические реакции, конъюнктивит, слипчивый перитонит.

# Взаимодействия с другими препаратами

## Рациональные комбинации.

- $\alpha$ -адреноблокаторами,
- нитратами (особенно при сочетании АГ с ИБС; при этом усиливается гипотензивное действие, а брадикардия, вызываемая  $\beta$ -блокаторами, нивелируется тахикардией, вызываемой нитратами)
- с мочегонными средствами (их действие усиливается за счет  $\downarrow$   $\beta$ -АБ высвобождения ренина в почках)
- ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов.

## Допустимые комбинации.

- Можно сочетать  $\beta$ -блокаторы в невысоких дозах с БКК из группы дигидропиридинов

## Нерациональные комбинации.

- с БКК (группы верапамила), поскольку при этом потенцируется уменьшение ЧСС и ССС ухудшение АВ проводимости; возможны чрезмерная брадикардия и гипотензия, АВ блокада, острая левожелудочковая недостаточность;
- с симпатолитиками – из-за ослабления симпатических влияний на миокард;
- с сердечными гликозидами (усиливается риск брадиаритмий, блокады и даже остановки сердца);
- с прямыми М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами;
- трициклическими антидепрессантами (имипрамин) по тем же причинам;
- с инсулином и пероральными сахароснижающими средствами развивается чрезмерный гипогликемический эффект;
- $\beta$ -блокаторы ослабляют действие салицилатов, бутадиона, антитромботическое действие непрямых антикоагулянтов (неодикумарина, фенилина).

## **Альфа 1,2-адреноблокаторы фентоламин, тропафен, пирроксан**

- блокируют **Альфа 1,2** рецепторы и передачу сосудосуживающих импульсов;
- **снижают тонус сосудов, ОПСС и АД** (действуют преимущественно на артериолы и капилляры);
- расширяют вены и **снижают преднагрузку** и давление в малом круге кровообращения;
- из-за кратковременного действия **применяют только при гипертонических кризах и для лечения и диагностики феохромоцитомы** (в/в введение 0,5% Ф. или 1% Т – вызывает снижение АД на 35/20 мм рт. Ст. через 2-5 мин с восстановлением через 15-20 мин).

### **Побочные эффекты:**

- ортостатическая гипертензия;
- рефлекторная тахикардия, повышение потребления миокардом кислорода;
- головокружения;
- покраснение и зуд кожи;
- набухание слизистой оболочки носа;
- тошнота, рвота, понос, обострение ЯБЖ;
- бронхоспазм.

## **селективные $\alpha_1$ – адреноблокаторы**

**Празозин (минипресс), доксазозин (кардура), теразозин**

- **не нарушают механизм обратной отрицательной связи, не увеличивают ЧСС и повышения потребности миокарда в кислороде, применяют при ИБС и ХСН;**
- **снижают тонус резистивных и емкостных сосудов, что приводит к снижению ОПСС, ОЦК и АД;**
- **уменьшает пре- и постнагрузку на сердце, давление в бассейне легочной артерии и желудочках сердца;**
- **обладает гипохолестеринемическим действием;**
- **уменьшает агрегацию тромбоцитов.**

### **Показания к применению.**

- **АГ при сочетании с гиперплазией простаты;**
- **сердечная недостаточность.**

### **Побочные эффекты:**

- **ортостатическая гипотензия – «феномен первой дозы»;**
- **Ранняя (3-4 дня) и поздняя толерантность (несколько недель);**
- **диспепсические явления; сухость во рту;**
- **головная боль, головокружения;**
- **сердцебиения;**
- **сонливость;**
- **отеки.**



## ***α,β-адреноблокаторы – лабеталол, карведилол, проксодолол***

- $\downarrow$  АД =  $\downarrow$  ОПСС ( $\downarrow$  α) +  $\downarrow$  МОС ( $\downarrow$  β)
- $\downarrow$  активность ренина.

**Применение:** быстро купирует гипертонический криз, в том числе и при феохромоцитоме.

**Противопоказания:** бронхиальная астма, АВ-блокада, беременность.

## Урапидил (Эбрантил)

- Преимущественно блокирует периферические постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы и блокирует сосудосуживающее действие катехоламинов, благодаря чему снижается ОПСС.
- Регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса за счет стимуляции серотониновых  $5\text{-HT}_{1A}$ -рецепторов сосудодвигательного центра (предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы).
- Стимулирует пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы.
- Снижает САД и ДАД, не вызывает рефлекторной тахикардии.
- ЧСС и сердечный выброс не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения ОПСС.
- Снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения.
- не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержку жидкости в организме.

## Показания

- гипертонический криз (*раствор для внутривенного введения*)
- управляемая артериальная гипотензия
- Артериальная гипертензия тяжелой степени (*Капсулы пролонгированного действия в составе комбинированной терапии*)

## **Средства, влияющие на РААС.**

### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ)**

Первый препарат данной группы (каптоприл) появился около 30 лет назад

**I поколение** – липофильные каптоприл (капотен) - Короткодействующий препарат (2-3 раза в сутки)\*

**II поколение** – липофильные:

средней продолжительности действия (не менее 2 раз в сутки)

эналаприл (энам, ренитек)

длительного действия (1 раз в сутки)

квинаприл (аккупро)

рамиприл (тритаце)

периндоприл (престариум)

моксиприл (моэкс)

фозиноприл (моноприл)

цилазаприл (инхибейс)

Гидрофильные (не метаболизируются в организме и выводятся почками в

неизменном виде, системная биодоступность ниже, чем у липофильных)

лизиноприл (диротон, привинил)\*

---

*\*Из всех препаратов только **каптоприл** и **лизиноприл** угнетают АПФ непосредственно сами, а остальные являются «пролекарствами»*

*Имеются готовые комбинации ингибиторов АПФ с тиазидовыми диуретиками – например, каптоприла с гидрохлортиазидом (**капозид**), эналаприла с гидрохлортиазидом (**энап-Н, энап-НЛ**), периндоприла с индапамидом (**нолипрел**).*

## Физиологические эффекты Ангиотензина-II, опосредованные AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub> рецепторами

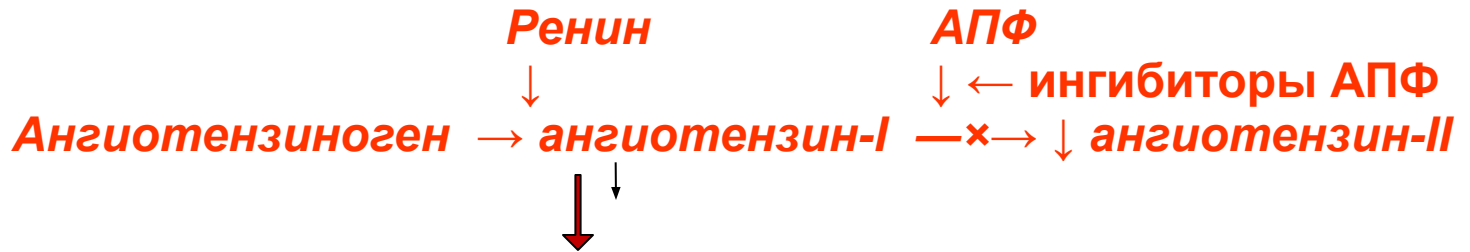
### AT<sub>1</sub>-рецепторы

Вазоконстрикция;  
Стимуляция синтеза и секреции альдостерона;  
Реабсорбция натрия в почечных канальцах;  
Гипертрофия кардиомиоцитов;  
Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов;  
Усиление периферического действия норадреналина;  
Усиление активности центральных звеньев САС;  
Усиление высвобождения вазопрессина;  
Снижение почечного кровотока;  
Торможение секреции ренина.

