



# БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

# КЛАССИФИКАЦИЯ

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa (новые лекарственные формы)	IIб (новые лекарственные вещества)	
Производные фенилалкиламина	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил Анипамил	-
Производные бензотиазепина	Дилтиазем	Дилтиазем SR Дилтиазем GITS	Клентиазем	-
Производные дигидропиридина	Нифедипин* Никардипин	Нифедипин SR Нифедипин GITS Никардипин SR	Исрадипин, Исрадипин SR Нисолдипин, Нисолдипин SR Фелодипин, Фелодипин ER Нитрендипин Нимодипин, Лерканидипин	Амлодипин Лацидипин

Примечание: \* - для купирования гипертензивных кризов

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

## L-типа (открываются на длительное время)

- ткань миокарда
- гладкомышечные клетки сосудистой стенки:
  - артериолы
  - вены
- несосудистая гладкая мускулатура:
  - бронхов
  - ЖКТ
  - мочеполового тракта
- несократительные ткани:
  - поджелудочная железа
  - паращитовидные железы
  - слезные железы
  - надпочечники
  - лейкоциты
  - тромбоциты

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

## Каналы Т-типа (открываются на короткое время)

ответственны за

- автоматизм синусового узла,
- проведение импульса через атриовентрикулярный узел,
- сокращение гладкомышечных клеток,
- регуляцию синтеза белка и пролиферацию клеток

# ЛОКАЛИЗАЦИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Через каналы N-, P-, Q-типа происходит высвобождение некоторых нейромедиаторов и гормонов.

