

МСвечернее

МДК 02.01. СУ при различных заболеваниях и состояниях. Клиническая фармакология

ЛЕКЦИЯ 6

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Подготовил к.м.н. преподаватель ГБПОУ «КОМК» Катков Е.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии (АГ)
2. Формы артериальной гипертензии
3. Целевые уровни систолического артериального давления у некоторых групп пациентов с АГ
4. Группы лекарственных средств (ЛС) при истинной АГ
5. Физиология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эффекты ангиотензина II
6. Ингибиторы АПФ. Характеристика ЛС
7. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Характеристика ЛС
8. Блокаторы медленных кальциевых каналов. Характеристика ЛС
9. ЛС с бета1-адреноблокирующим эффектом. Характеристика ЛС
10. Диуретики. Характеристика ЛС
11. Нейтропные антигипертензивные ЛС центрального действия. Характеристика ЛС
12. Выбор терапии антигипертензивными ЛС
13. Фиксированные антигипертензивные препараты. Преимущества и недостатки
14. ЛС при неосложненном гипертоническом кризе

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕЗИИ

Под артериальной гипертонией (АГ) понимают повышение $АД_c > 140$ мм рт. ст. и/или $АД_d > 90$ мм рт. ст.

АГ в промышленно развитых странах диагностируется у 15 - 30% взрослого населения. В России распространенность АГ составляет среди мужчин 39,2%, среди женщин 41,1%.

Более чем в 90% случаев АГ бывает идиопатической (первичной, эссенциальной), тогда её называют гипертонической болезнью. В 5-10% случаев АГ имеет установленную причину (симптоматическая АГ).

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (окончание)

В США получают лечение лишь 27% больных, во Франции – 24%, в Канаде – 22%, в Великобритании – 6%, в Китае - 3%.

В отсутствие лечения АГ приводит к возрастанию риска ИБС (и летальности от ИБС), инсультов, поражений почек и увеличению общей смертности. У 1-2% больных АГ в тот или иной период развиваются состояния, требующие экстренного вмешательства.

Правильное лечение приводит к снижению риска осложнений и летальности от инсультов и ИБС.

ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (АГ)

- *Истинная АГ*
(идиопатическая, первичная, эссенциальная)
- *Симптоматическая АГ*
 - при паренхиматозных заболеваниях почек
 - реноваскулярная
 - первичный альдостеронизм
 - синдром Кушинга
 - феохромоцитома
 - коарктация аорты
 - акромегалия
 - первичный гиперпаратиреоз
 - лекарственная гипертония (например, кортикостероиды, симпатомиметики, НПВС, пероральные контрацептивы)

□ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ УРОВЕНЬ АД:

- минутный объем сердца (МОС)
- общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)
- объем циркулирующей крови (ОЦК)

□ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

- гиперкинетический
- гипердинамический
- гиперволемический
- смешанный

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ* У НЕКОТОРЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С АГ

Пациенты с артериальной гипертензией	Целевые уровни систолического артериального давления, мм. рт. ст.	Класс рекомендаций, уровень доказательств
Возраст < 65 лет	120 - 129	IA
Возраст ≥ 65 лет	130 - 139	IA
Сахарный диабет	< 130	IA
Ишемическая болезнь сердца	< 130	IA
Хроническая болезнь почек	130 - 139	IA
Инсульт в анамнезе/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	120 - 129	IaB

* Уровень АД, достичь которого желательно при проведении лечения

ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИСТИННОЙ АГ

Основные:

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БАР)
3. Бета-адреноблокаторы (сюда относят все ЛС с бета1-адреноблокирующим эффектом). Могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии следующих клинических ситуаций:
 - сердечная недостаточность
 - стенокардия
 - перенесенный инфаркт миокарда
 - необходимость контроля ритма
 - беременность или ее планирование.
4. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)
5. Диуретики (тиазидные (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобные (индапамид или хлорталидон))

ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИСТИННОЙ АГ (окончание)

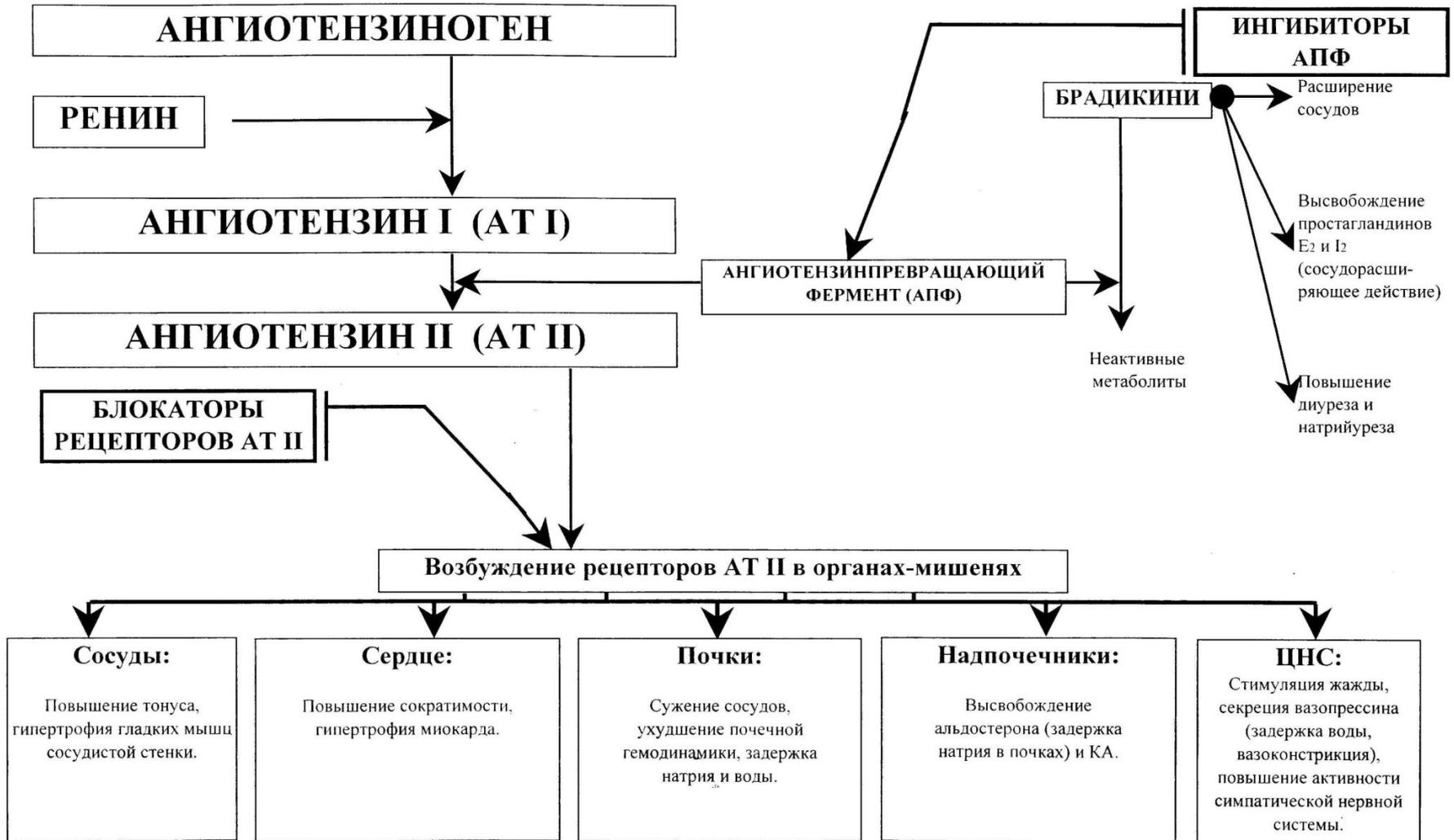
В качестве начальной терапии рекомендуется назначение комбинации 2 лекарственных средств (ЛС) в 1 таблетке для большинства пациентов.