### AT<sub>2</sub>-рецепторы

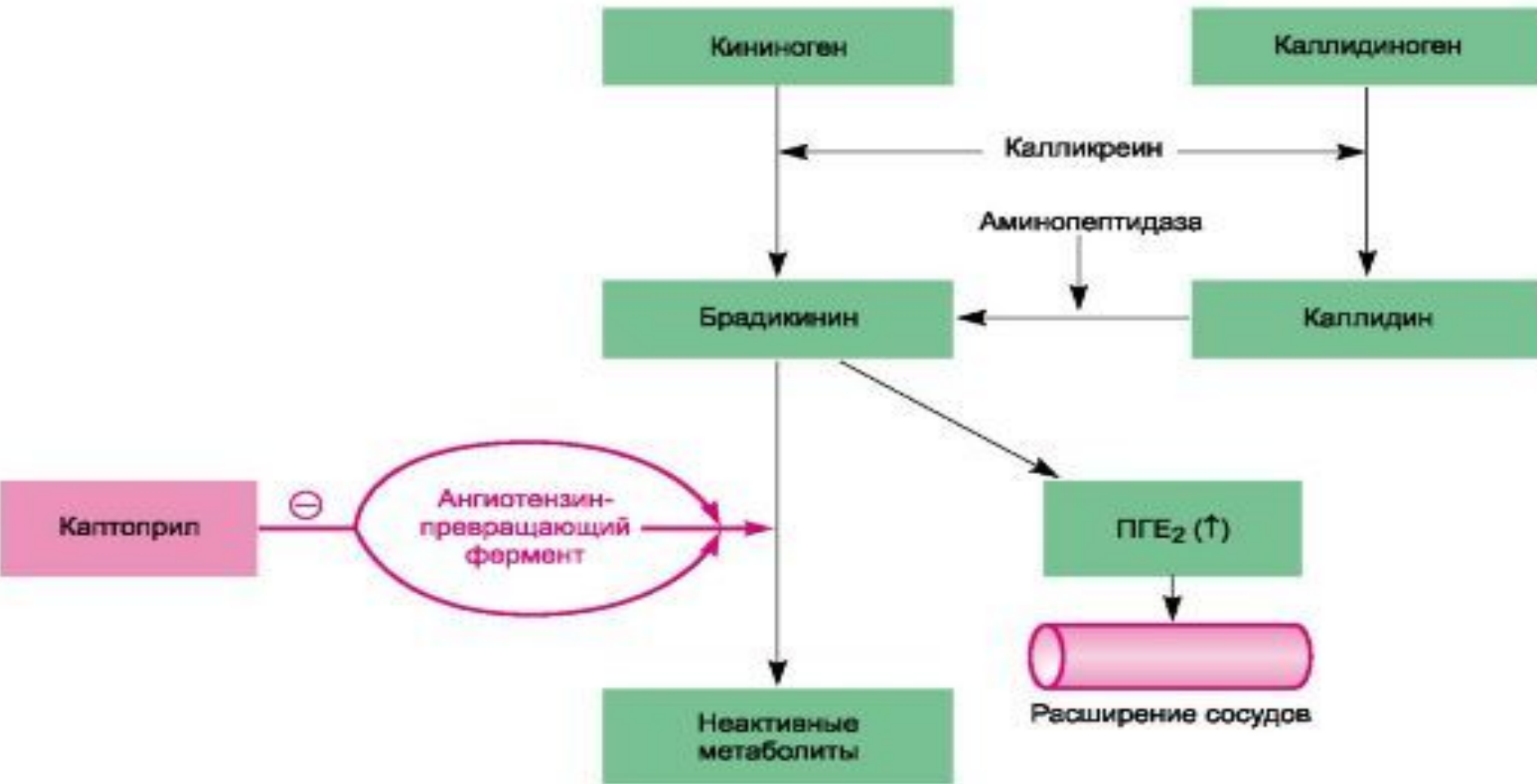
Стимуляция апоптоза;  
Антипролиферативный эффект;  
Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей;  
Снижение пролиферации клеток эндотелия;  
Вазодилатация.

## Механизм антигипертензивного действия ИАПФ :



- ↓ *прессорное действие на сосуды*
  - ↓ *симпатической активности;*
  - ↓ *гипертрофия кардиомиоцитов и ГМ сосудов;*
  - ↓ *образование альдостерона в надпочечниках, задержка натрия и воды;*
  - ↓ *секреция вазопрессина, АКТГ, пролактина;*  
Функцией АПФ является не только образование ангиотензина-II, но и разрушение брадикинина, сосудорасширяющего вещества, поэтому при угнетении АПФ
    - *накапливается брадикинин и понижается тонус сосудов;*
    - *уменьшается разрушение натрийуретического гормона.*
- В результате действия ингибиторов АПФ**
- ↓ **ОПСС и АД;**
  - ↓ **пред- и постнагрузка на миокард;**
  - ↑ **кровоток в сердце, головном мозге, почках;**
  - ↑ **натрий-, диурез, ↓ ОЦК;**
  - **ремоделирование миокарда и сосудов.**

# Влияние каптоприла на метаболизм брадикинина.



## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИАПФ**

Гемодинамические эффекты	Вазодилатация, снижение АД (без существенного изменения ЧСС); снижают пред- и постнагрузку на сердце при ХСН, тормозят процессы ремоделирования сердца; уменьшают застой крови в легких, повышают сердечный выброс
Нейрогуморальные эффекты	Снижают уровень АТ II и альдостерона; уменьшают влияние АТ II на активность симпатoadренальной системы и секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников; снижают уровень адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме крови; снижают уровень циркулирующего натрийуретического пептида. Предотвращают деградацию брадикинина, приводя к накоплению локального тканевого брадикинина, который стимулирует высвобождение оксида азота (NO) и простагландинов
Антипролиферативные эффекты	Уменьшают гипертрофию стенки сосудов и миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ); уменьшают пролиферацию внеклеточного матрикса; улучшают диастолическую функцию сердца; замедляют (предотвращают) ремоделирование ЛЖ после инфаркта миокарда (ИМ); предупреждают апоптоз кардиомиоцитов при перегрузке сердца давлением
Действие на почки	Расширяют постгломерулярные эфферентные артериолы, снижают внутриклубочковое давление, увеличивают почечный кровоток, увеличивают натрийурез и диурез, снижают калийурез; уменьшают протеинурию, предупреждают развитие нефропатии при СД; замедляют прогрессирование почечной недостаточности
Антиатеросклеротические эффекты	Замедляют прогрессирование атеросклероза, устраняют дисфункцию эндотелия у пациентов с ИБС, АГ, сахарным диабетом и ХСН (повышают уровень NO в сосудистой стенке, подавляют рост и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижают окислительный стресс)
Действие на систему свертывания крови	Снижают тромботическую активность посредством уменьшения агрегации тромбоцитов и усиления эндогенного фибринолиза