## Каналы N-типа

- преимущественно находятся в нейронах нервной системы

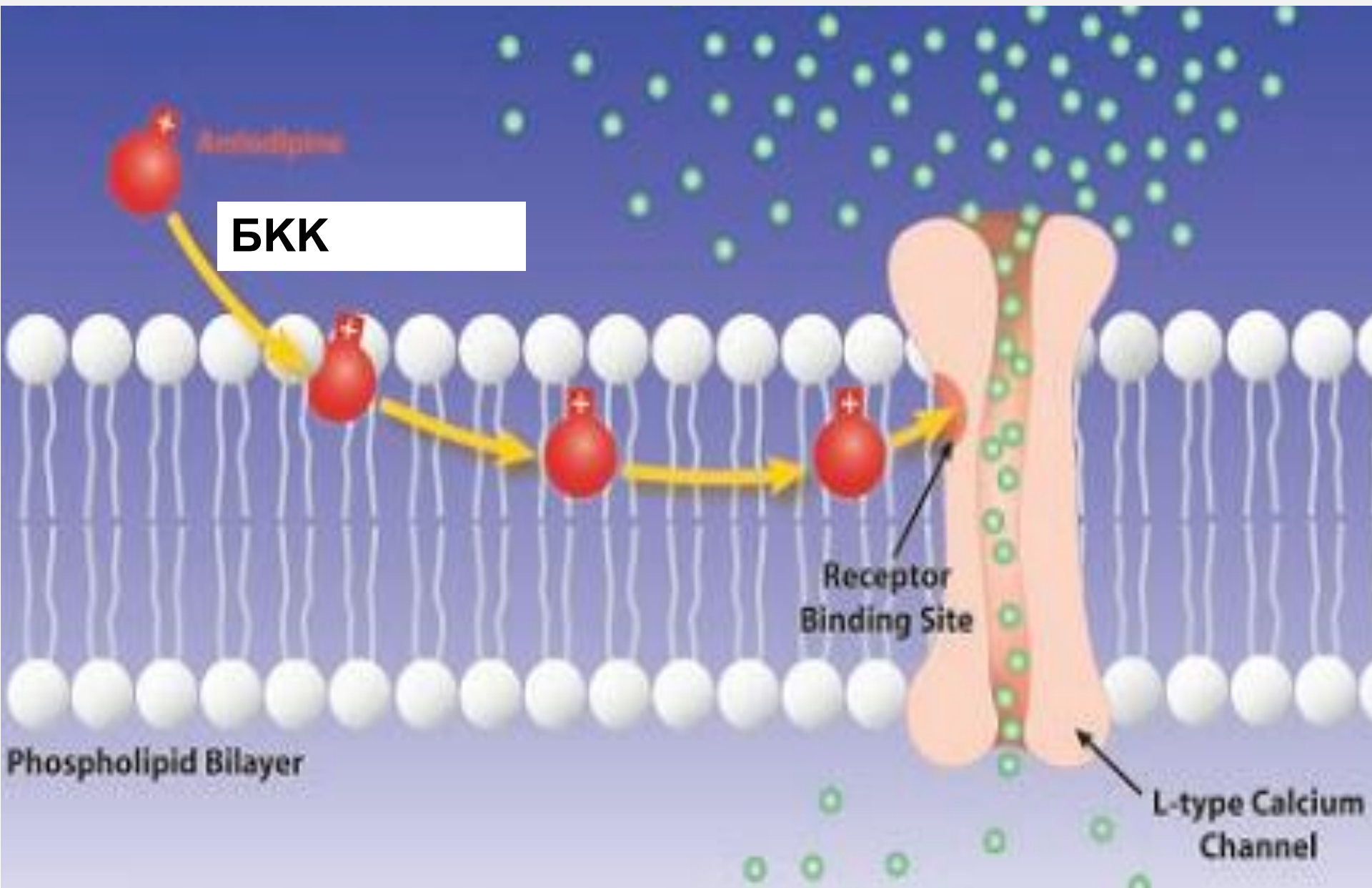
## Каналы P- и Q-типа

- в мозжечке

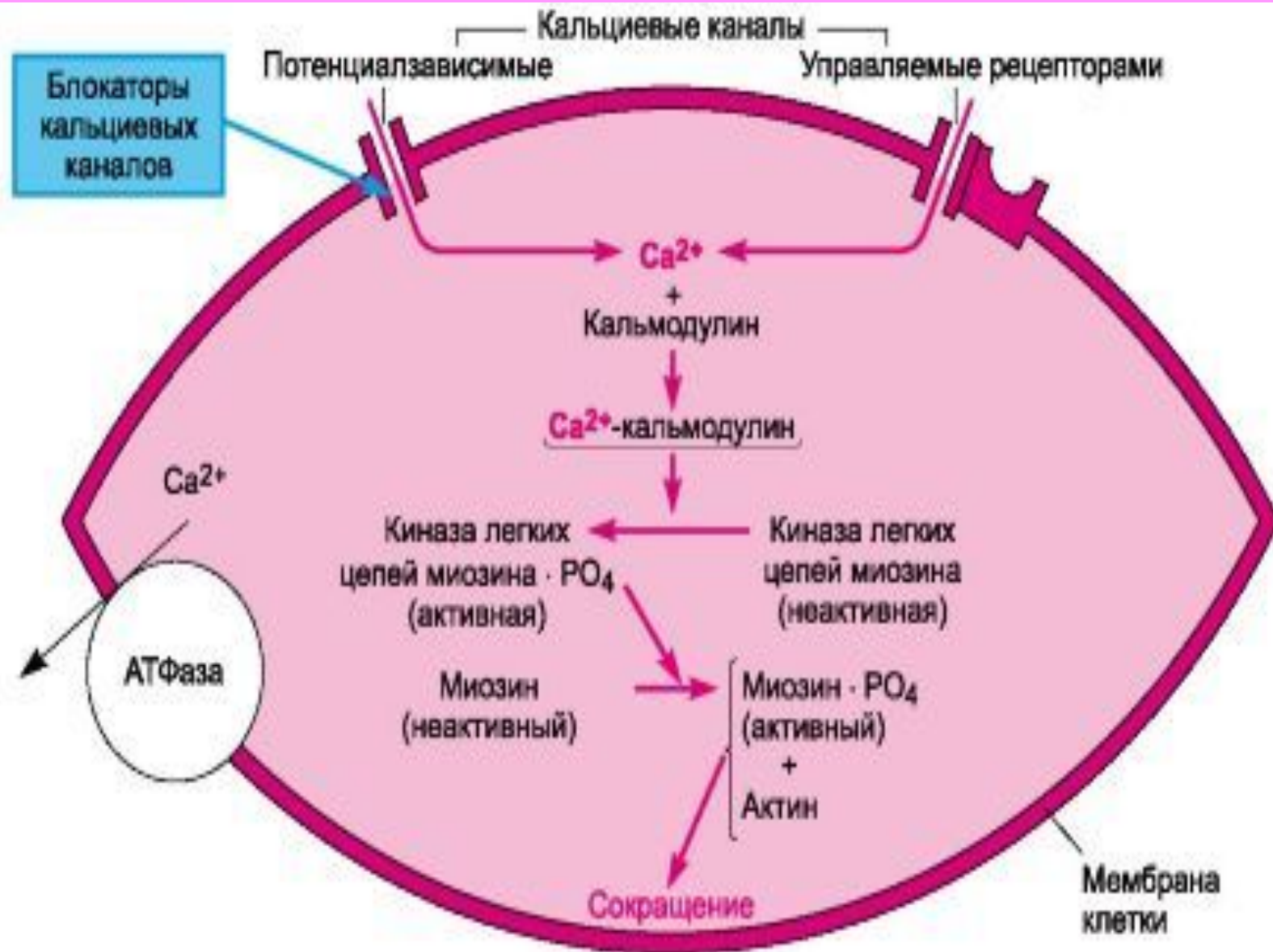
## Каналы R-типа

- в эндотелии (участвуют в высвобождении ЭРФ)

# Механизм действия блокаторов медленных (L-типа) потенциалзависимых кальциевых каналов



# Механизм действия блокаторов медленных (L-типа) потенциалзависимых кальциевых каналов



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

**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 угнетения реабсорбции натрия  
 $\downarrow \text{ОПСС} + \downarrow \text{МОС} = \downarrow \text{АД}$
- **расслабление мускулатуры внутренних органов** (спазмолитический эффект);
- **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.



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БКК

(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 препаратов группы нифедипина, особенно длительно действующих. Если же стенокардия сопровождается наджелудочковыми нарушениями ритма, тахикардией, то предпочтительны препараты группы верапамила или дилтиазема).
- **Наджелудочковая (синусовая) тахикардия, экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий** (предпочтительны препараты из группы верапамила).
- **Острые нарушения мозгового кровообращения** (производные дигидропиридина, препарат выбора - нимотоп).
- **Хроническая цереброваскулярная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, вестибулярные расстройства, укачивание в транспорте, мигрень** (стугерон, номигрейн).
- **Гипертрофическая кардиомиопатия**
- **Болезнь и синдром Рейно** (производные дигидропиридина).
- **Спастические состояния и дискинезии ЖКТ** (Пинавериум, Отилоний)

## Более узкие и менее известные показания к назначению БКК:

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

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БКК