Монотерапия (одно ЛС) приемлема в качестве стартовой для пациентов группы низкого риска с АГ 1 степени (если САД <150 мм рт. ст.) и для пациентов старческого возраста (старше 80 лет).

Дополнительные:

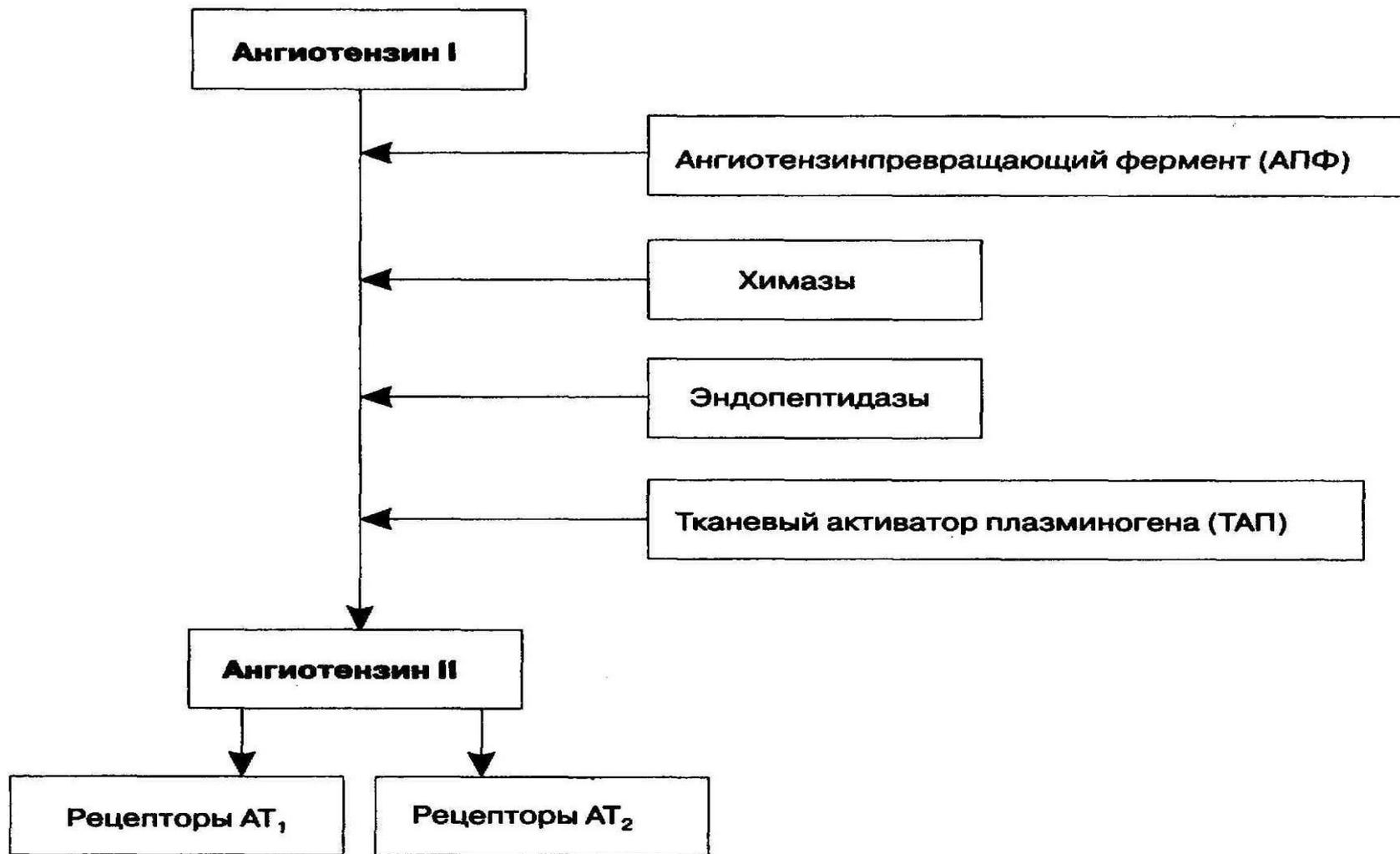
- альфа-адреноблокаторы
- агонисты имидазолиновых рецепторов
- ингибиторы ренина
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов

СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА II И ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ЛС, ВЛИЯЮЩИХ НА РААС*



Примечание: * – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ДРУГИЕ ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ АНГИОТЕНЗИНА II



ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II

AT ₁ - рецепторы	AT ₂ - рецепторы
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Стимуляция секреции альдостерона	Натрийуретическое действие
Канальцевая реабсорбция Na ⁺	Высвобождение NO и простациклина
Снижение почечного кровотока	Уменьшение пролиферации кардиомиоцитов и гладких мышц сосудов
Пролиферация гладких мышц сосудов	Стимуляция апоптоза
Гипертрофия сердечной мышцы	Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей
Усиление высвобождения норадреналина	
Стимуляция высвобождения вазопрессина	
Торможение образования ренина	
Стимуляция жажды	

ИНГИБИТОРЫ АПФ ПРИ АГ

Лекарственное средство (МНН)	Особенности применения	Побочные эффекты
Короткого действия для приема внутрь		
Каптоприл	12,5-50 мг 2 раза в сутки, до 50 мг 3 раза в сутки	<i>При регулярном приеме:</i> сухой упорный кашель, ангионевротический отек, гиперкалиемия
Пролонгированного действия для приема внутрь		
Лизиноприл Периндоприл Рамиприл* Фозиноприл* Эналаприл*	5-40 мг 1 раз в сутки 4-8 мг 1 раз в сутки 2,5-10 мг 1 раз в сутки 10-40 мг 1 раз в сутки 5 мг 1 раз в сутки, до 40 мг 1-2 раза в сутки	См. выше
Короткого действия для инъекций		
Эналаприлат	1,25 мг в/в 4 раза в сутки	

* Пролекарство

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

- К настоящему времени хорошо изучены AT_1 и AT_2 -рецепторы к ангиотензину II.
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II отличаются высокой степенью селективности к AT_1 -рецепторам (соотношение показателей AT_1 и AT_2 -селективности составляет 10 000-30 000:1).
- Фармакологически блокаторы рецепторов AT_1 различаются по силе связывания с рецепторами (сродством) и характером связи (конкурентным или неконкурентным).
- Самой невысокой силой связывания с AT_1 -рецепторами обладает лозартан. Его активный метаболит связывается в 10 раз сильнее.
- Чем сильнее связь, тем эта связь прочнее и тем продолжительнее действие препаратов.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (окончание)

- Подавляющее большинство блокаторов рецепторов AT_1 являются неконкурентными блокаторами AT_2 , что в совокупности с высокой степенью связывания с рецептором делает их фармакологическую кинетику необратимой.
- Эпросартан единственный конкурентный блокатор, действие которого преодолимо высокими концентрациями AT_2 .
- Все препараты этой группы применяют для лечения артериальной гипертензии.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