## Основные свойства ингибиторов АПФ, зарегистрированных в России

Препарат	Активное вещество	Липофильность	Биодоступность натощак/во время еды	Макс. концентрация/время полувыведения	Связь с белками плазмы крови	Кратность приема в сутки	Пути элиминации
<b>Содержащие сульфгидрильную группу</b>							
Каптоприл	Каптоприл	+	75%/35%	1 ч./3 ч.	25–30%	3–4	Печень 10% Почки 90%
<b>Содержащие карбоксильную группу</b>							
Эналаприл	Эналаприлат	+	60%/60%	4 ч./11 ч.	50%	2	Печень 10% Почки 90%
Беназеприл	Беназеприлат	+	37%/37%	1 ч./10 ч.	97%	2	Печень 10% Почки 90%
Периндоприл	Периндоприлат	++	65%/65%	3 ч./10–24 ч.	20%	1	Печень 10% Почки 90%
Квинаприл	Квинаприлат	++	38%/38%	1 ч./3 ч.	97%	2	Печень 50% Почки 50%
Мозексиприл	Мозексприлат		13%/3%	1,5 ч./7 ч.	50%	2	Печень 60% Почки 40%
Рамиприл	Рамиприл и рамиприлат	++	60%/60%	2 ч./24 ч.	75%	1	Печень 40% Почки 60%
Лизиноприл	Лизиноприл	0	25%/25%	6 ч./12 ч.	5%	1	Почки 100%
Спироприл	Спироприлат	+	50%/50%	2 ч./20 ч.	90%	1	Печень 55% Почки 45%
Цилазаприл	Цилазаприлат	+	60%/50%	2 ч./9 ч.	30–60%	1–2	Почки 100%
Трандолаприл	Трандолаприлат	++	10%/10%	4–10 ч./16–24 ч.	94%	1	Печень 67% Почки 33%
<b>Содержащие фосфинильную группу</b>							
Фозиноприл	Фозиноприлат	+++	36%/36%	3 ч./11,5 ч.	95%	1–2	Печень 50%, Почки 50%



## **Показания к применению.**

- эссенциальная и реноваскулярная гипертензия;
- систолическая форма ХСН;
- диабетическая нефропатия,
- ИБС, перенесенный инфаркт миокарда

*Моэксиприл повышает плотность костной ткани, показан при остеопорозе, особенно женщинам в менопаузе.*

*Периндоприл способствует уменьшению синтеза коллагена, склеротических изменений миокарда.*

## **ИАПФ :**

- Не вызывают гипотонию, тахикардию, синдром отмены и привыкание;
- не угнетают ЦНС, половую функцию;
- уменьшают гипертрофию левого желудочка (фактор риска ИБС)
- не влияют на обмен углеводов
- повышают качество жизни больных АГ

## **Фармакокинетика.**

- хорошо всасываются в ЖКТ, принимают *per os*,
- лизиноприл и эналаприл (вазотек) - парэнтерально.
- у каптоприла короткая продолжительность действия, назначают 3-4 раза в день (за 2 часа до еды);
- ИАПФ II поколения имеют бóльшую активность и продолжительность действия (назначают 1-2 раза в день, независимо от приема пищи);

## ***Побочные эффекты***

После первых приемов препарата может развиваться

### **сухой кашель, не поддающийся**

**коррекции** (часто на каптоприл - имеет сульфгидрильные группы, накопление брадикинина, который сенсibiliзирует рецепторы кашлевого рефлекса), преобладает у женщин

**кожная сыпь, зуд, набухание слизистой оболочки носа** (каптоприл-БК)

**гиперкалиемия и протеинурия** (при исходном нарушении функции почек).

**Головокружение**

**рефлекторная тахикардия** (особенно у каптоприла)

**диспепсия** в виде незначительной сухости во рту, изменения вкусовых ощущений, рвота, боли в животе, понос, запор

**повышение активности печеночных трансаминаз**

## ***Противопоказания***

**гиперкалиемия** (уровень калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л),

**стеноз (тромбоз) почечных артерий**

**ХПН, нарастающая азотемия** (креатинин более 300 мкмоль/л),

**беременность (2 и 3 триместры из-за риска тератогенного действия) и лактация**

**Лейкопения, тромбоцитопения** (каптоприл)

**Тяжёлый аортальный стеноз из-за опасности снижения перфузии миокарда с развитием ишемии;**

**Артериальная гипотония;**

**Гиперчувствительность**

### Рациональные комбинации ИАПФ

- С БКК;
- $\beta$ -адреноблокаторами;
- фуросемидом, тиазидовыми диуретиками;
- с  $\alpha$ -адреноблокаторами;
- При сердечной недостаточности с сердечными гликозидами.

### Нерациональные и опасные комбинации

- с препаратами калия;
- калийсберегающими диуретиками;
- глюкокортикоиды и НПВС т.к. эти средства нарушают синтез ПГ, через которые действуют БК.

Ингибиторы АПФ не полностью блокируют образование А-II, так как продукция этого гормона контролируется также тканевым активатором плазминогена, катепсином G, химазой, и данный путь образования А-II в патологических условиях является ведущим.

## **Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР)**

Первым препаратом был саралазин, созданный более 30 лет назад, в настоящее время не применяется, Синтезированы удобные в применении непептидные БАР:

По химическому строению БАР классифицируют на

- **Бифенилтетразоливые** — лозартан (козаар), созданный в 1988 г
- **Небифенилтетразоливые** — телмисартан (прайтор, микардис);
- **Негетероциклические** — валсартан
- **Прочие** — иберзартан (апровель), кандесартан (атаканд),

### **Снижают активность РААС**

- **препятствуют** влиянию ангиотензина-II на рецепторы AT-1 в сосудах, сердце, почках и других органах и устраняют его эффекты.

**Основной эффект – гипотензивный.**

- **↓ прессорное действие AT-II**
- **↓ ОПСС и ↓ постнагрузку на миокард и давление в малом круге кровообращения.**

### **Лозартан**

- **действует длительно (около 24 часов)**, назначается 1 раз в сутки (независимо от приема пищи).
- **Гипотензивное действие** развивается в течение 5-6 ч, максимум через 3-4 недели лечения.
- **выведение препарата и его метаболитов через печень (с желчью)**, поэтому даже при почечной недостаточности не кумулирует и может назначаться в обычной дозе, при патологии печени дозы уменьшают
- **Метаболиты лозартана ↓ уровень мочевой кислоты** в крови, который нередко повышают диуретики.

### ***Показания.***

- Гипертоническая болезнь (особенно при плохой переносимости ингибиторов АПФ),
- реноваскулярная артериальная гипертензия;
- Хроническая сердечная недостаточность.