**Абсолютные  
противопоказания**

СА, АВ-блокады\*\*

**Относительные  
противопоказани  
я**

Застойная  
сердечная  
недостаточность

Примечание: \*\* - недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И

## ОСЛОЖНЕНИЯ

*(для группы нифедипина обусловлены в основном периферической вазодилатацией, а в группы верапамила преобладают побочные эффекты, вызванные 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), редко для дигидропиридинов IIa и III поколения,
- **Запоры** (чаще дает верапамил); редко – повышение активности трансаминаз в крови, желтуха, урежение мочеиспускания. Кожная сыпь.
- Изредка БКК могут вызывать развитие или усиление имеющегося **паркинсонизма** (особенно опасна в этом отношении группа циннаризина),
- **сердечная недостаточность** (особенно при передозировке или нерациональных сочетаниях с другими препаратами),
- **Ускорение диуреза** (иногда мучительное) из-за феномена гиперфилтрации, вызванного дилатацией артериол

# ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОПИРИДИНА (ГРУППА НИФЕДИПИНА)

## Препараты I поколения:

- относительная кратковременность действия;
- отсутствие селективной специфичности;
- отрицательное инотропное действие;
- значительное угнетение атриовентрикулярной проводимости.

## ***II поколение***

- **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

## ***III поколение***

- **24-часовое действие**

# ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗЕПИНА (ГРУППА ДИЛТИАЗЕМА)

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

# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНА (ГРУППА ВЕРАПАМИЛА)

- **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**, а **действие на сосуды выражено гораздо слабее**.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛПИПЕРАЗИНА (ГРУППА ЦИННАРИЗИНА)

## *I поколение*

- циннаризин (стугерон)