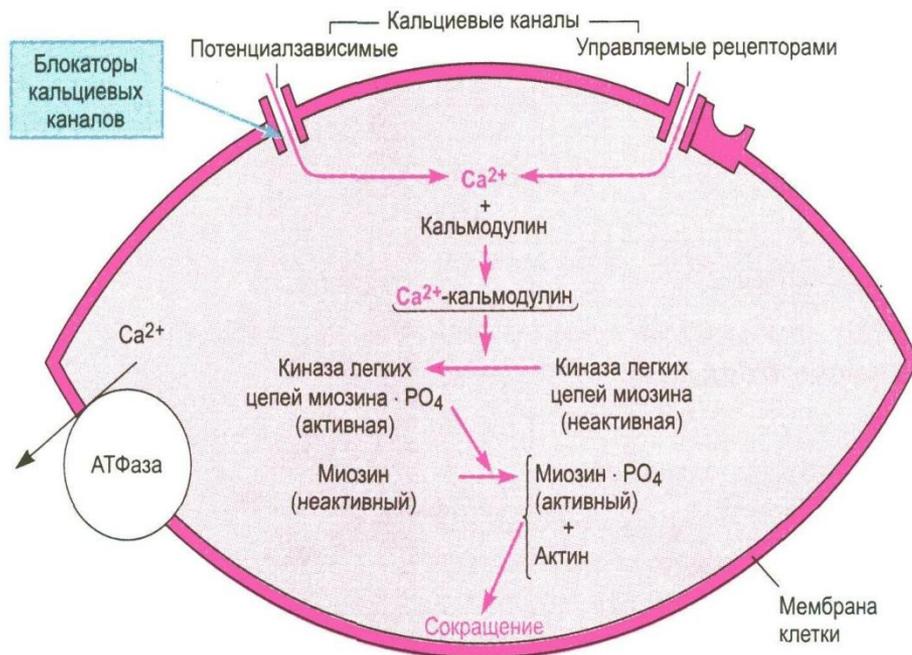
1. Лозартан*
2. Валсартан
3. Кандесартан*
4. Ирбесартан
5. Телмисартан
6. Эпросартан

Показания для назначения:

- лечение артериальной гипертензии

* Пролекарство

МЕХАНИЗМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ



Блокаторы кальциевых каналов являются селективными блокаторами «медленных кальциевых каналов» (L-типа, потенциалзависимые, открываются при -20 Мв), локализованных в клетках синусного узла, атриовентрикулярного узла, волокнах Пуркинье, миофибриллах миокарда, гладкомышечных клетках сосудов, скелетных мышцах.

Нарушение проникновения ионов кальция внутрь клетки препятствует процессу сопряжения механизма возбуждение-сокращение в гладкомышечных клетках сосудов и приводит к снижению тонуса сосудов и к гипотензии.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (по поколениям)

Группа (специфичность)	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa (новые лекарственные формы)	IIb (новые химические соединения)	
Дигидропиридины (артерии >> сердце)	Нифедипин	Нифедин-ретард	Нимодипин Фелодипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиазепины (артерии=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем-ретард		
Фенилалкиламины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил-ретард		

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Лекарственное средство (МНН)	Особенности применения	Побочные эффекты
Производные дигидропиридина		
Нифедипин Нифедипин ретард Фелодипин Амлодипин Лацидипин	5-10 мг 3-4 раза в сутки 10-20 мг 2 раза в сутки 2,5-10 мг 1 раз в сутки 2,5-10 мг 1 раз в сутки 2-4 мг 1 раз в сутки	Головная боль, головокружение, приливы, гиперемия кожных покровов, отеки голеней и стоп, артериальная гипотония, тахикардия (обусловлены периферической вазодилатацией), запор
Производные бензотиазепина		
Дилтиазем Дилтиазем ретард	90 мг 3-4 раза в сутки 180 мг 1-2 раза в сутки	См. выше + брадикардия, замедление АВ проводимости, снижение сократимости миокарда

НЕЙРОТРОПНЫЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛС ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

1. Ганглиоблокаторы:

- средней длительности:
азаметония бромид

2. β -Адреноблокаторы:

- β_1, β_2 - адреноблокаторы:
пропранолол

- β_1 - адреноблокаторы:
эсмолол, метопролол,
талинолол, атенолол

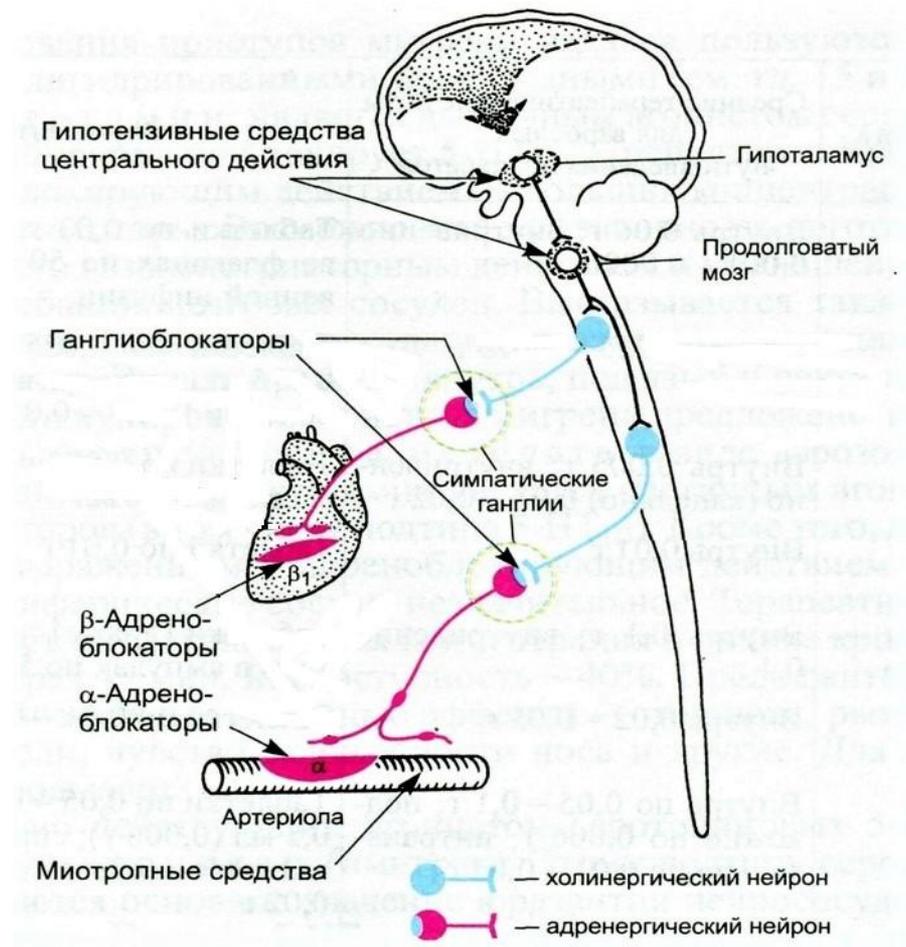
- β_1 - адреноблокаторы с
вазодилатирующим действием:

небиволол

3. α -Адреноблокаторы:

- α_1 - адреноблокаторы:
доксазозин

- 4. $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ - Адреноблокаторы:
карведилол



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С БЕТА1-АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Показание для назначения при артериальной гипертонии
Пропранолол	Таблетки	Купирование гипертонического криза (только если нет альтернативы)
Эсмолол	Раствор для в/в введения Раствор для инфузий	Купирование гипертонического криза
Метопролол	Таблетки, Таблетки покрытые оболочкой Таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой	Плановое лечение артериальной гипертонии

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С БЕТА1-АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Показание для назначения при АГ
Атенолол	Таблетки Таблетки покрытые оболочкой	Плановое лечение артериальной гипертензии
Бисопролол	Таблетки покрытые оболочкой,	Плановое лечение артериальной гипертензии
Небиволол	Таблетки	Плановое лечение артериальной гипертензии
Карведилол	Таблетки Таблетки покрытые оболочкой	Плановое лечение артериальной гипертензии