### ***Побочные эффекты.***

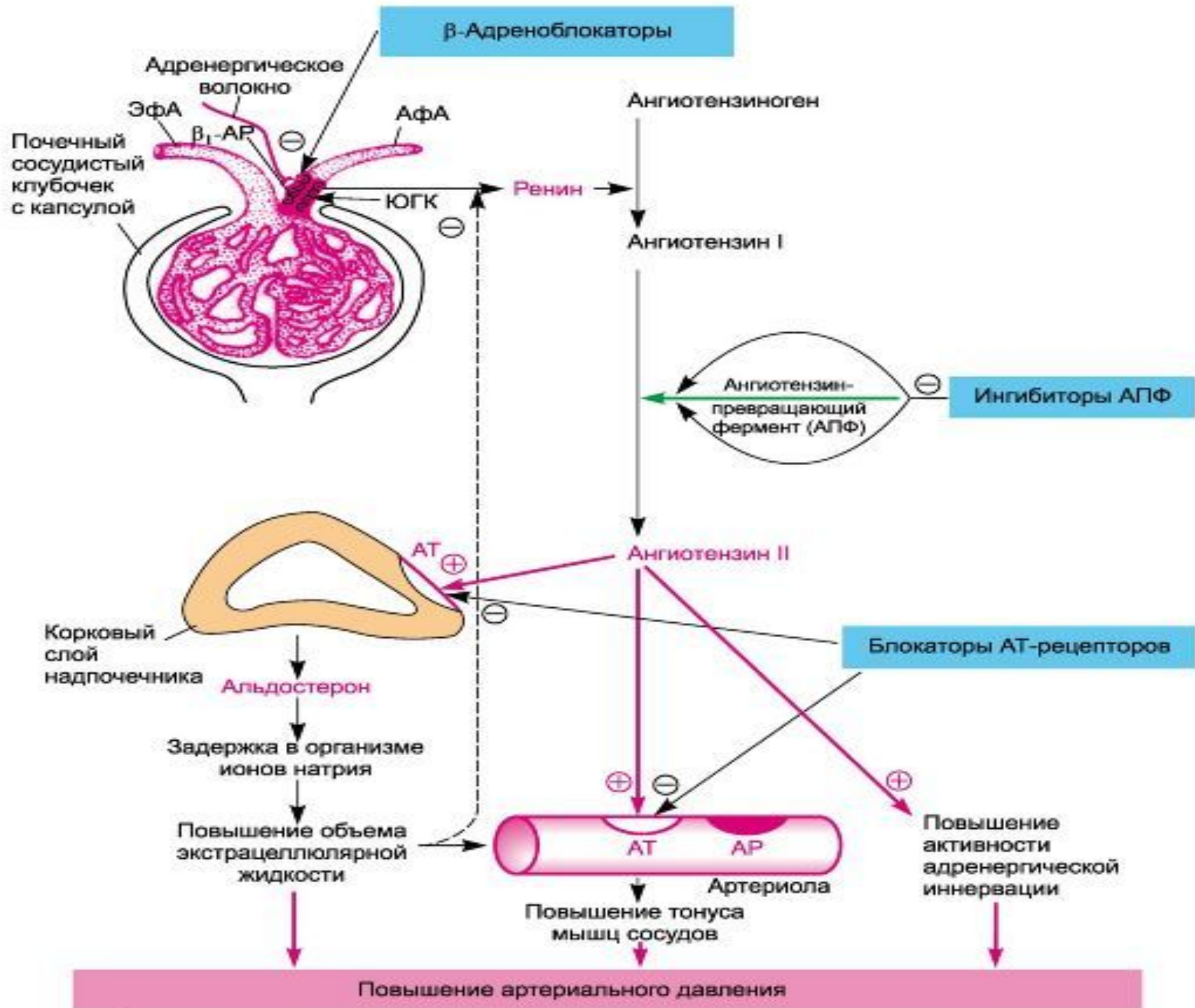
- головокружение, головная боль;
- ортостатическая гипотензия, тахикардия (зависят от дозы);
- гиперкалиемия, повышаться активность трансаминаз;
- сухой кашель очень редко;
- тератогенное действие.

### ***Противопоказания.***

- **Беременность и лактация,**
- детский возраст.
- **заболевания печени** с нарушением функции (даже в анамнезе)

### ***Взаимодействия с другими препаратами.***

Блокаторы АТР несовместимы с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками (угроза гиперкалиемии).



β-Адреноблокаторы

Ангиотензиноген

Ангиотензин I

Ангиотензин II

Ингибиторы АПФ

Блокаторы АТ-рецепторов

Повышение артериального давления

# Фармакологические эффекты

ИАПФ

Блокаторы АТ1-рецепторов

Снижение АД

+

+

Регресс гипертрофии левого желудочка

+

+

Нефропротективное действие

+

+

Ангиопротективное действие

+

+

+

0

Подавление активности АПФ

Секреция ренина

↑

0

ангиотензина I

↑

↑

ангиотензина II

↓

↑

Альдостерон, норадреналин, адреналин

↓

↓

↑

0

Брадикинин, простагландин и простаглицлин, ионов калия

Частота побочных эффектов, %

26

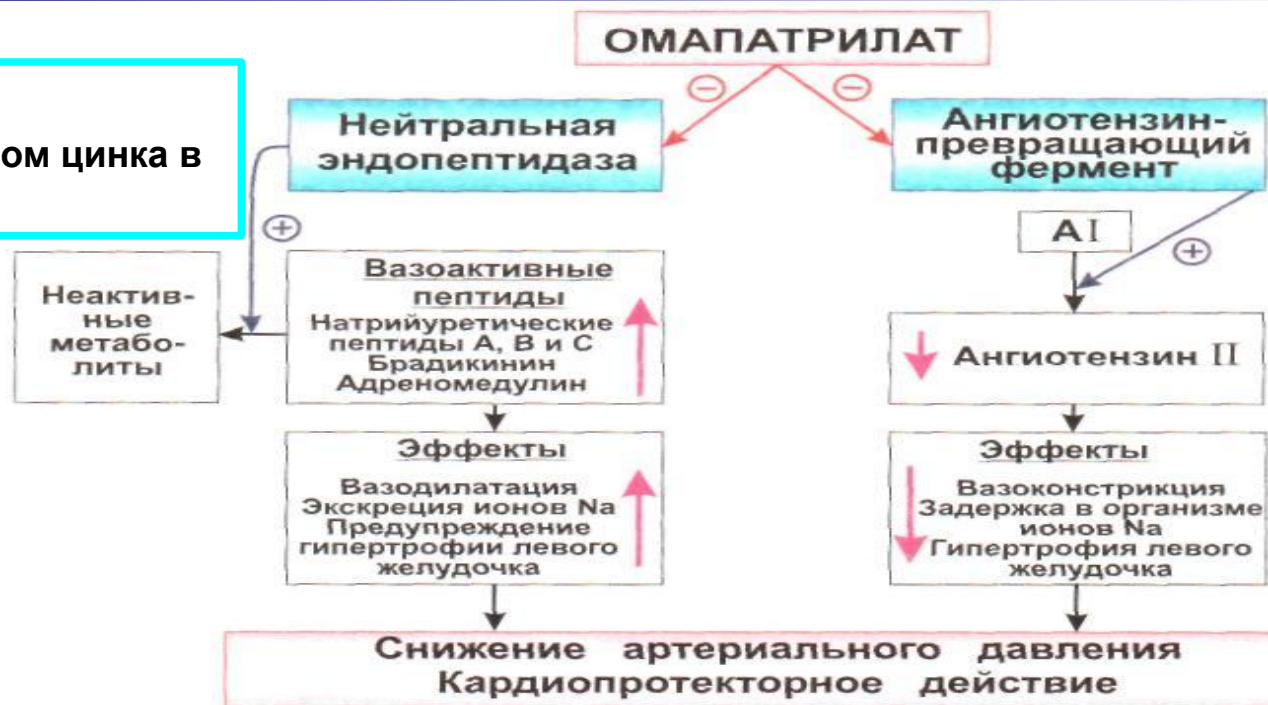
15

Сухой кашель

9-26

3

НЭ - мембраносвязанная металлопротеиназа с ионом цинка в качестве активного сайта



**ОМАПАТРИЛАТ (ВАНЛЕВ) - блокирует вазопептидазы, препятствует протеолизу натрийуретических пептидов, брадикинина и адреномедуллина. обеспечивает выраженный гипотензивный эффект, улучшение почечного кровотока, рост экскреции ионов натрия и воды, тормозит продукцию коллагена фибробластами сердца и сосудов. Снижает САД и ДАД, не изменяет ЧСС. Эффективен при ИБС и ХСН (снижение летальности, рост толерантности к физической нагрузке, улучшение ФК).**