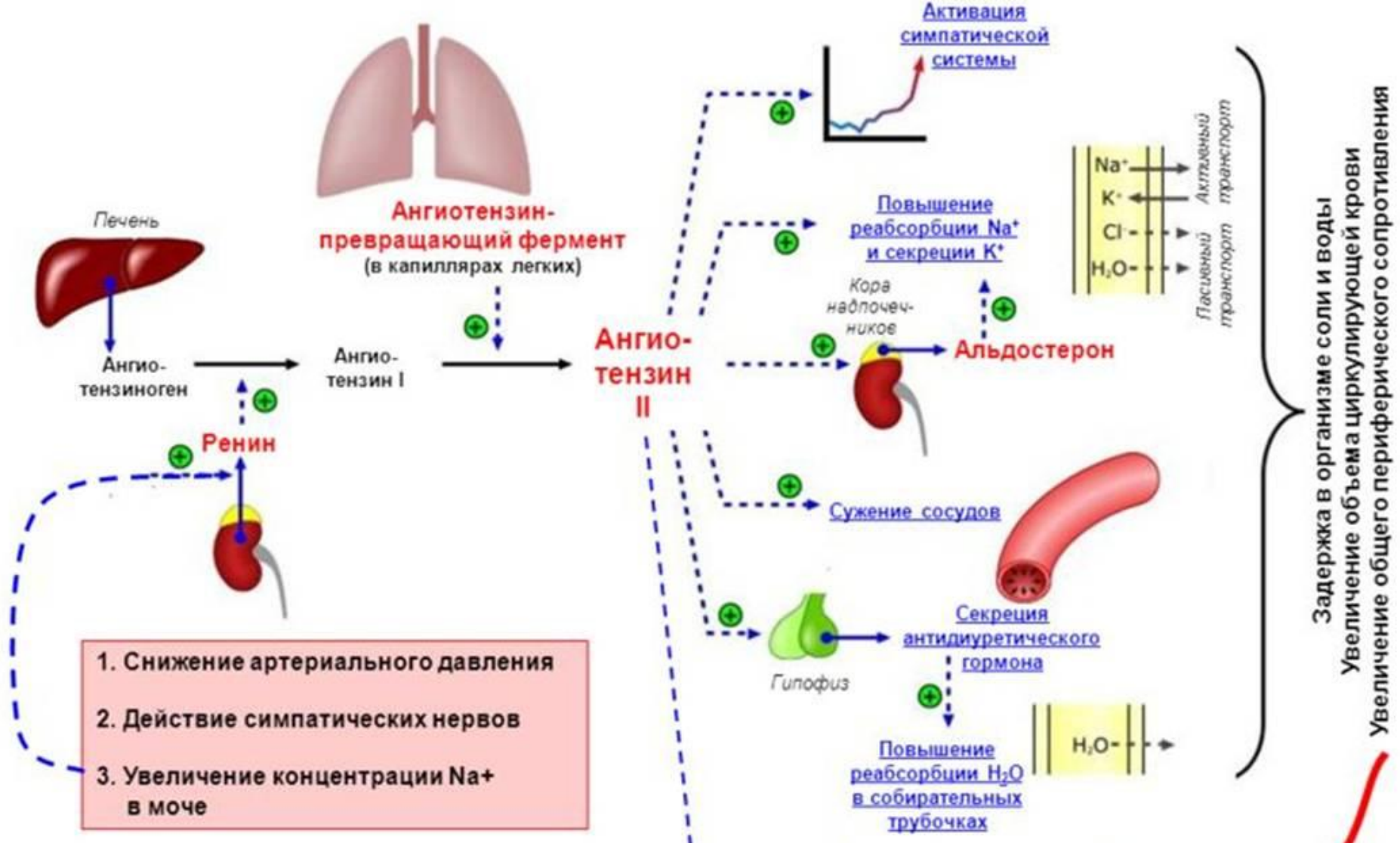
## *II поколение*

- 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

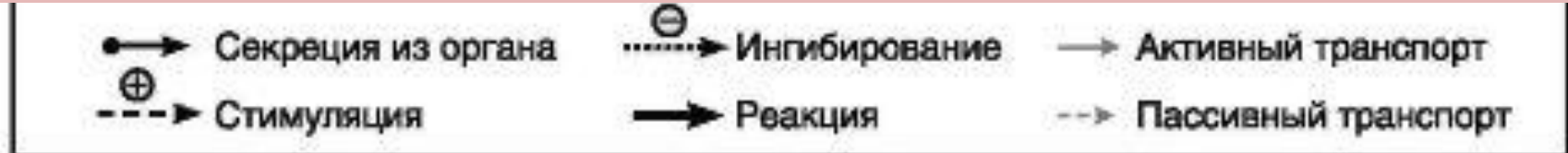


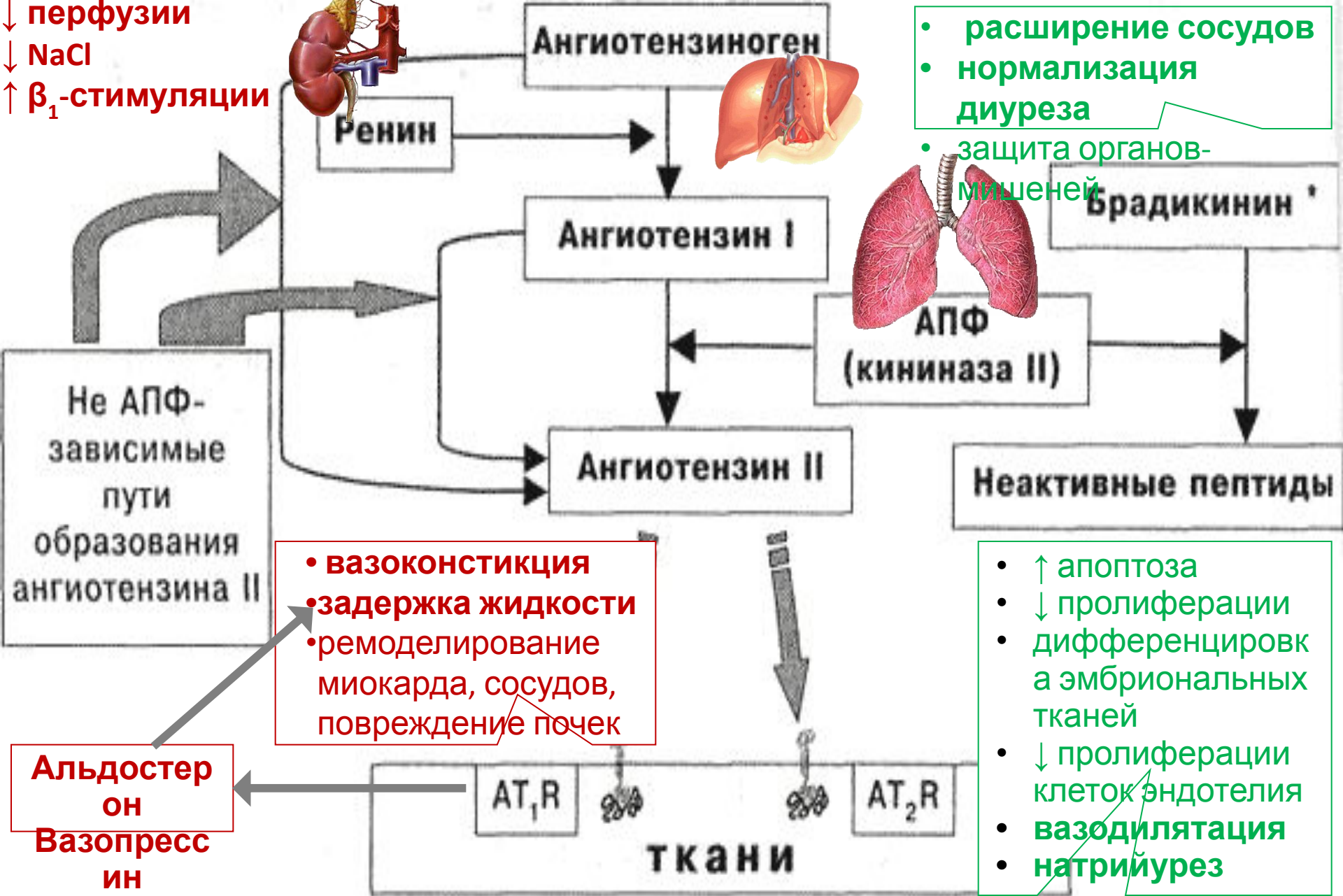


# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РААС



# Ренин-ангиотензин-альдостероновая система





Примечания: \* - относится к кининовой системе

АТ<sub>1</sub>R и АТ<sub>2</sub>R - рецепторы к ангиотензину II первого и второго типов