ДИУРЕТИКИ

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Показание для назначения при АГ
Гидрохлоротиазид	Таблетки	Плановое лечение артериальной гипертензии
Индапамид	Капсулы Таблетки покрытые оболочкой Таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой	Плановое лечение артериальной гипертензии
Хлорталидон	Входит в состав комбинированных препаратов для приема внутрь	Плановое лечение артериальной гипертензии
Фуросемид	Таблетки Раствор для в/в и в/м введения	Купирование гипертонического криза Эпизодически в составе планового лечения артериальной гипертензии

ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛС ЦЕНТРАЛЬНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ НА РЕЦЕПТОРЫ

Лекарственное средство	Действие на рецепторы
Гуанфацин	$\alpha 2$ -адренорецепторы \gg I1-рецепторы
Метилдопа	$\alpha 2$ -адренорецепторы \gg I1-рецепторы
Клонидин	$\alpha 2$ -адренорецепторы = I1-рецепторы
Моксонидин	I1-рецепторы \gg $\alpha 2$ -адренорецепторы
Рилменидин	I1-рецепторы \gg $\alpha 2$ -адренорецепторы

ФАРМАКОДИНАМИКА НЕЙРОТРОПНЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛС ЦЕНТРАЛЬНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Лечение артериальной гипертонии	Купирование гипертонического криза
Гуанфацин	Клонидин (внутрь, парентерально: в/в струйно, в/в капельно Моксонидин (внутрь).
Метилдопа	
Моксонидин	
Рилменидин	

ВЫБОР ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ*

Этап выбора терапии	Выбор группы лекарственных средств
Начальная терапия (двойная комбинация)	Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов + диуретик или блокаторы медленных кальциевых каналов
Шаг 2 (тройная терапия)	Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов + диуретик + блокаторы медленных кальциевых каналов
Шаг 3 (тройная комбинация + спиронолактон или другие лекарственные средства)	Резистентная АГ Добавить спиронолактон в дозе 25 – 50 мг или другие диуретики, альфа-адреноблокаторы или бета-адреноблокаторы

* Рекомендации по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АНГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (зарегистрированы в РФ)

Патентованное название	Состав лекарственной формы
Ингибитор АПФ + диуретик	
Капозид	Каптоприл 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Ко-ренитек	Эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Энап НЛ	Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Эникс Дуо	Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Нолипрел	Периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг
Нолипрел форте	Периндоприл 5 мг + индапамид 1,25 мг
Хартил Д, Амприлан	Рамиприл 2,5/5 мг + гидрохлортиазид 12,5/25 мг
Аккузид	Хинаприл 10/20 мг + гидрохлортиазид 12,5/25 мг
Моэкс плюс	Моэксиприл 15 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Фозикард Н	Фозиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Ингибитор АПФ + антагонист кальция	
Экватор	Лизиноприл 10/20 мг + амлодипин 5/10 мг
Престанс	Периндоприл 5/10 мг + амлодипин 5/10 мг
Тарка	Трандолаприл 2 мг + верапамил 180 мг
Блокатор рецепторов АII + диуретик	
Гизаар	Лосартан 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Ко-диован	Валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Блокатор рецепторов АII + антагонист кальция	
Эксфорж	Валсартан 80/160 мг + амлодипин 5/10 мг
Блокатор рецепторов АII + антагонист кальция + диуретик	
Ко-Эксфорж	Валсартан 160 мг + амлодипин 10 мг + 12,5 мг гидрохлортиазид
Ингибитор ренина + диуретик	
Ко-Расилез	Алискирен 150/300 мг + 12,5/25 мг гидрохлортиазид
Бета-адреноблокатор + антагонист кальция	
Логимакс	Метопролол 47,5 мг + фелодипин 5 мг
Бета-адреноблокатор + диуретик	
Теноретик	Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг
Тенорик	Атенолол 50 мг + хлорталидон 12,5 мг
Атегексал композитум	Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг
	Атенолол 50 мг + хлорталидон 12,5 мг
Вискальдикс	Атенолол 100мг + хлорталидон 25 мг
	Пиндолол 10 мг + клопамид 5 мг
Диуретик + калийсберегающий диуретик	
Модуретик	Амилорид 5 мг + гидрохлортиазид 50 мг
Триампур	Триамтерен 25 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Триам-Ко	Триамтерен 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг

Морозова Т.Е и соавт. Принципы и алгоритмы фармакотерапии артериальной гипертензии. М : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 88 с.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ФИКСИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМБИНАЦИЙ

Преимущества:

- Простота назначения и титрования дозы
- Повышение эффективности и более частое достижение целевого АД
- Потенцирование действия за счет воздействия компонентов на разные патогенетические механизмы повышения АД
- Нейтрализация контррегуляторных механизмов, противодействующих снижению АД
- Усиление органопротективных эффектов
- Уменьшение частоты и ослабление побочных эффектов за счет снижения доз компонентов
- Удобство для пациента и улучшение приверженности больного к лечению
- Фармакоэкономические преимущества – уменьшение стоимости лечения
- Исключение возможности назначения нерациональных комбинаций

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ФИКСИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМБИНАЦИЙ (окончание)

Преимущества:

С точки зрения фармакокинетики низкодозовые комбинации обеспечивают:

- Индифферентную биодоступность
- Сбалансированный период полувыведения
- Разные пути элиминации
- Отсутствие фармакокинетических взаимодействий

Недостатки:

- Невозможность коррекции дозы каждого компонента
- Сложность интерпретации побочных эффектов

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ КРИЗЕ (ГК)



93,3% (!) всех неотложных состояний, связанных с повышением АД – неосложненные ГК, т.е. состояния НЕ угрожающие жизни

Лекарственное средство	Схема применения
Клонидин	0, 15 мг внутрь или сублингвально и по 0,075 мг через час
Нифедипин*	10 мг внутрь или сублингвально
Каптоприл	12,5-25 мг внутрь или сублингвально
<i>! Моксонидин</i>	0,4 мг внутрь или сублингвально

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА

- У пациентов, не принимающих ингибиторы АПФ (особенно у пожилых, при высокой активности ренина в плазме крови, на фоне СН или гиповолемии), при первом приеме **каптоприла** возможно чрезмерное снижение артериального давления — «эффект первой дозы».
- На прием **каптоприла** могут возникнуть аллергические реакции вплоть до отека Квинке. Противопоказан пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.
- **Нифедипин** мало эффективен при ГК с высокой симпатoadреналовой активностью, возможно чрезмерное снижение АД, важно учитывать противопоказания.
- **Клонидин** – учетный препарат, может резко снизить АД.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Какие формы артериальной гипертензии выделяют?
2. Какие группы лекарственных средств (ЛС) рекомендуют для назначения при артериальной гипертензии?
3. Какие ЛС относят к группе ингибиторов АПФ и особенности их назначения при артериальной гипертензии?
4. Какие ЛС относят к группе блокаторов ангиотензиновых рецепторов и особенности их назначения при артериальной гипертензии?
5. Какие ЛС относят к группе блокаторов медленных кальциевых каналов и особенности их назначения при артериальной гипертензии?
6. Какие ЛС относят к группе бета-адреноблокаторов и особенности их назначения при артериальной гипертензии?
7. Какие ЛС из группы диуретиков применяют при артериальной гипертензии и особенности их назначения?
8. Какие ЛС из группы нейротропных антигипертензивных центрального действия применяют при артериальной гипертензии и особенности их назначения?

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ (окончание)

9. Какие преимущества и недостатки у антигипертензивных препаратов с фиксированной дозой, входящих в них ЛС?
10. Какие ЛС рекомендуют при неосложненном гипертоническом кризе? Укажите причины, ограничивающие применение каждого из них.