**Принимают внутрь. Макс.концентрация в крови через 0,5 — 2ч, T1/2 14—19 ч.**

**Активность АПФ сохраняется сниженной на 80% - 24 ч.**

**При почечной недостаточности элиминация омапатрилата не нарушается.**

**У 7,3% больных - головная боль, у 2,2% - риск ангионевротического отека.**



# **Блокаторы кальциевых каналов (БКК)**

## **Производные дигидропиридина** **(группа нифедипина)**

### ***I поколение***

- **нифедипин** (коринфар, фенигидин, адалат, кордафен, кордафлекс)
- длительного действия – **нифедипин ретард** и **нифедипин GITS** (непрерывного действия)

### ***II поколение***

- **амлодипин** (норваск, нормодипин, стамло, амловас, амлодис)
- **исрадипин** (ломир)
- **лацидипин** (лаципил)
- **фелодипин** (плендил)
- **никардипин** (нердипин, локсен)
- **нитрендипин** (нитрепин, байпресс, люсопресс)
- **нимодипин** (нимотоп)

***преобладает влияние на гладкие мышцы сосудов***, меньше влияют на проводящую систему и сократимость миокарда; нимодипин оказывает преимущественное влияние на сосуды головного мозга и применяется при нарушениях мозгового кровообращения

## **Производные бензотиазепина** **(группа дилтиазема)**

### ***I поколение***

**дилтиазем** (дилзем, дилтиазем SR)

### ***II поколение клентиазем***

*примерно в равной мере влияют на сердце и на сосуды, но несколько слабее, чем группа нифедипина*

## Производные фенилалкиламина (группа верапамила)

### **I поколение**

верапамил (изоптин, финоптин)  
верапамил SR замедленного действия

### **II поколение**

галлопамил (прокорум)

У препаратов данной группы **сильно выражено влияние на проводящую систему сердца** (на синусовый узел, где деполяризация зависит от входа кальция, и на предсердно-желудочковый узел, где имеет значение вход кальция и натрия; они практически не влияют на проводящую систему желудочков, где деполяризация обусловлена входом натрия). Отчетливо уменьшают **сократимость миокарда, действие на сосуды выражено слабее.**

## Производные дифенилпиперазина (группа циннаризина)

### **I поколение**

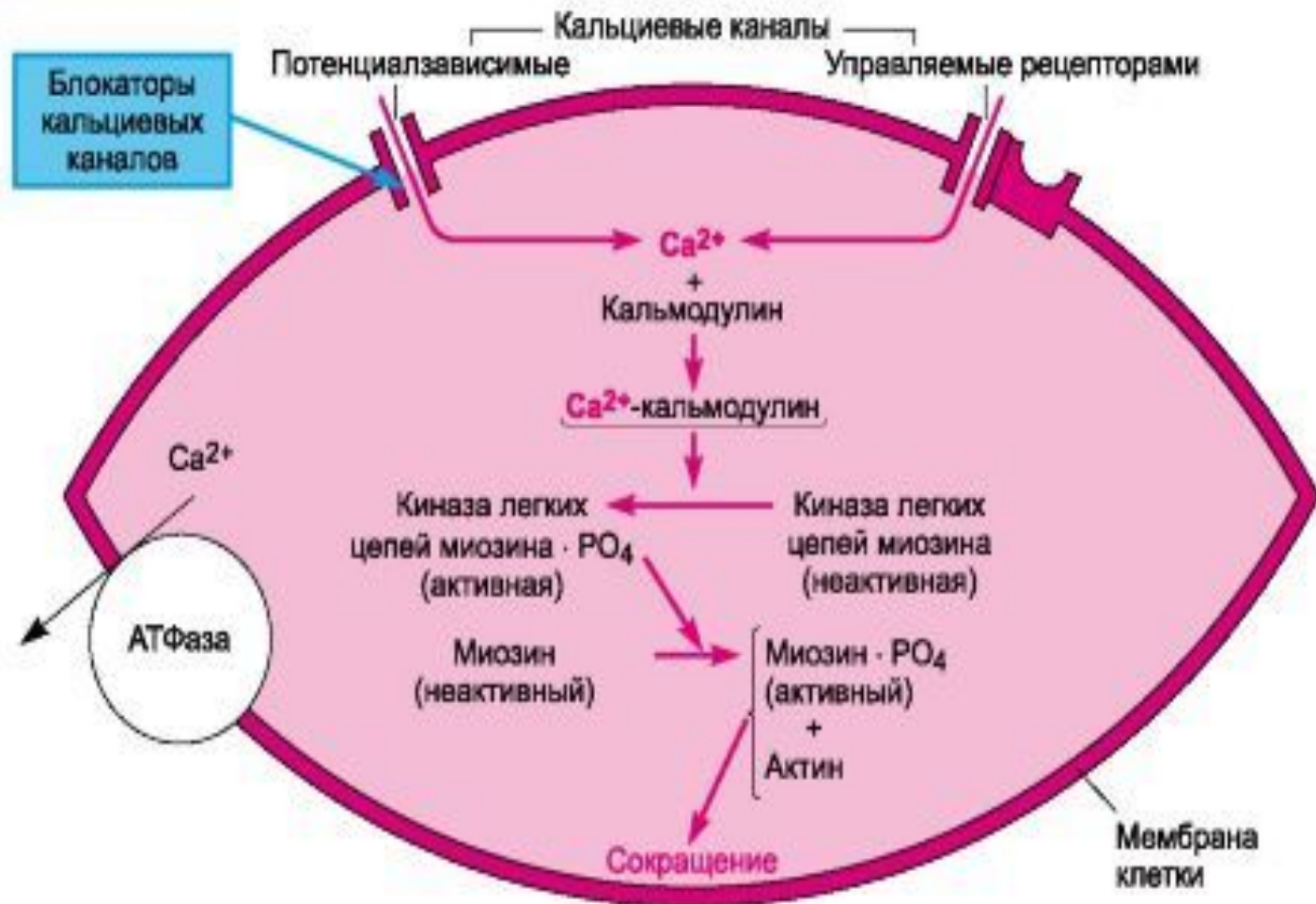
циннаризин (стугерон)

### **II поколение**

флунаризин (номигрейн)

оказывают избирательное действие **на сосуды головного мозга**, поэтому применяются в основном при нарушениях мозгового кровообращения, мигрени, вестибулярных расстройствах; мало влияют на сосуды других бассейнов и на сердце

БКК в мембранах клеток связываются с L-потенциалзависимыми Ca-каналами, по которым  $\text{Ca}^{2+}$  поступают во внутриклеточное пространство в сердечной мышце, проводящей системе сердца, гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также гладких мышц бронхов, ЖКТ, МПС, матки, тромбоцитах.



## Фармакологические эффекты БКК:

- **расслабление гладких мышц сосудов, что ведет к снижению ОПСС**, уменьшению пост- и преднагрузки на сердце, улучшению коронарного и церебрального кровотока, микроциркуляции, снижению давления в малом круге кровообращения;
- **уменьшение сократимости миокарда**, что способствует **снижению МОС** и уменьшению потребности сердца в кислороде;
- **мочегонное действие** за счет ↓ реабсорбции натрия  
 $\downarrow \text{ОПСС} + \downarrow \text{МОС} = \downarrow \text{АД}$
- **расслабление мускулатуры внутренних органов;**
- **замедление автоматизма клеток** синусового узла, угнетение эктопических очагов в предсердиях, снижение скорости проведения импульсов по атриовентрикулярному узлу (антиаритмическое действие);
- **торможение агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови**, что важно для антиангинального действия, лечения болезни или синдрома Рейно.