# Роль циркулирующей и тканевой ренин ангиотензин альдостероновой системы (РААС)

Циркулирующая РААС  
кратковременные эффекты

Тканевая РААС  
долговременные эффекты

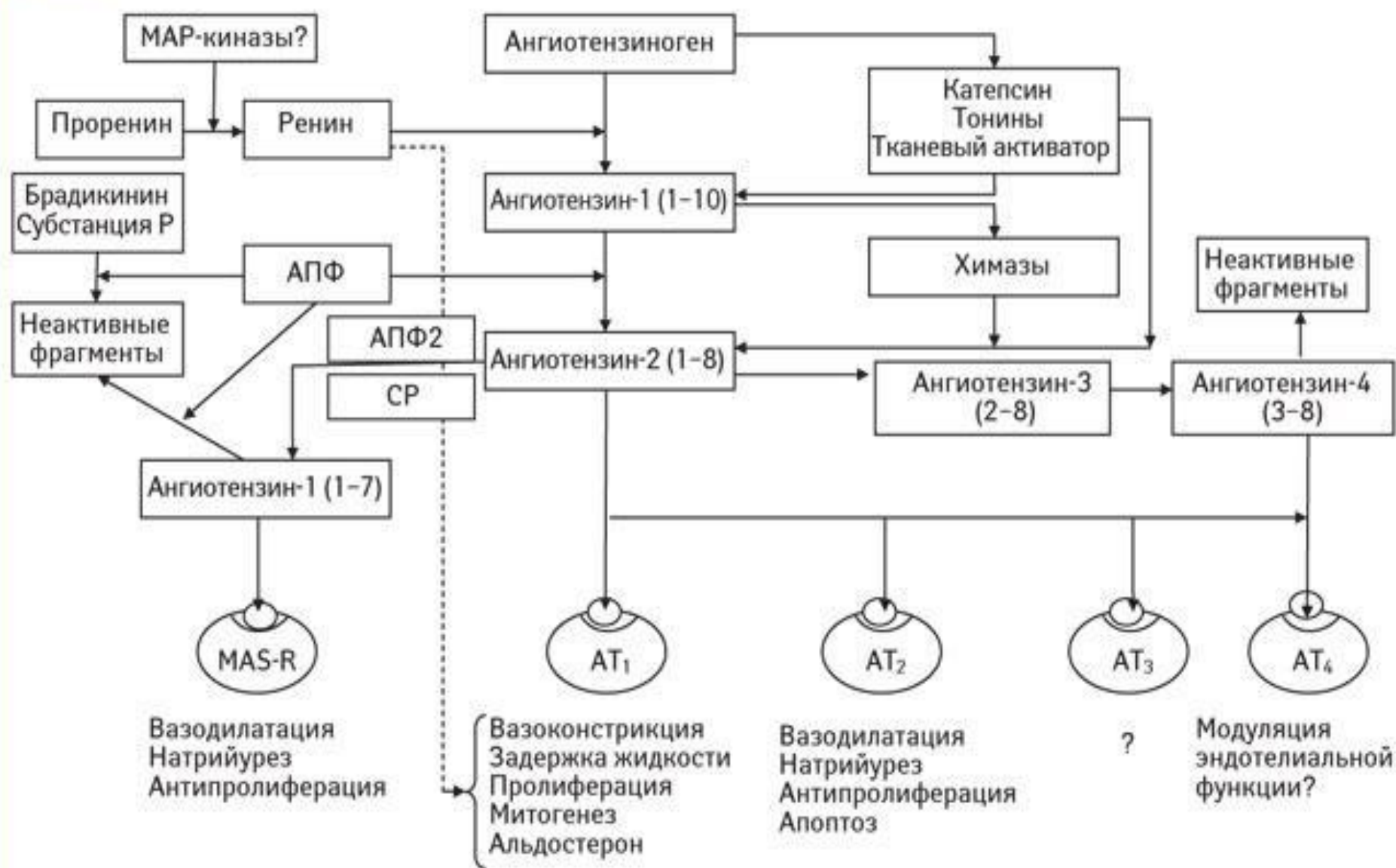
## Ангиотензин II

Хронотропны  
й,  
аритмогенны  
й эффект  
Задержка  
натрия  
и воды  
Вазоконстрикц  
ия

Гипертрофия  
миокарда,  
ремоделирование

Гипертрофия  
и гибель  
почечных  
клубочков  
Гипертрофия ГМК,  
ремоделирование  
сосудов