## **Достоинства БКК**

- **метаболически нейтральны** — нет неблагоприятного влияния на обмен углеводов, липидов, мочевой кислоты, что выгодно отличает эти препараты от  $\beta$ -адреноблокаторов, тиазидовых диуретиков;
- **улучшают выделительную функцию почек;**
- **не повышают тонус бронхов** (в отличие от  $\beta$ -АБл) рекомендуются при сочетании АГ с бронхообструктивными заболеваниями;
- **не снижают умственную, физическую и сексуальную активность** пациентов;
- **не вызывают психическую депрессию**, оказывают антидепрессивное действие;
- **уменьшают гипертрофию левого желудочка** (препараты II поколения);
- **хорошо переносятся пожилыми пациентами и улучшают качество жизни больных**

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БКК**

- **ГБ и симптоматическая АГ.** Нифедипин рекомендуется при гипертонических кризах (1 таблетка под язык, можно разжевать);
- **стенокардия напряжения, стенокардия Принцметала.** Если стенокардия сочетается с брадикардией, АВ блокадой, выраженной АГ, предпочтительно назначение длительно действующих препаратов группы нифедипина. Если же стенокардия сопровождается наджелудочковыми нарушениями ритма, тахикардией, то предпочтительны препараты группы верапамила (особенно прокорум) или дилтиазема.
- **Наджелудочковая (синусовая) тахикардия,** экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий (предпочтительны препараты из группы верапамила).
- **Острые нарушения мозгового кровообращения** (производные дигидропиридина, препарат выбора - нимодипин). Хроническая цереброваскулярная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, вестибулярные расстройства, укачивание в транспорте, мигрень (особенно стугерон, номигрейн).
- **Гипертрофическая кардиомиопатия**
- **Болезнь и синдром Рейно** (производные дигидропиридина).

Есть более узкие и менее известные показания к назначению БКК:

- **профилактика холодового бронхоспазма,**
- **лечение заикания (устраняют спастическое сокращение диафрагмы)**
- **Циннаризин (стугерон) обладает антигистаминным свойством и может применяться при АРНТ – кожного зуда, крапивницы.**
- **в комплексном лечении болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, старческого слабоумия, алкоголизма.**

## **Побочные эффекты и осложнения**

*(для группы нифедипина обусловлены в основном периферической вазодилатацией, а в группе верапамила – вызваны влиянием на сердце).*

- **Головная боль, головокружение; покраснение лица, чувство жара («приливы»), особенно в начале лечения, резкое снижение АД.** «Приливы» обычно вызывает нифедипин.
- **Отеки ног в области стоп и лодыжек, рук в области локтей.**
- **Брадикардия** (особенно в ответ на верапамил).
- **Рефлекторная тахикардия в ответ на снижение тонуса сосудов** (особенно для нифедипина). *Препараты группы дигидропиридинов II поколения, обладающие длительным действием (особенно амло-, лацидинин), не вызывают тахикардию.*
- **Запоры** (чаще дает верапамил); редко – **повышение активности трансаминаз в крови, желтуха, урежение мочеиспускания. Кожная сыпь.**  
Иногда БКК могут вызывать развитие или усиление имеющегося **паркинсонизма** (особенно опасны в этом отношении группа циннаризина),
- **сердечная недостаточность** ( при передозировке или нерациональных сочетаниях с другими препаратами).

## **Особенности фармакокинетики**

- БКК можно вводить внутрь, сублингвально и парентерально.
- Практически все БКК хорошо (~90 %) всасываются из ЖКТ,
- при первом прохождении через печени разрушаются (пресистемная элиминация).
- Только метаболиты верапамила и дилтиазема фармакологически активны (остальные БКК разрушаются с образованием неактивных метаболитов).

**зависит от пути введения:**

***при парэнтеральном введении*** оказывает

- антигипертензивное,
- противосудорожное,
- наркотное,
- седативное действие (в зависимости от дозы)
- токолитическое.

***Антигипертензивное действие*** обусловлено:

- седативным эффектом, связанным с влиянием на кору,
- снижением активности СДЦ,
- ганглиоблокирующим,
- прямым миотропным действием на сосуды.

**Показания**

- гипертонический криз,
- эклампсия беременных.

**Опасности:**

нарушают нервно-мышечную передачу, может привести к остановке дыхания

***При введении внутрь***

- солевое слабительное – увеличивает осмотическое давление в кишечнике.
- желчегонное действие.



## **Натрия нитропруссид** -

мощный артерио-венозный периферический вазодилататор.

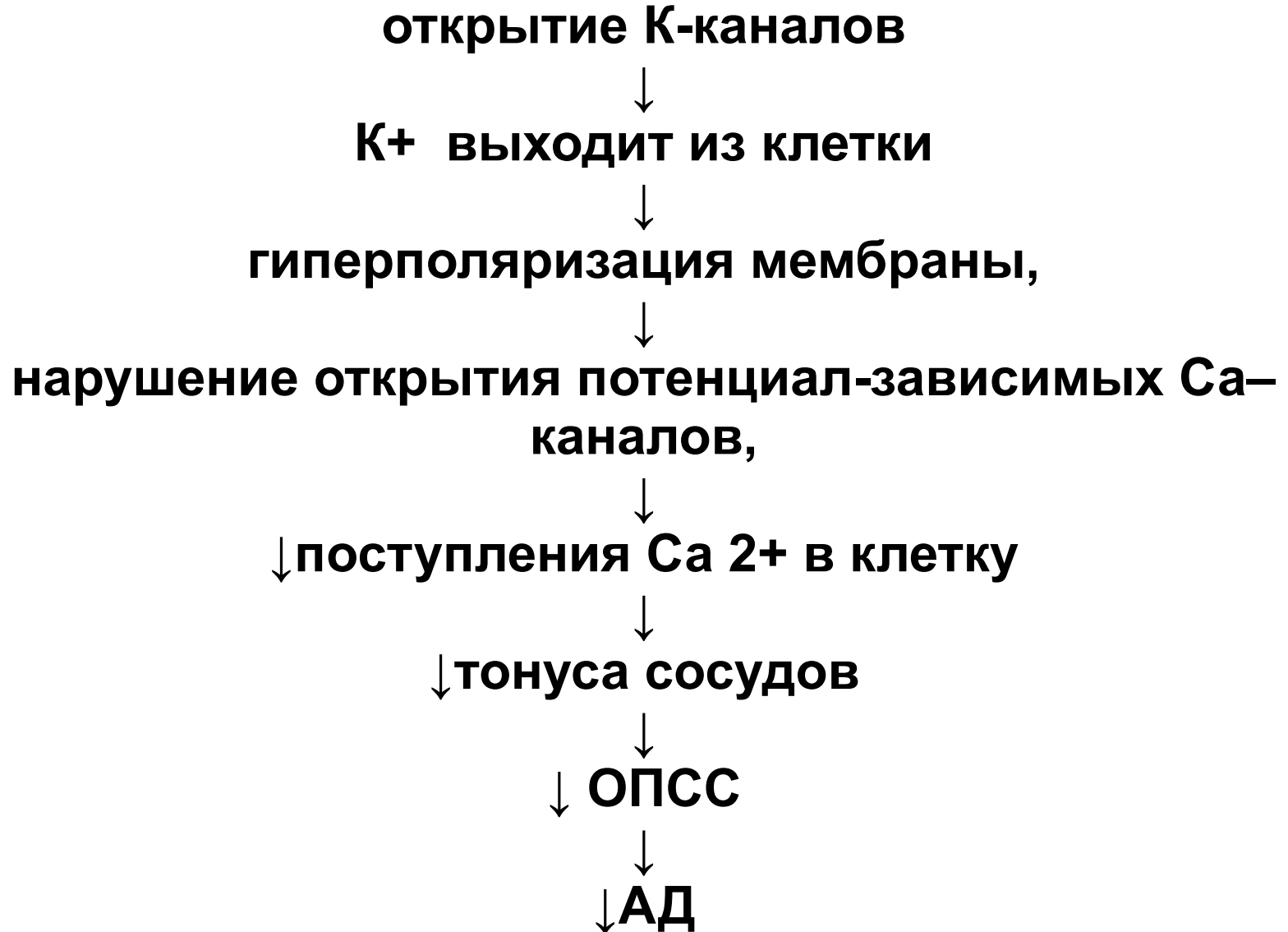
**Действие перепарата обусловлено -NO → активирует гуанилатциклазу → увеличивается количество ц-ГМФ → ↓ вход Ca → снижение тонуса резистивных сосудов → ↓ ОПСС + емкостных → депонируется кровь → ↓ ОЦК = ↓ АД.**

- эффективен при в/в введении,
- начало действия 2-3 м.,
- продолжительность действия 5-15 м, на свету разлагается (темнеет),
- применяется для купирования криза, СН, феохромоцитоме.

### **Побочные эффекты**

- слабость,
- смазанная речь,
- гиперрефлексия, судороги,
- гипотония, тахикардия,
- кома,

**Разные сосудорасширяющие средства:** Папаверина гидрохлорид, дибазол, дротаверин (но-шпа).



## **Показания к применению.**

- Злокачественная гипертензия
- М. – увеличивает рост волос, связано с мощным раскрытием сосудов кожи головы, применяют при кругловидном облысении, местно (Ригейн),
- Вводят внутрь, действует до 1 суток.

## **Побочные эффекты:**

- увеличивают выброс ренина
- вызывает задержку воды и натрия, отеки,
- боли за грудиной,
- сердечная недостаточность при перегрузке объемом,
- гипертрихоз (гирсутизм)

## ***Диазоксид (эудемин)***

- вводят в/в и внутрь, действие быстрое и выраженное при в/в
- действуют 12-18 ч,
- применяются для купирования кризов,
- угнетает работу сердца.

## **Побочные действия:**

- гипергликемия,
- увеличение концентрации мочевой кислоты (для систематического применения не пригоден),
- отеки,
- тахикардия.

- **Апрессин (гидралазин)**—прямое миотропное действие,
- ↓ поступление Са из вне- и внутриклеточных депо;
- ↓ активности дофамингидролазы (дофамин → НА),
- расширяет артериолы → ↓ ОПСС и АД;
- ↓ агрегацию ТРЦ и риск тромбообразования;

### **Показания:**

- АГ
- гипертонические кризы

### **Побочные эффекты:**

- тахикардия, ↑ потребность в кислороде
- покраснение лица, головные боли,
- волчаночный синдром, анемия, лейкопения, желтуха,
- ↑ секрецию ренина, вызывает вторичный гиперальдостеронизм, задержку натрия и воды и отеки.

# Ганглиоблокаторы пентамин, бензогексоний, гигроний, пирилен

## **ПФР и механизм антигипертензивного действия.**

В терапевтических дозах по типу конкурентного антагонизма с АХ избирательно блокируют Н-ХР.

**Антигипертензивное действие** связывают с блокадой симпатических ганглиев и уменьшением потока симпатических импульсов на сердце и сосуды.

- ↓ тонус артериол, ↓ **ОПСС** и постнагрузку;
- ↓ тонус емкостных сосудов, увеличивает депонирование в них крови и ↓ **ОЦК**.
- ↓ работу сердца и **МОС** (↓ симпатических влияний, ГДРМ) .
- ↓ **ОПСС, МОС и ОЦК = ↓ АД.**

Высоко эффективны, могут уменьшать не только повышенное АД, но и нормальное АД (применяются для управляемой гипотонии).

## **Показания к применению**

Для лечения АГ используются редко.

- **управляемая гипотония (гигроний);**
- **для купирования кризов;**
- **при резистентности к другим ЛС;**
- **Следует избегать лечения курсами,**
- **ГБ имеют большие колебания индивидуальной переносимости, поэтому в первый раз их назначают в условиях стационара.**

## *Побочные эффекты*

- **ортостатическая гипотония и коллапс** (после приема ГБ следует лежать 2 ч.).
- сухость во рту
- дисфагия, дизартрия
- задержка мочеиспускания
- паралитический илеус, запоры
- снижение остроты зрения (паралич аккомодации, расширение зрачка)

## *Противопоказания*

- **Абсолютное – феохромоцитома**
- **ЗУГ**
- **артериальная гипотензия**
- **выраженный атеросклероз, тромбоз**
- **недавно перенесенные инфаркт миокарда, ишемический инсульт**
- **тяжелая почечная и печеночная недостаточность**
- **беременность (пахикарпин)**
- **пациенты старше 60 лет (риск усиления тромбообразования)**

## **Симпатолитики –октадин.**

### **Механизм антигипертензивного действия.**

Нарушают обратный захват, связывание и депонирование моноаминов и истощают лабильную фракцию НА в везикулах окончаний СНС;

- **↓ симпатические влияния на сердце и сосуды, преобладает тонус ПНС.**
- **↓ выделение ренина;**
- **↓ тонус сосудов и ОПСС;**
- **↓ ЧСС, ССС и МОС;**  
    ┆    ↓ **ОПСС + МОС = снижение АД.**
- **оказывает седативное действие (резерпин).**
- **вызывают задержку воды и натрия в организме (рациональна комбинация с диуретиками).**

**Стойкое ↓ АД при использовании Р.- через 1-3 дня, сохраняется в течение 2-3 недель после отмены.**



## *Показания к применению*

- **Резерпин**  
малоэффективное АГТС, используют в начальной стадии эссенциальной гипертензии, сочетающейся с синусовой тахикардией, нервно-психическими расстройствами, при гипертиреозе.
- **Октадин** эффективен при любом течении заболевания

## *Побочные эффекты*

- сонливость, депрессии, паркинсонизм, импотенцию, гинекомастию, снижение фертильности, связанные с усилением выделения пролактина гипофизом (резерпин).
- ортостатический коллапс (октадин)
- гиперацидное состояние, ulcerогенное действие, диарею, набухание слизистых оболочек носа, бронхоспазм,
- отеки, брадикардия, замедление АВ – проводимости, снижают коронарный, мозговой, почечный кровоток.
- У детей угнетает безусловные рефлексы (сосания, глотания), дыхание.

## **ПРЕПАРАТЫ для купирования ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА**

Нитропруссид натрия	0,25-10 мкг/(кг-мин) в/в инфузия	Немедленное / 2-5 мин
Нитроглицерин	5-100 мкг/мин, в/в инфузия	2-5 мин/3-5 мин
Эналаприлат	1,25-5 мг каждые 6 ч, в/в	15-30 мин / 6 ч
Гидралазина гидрохлорид	10-20 мг в/в, инфузия 10-50 мг в/м	10-20 мин 20-30 мин / 3-8 ч
Диазоксид	50-300 мг в/в, болюс, можно повторно или 15-30 мг/мин в/в	2-4мин / 6-12ч
Фентоламин	5-15 мг в/в	1-2 мин / 3-10 мин
Фуросемид	20-40 мг в/в или в/м	5 мин / 2-3 ч
Азаметоний (пентамин) - применяют редко	0,2-0,5-0,75 мл в 20 мл р-ра; в/м 0,3-1 мл 5 % р-ра	5-15мин / 3-4ч
Клонидин - применяют редко, «гемитоновый криз»	0,1-0,2мг в/в медл.; в/м 0,1 мг, 15-0,3 мг перорально сублингвально	3-6 мин/2-8 ч 30-60 мин 15-20 мин / 8-12 ч

Магния сульфат	в/в 400-1000 мг (10-50 мл 20% раствора)	Секунды/30-40 мин
Нифедипин	5-20 мг перорально сублингвально	5-15- мин/4-6 ч
никардипин	5-15 мг/час в/в инфузия	5-10- мин/4 ч
Пропранолол	10 -20 мг перорально сублингвально	20-30 мин/4-6 ч
Эсмолол	250-500 мкг/кг/мин в/в	1-2 мин/30 мин
Лабеталол	200 мг/мин, в/в инфузия	10-15 мин/3-5 ч
Эналаприлат	1,25-5 мг каждые 6 ч, в/в	15-30 мин / 6 ч
эналаприл	Сублингвально, внутри 12,5 мг	15-60 мин/4-6 ч
Каптоприл	Сублингвально, внутри	5-30 мин/2-3 ч 15мин-1 ч/6 ч

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата <sup>(3)</sup>	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД <sup>(4)</sup>	СКД <sup>(5)</sup>
A12CX	Другие минеральные вещества		0,3			
		Калия и магния аспарагинат		мг	500	2500
B05XA	Растворы электролитов		0,3			
		Натрия хлорид		мл	100	1000
C02AB	Метилдопа		0,05			
		Метилдопа		мг	1000	10000
C02AC	Агонисты имидазолиновых рецепторов		0,3			
		Клонидин		мг	0,075	0,75
		Моксонидин		мг	0,4	4
C02CA	Альфа-адреноблокаторы		0,05			
		Урапидил		мг	25	250
		Доксазозин		мг	4	40
C03AA	Тиазиды		0,4			
		Гидрохлоротиазид		мг	12,5	125
C03BA	Сульфонамиды		0,4			
		Индапамид		мг	1,5	15
C03CA	Сульфонамиды		0,5			
		Торасемид		мг	5	50
		Фуросемид		мг	20	200
C03DA	Антагонисты альдостерона		0,5			
		Спиронолактон		мг	50	500
		Эплеренон		мг	50	500
C07AB	Селективные бета-адреноблокаторы		0,4			
		Бисопролол		мг	5	50
		Метопролол		мг	50	500
		Небиволол		мг	5	50
C07AG	Альфа- и бета-адреноблокаторы		0,1			
		Карведилол		мг	25	250
C07BB	Селективные бета-адреноблокаторы в комбинации с тиазидами		0,2			
		Бисопролол+Гидрохлоротиазид		мг	8,75	11,25

C08CA	Производные дигидропиридина	0,95			
	Амлодипин		мг	7,5	75
	Лацидипин		мг	6	60
	Лерканидипин		мг	10	100
	Нифедипин		мг	10	100
	Фелодипин		мг	5	50
C08DA	Производные фенилалкиламина	0,1			
	Верапамил		мг	120	1200
C08DB	Производные бензотиазепина	0,05			
	Дилтиазем		мг	90	900
C09AA	Ингибиторы АПФ	1			
	Каптоприл		мг	25	250
	Лизиноприл		мг	10	100
	Периндоприл		мг	5	50
	Рамиприл		мг	10	100
	Эналаприл		мг	10	100
	Эналаприлат		мг	2,5	25
C09BA	Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками	0,4			
	Индапамид+Периндоприл		мг	0	0
C09BB	Ингибиторы АПФ в комбинации с блокаторами кальциевых каналов	0,3			
	Амлодипин+Периндоприл		мг	0	0
C09CA	Антагонисты ангиотензина II	1			
	Валсартан		мг	80	800
	Кандесартан		мг	8	80
	Лозартан		мг	50	500
	Телмисартан		мг	40	400
C09DA	Антагонисты ангиотензина II в комбинации с диуретиками	1			
	Валсартан+Гидрохлоротиазид		мг	0	0
	Гидрохлортиазид+Лозартан		мг	0	0
	Гидрохлортиазид+Телмисартан		мг	0	0
C09DB	Антагонисты ангиотензина II в комбинации с блокаторами кальциевых каналов	0,3			
C09DX	Антагонисты ангиотензина II в комбинации с другими средствами	0,3			
	Амлодипин+Валсартан+Гидрохлортиазид		мг	0	0

## **Выбор препарата** зависит

- от нозологической формы заболевания,
- состояния функций миокарда,
- наличия сопутствующих заболеваний,
- частоты побочных эффектов,
- лекарственного взаимодействия.

ВОЗ рекомендует следующие наиболее рациональные комбинации гипотензивных средств (позволяет уменьшить дозы и влияние на внутренние органы):

- **$\beta$ -адреноблокатор и мочегонный препарат**
- **$\beta$ -адреноблокатор и блокатор кальциевых каналов (только дигидропиридинового ряда!)**
- **$\beta$ -адреноблокатор и ингибитор АПФ**
- **ингибитор АПФ и диуретик**
- **блокатор ангиотензиновых рецепторов и мочегонный препарат**

**Таблица 1. Рекомендации ВНОК по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ**

Класс препаратов	Клинические ситуации в пользу применения	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид и др.)	Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), изолированная систолическая АГ (ИСАГ), АГ у пожилых	Подагра	Беременность, дислипидемия, метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе
Петлевые диуретики	Хроническая почечная недостаточность (ХПН), ХСН		
Блокаторы альдостероновых рецепторов	ХСН, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ)	Гиперкалиемия, ХПН	
$\beta$ -адреноблокаторы (БАБ)	Стенокардия, после перенесенного ИМ, ХСН (начиная с малых доз), беременность, тахикардии, глаукома	АВ блокада II–III ст., бронхиальная астма	Атеросклероз периферических артерий, МС, нарушение толерантности к глюкозе, ХОБЛ <sup>***</sup> , спортсмены и лица, физически активные
Антагонисты кальция (АК) дигидропиридиновые*	ИСАГ, АГ у пожилых, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз сонных артерий, беременность		Тахикардии, ХСН
Антагонисты кальция (АК) недигидропиридиновые	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия	АВ блокада II–III ст., ХСН	
Ингибиторы АПФ (иАПФ)	ХСН, дисфункция ЛЖ, ИБС, ИМ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), мерцательная аритмия, нефропатии <sup>**</sup> , протеинурия, атеросклероз сонных артерий, СД, МС	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	
Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) (ирбесартан и др.)	ХСН, ИБС, ГЛЖ, мерцательная аритмия, метаболический синдром (МС), кашель при приеме иАПФ, диабетическая нефропатия при СД 1–го и 2–го типа, диабетическая микроальбуминурия (МАУ), протеинурия	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
$\alpha_1$ -адреноблокаторы	Доброкачественная гиперплазия простаты, ДЛП	Ортостатическая гипотония	ХСН
Антагонисты имидазолиновых рецепторов (АИР)	МС, СД		Тяжелая СН, АВ блокада II–III ст.

Примечания: \* – пролонгированные дигидропиридиновые АК; \*\* – диабетическая и гипертоническая нефропатия; \*\*\* – возможно назначение небольших доз высокоселективных пролонгированных БАБ



**БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!**