Рис. 1

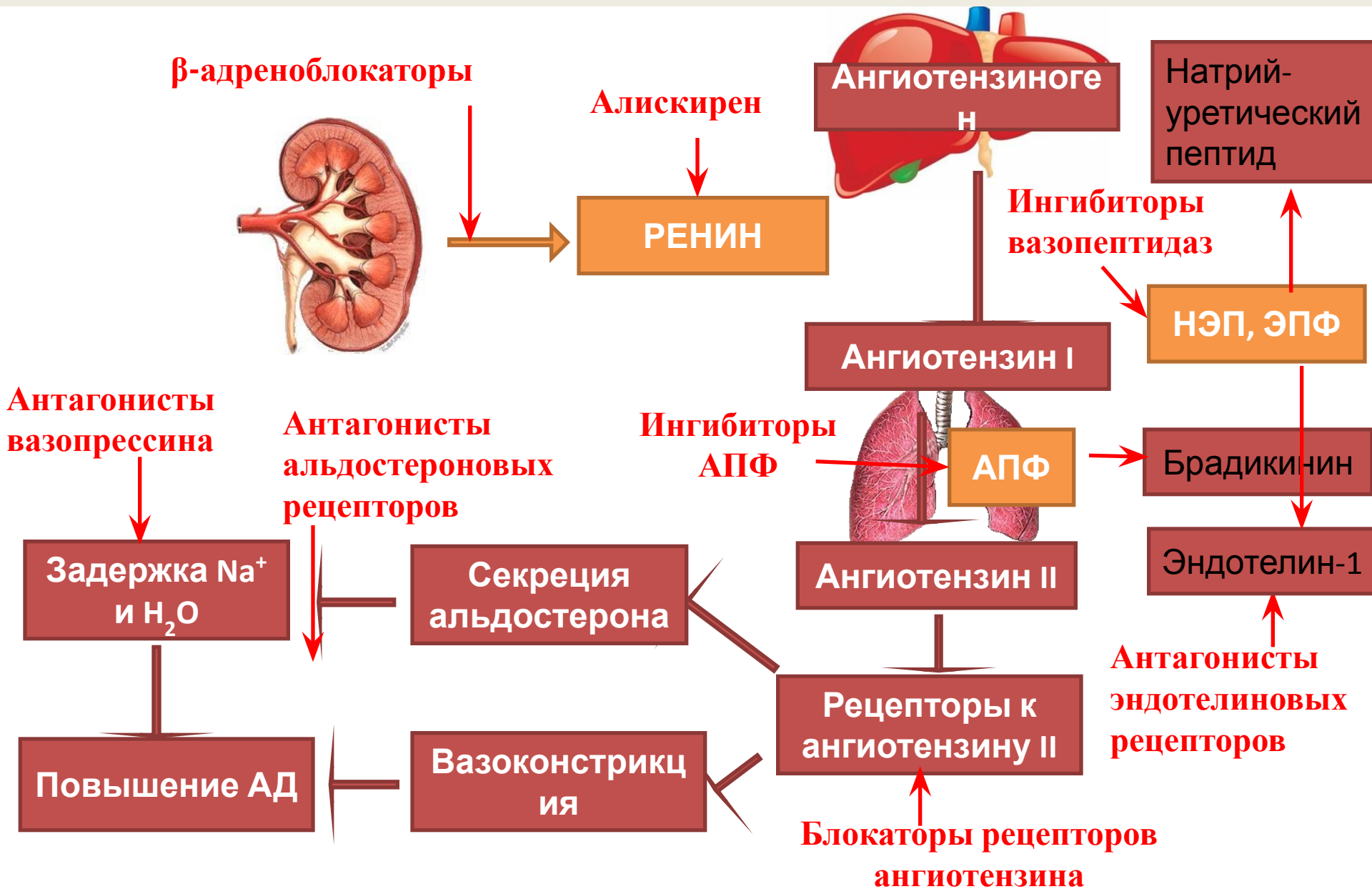


Современные представления о РАС

CP – саркоплазматический ретикулум, MAS-R – mitogen-associated subunit receptor.



# СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РААС



НЭП - неприлизин (нейтральная эндопептидаза)

ЭПФ -эндотелин-превращающий фермент

# КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ РААС

1. Ингибиторы АПФ
2. Блокаторы АТII рецепторов
3. Прямые ингибиторы ренина
  - **алескирен**
4. Антагонисты альдостероновых рецепторов:
  - **спиронолактон**
  - селективный антагонист альдостероновых рецепторов - **эплеренон**
5. Антагонисты вазопрессиновых рецепторов
  - неселективные антагонисты вазопрессиновых ( $V_1$  и  $V_2$ ) рецепторов - **кониваптан**
  - селективные антагонисты  $V_2$ -рецепторов – **толваптан**
6. Антагонисты эндотелиновых рецепторов
  - неселективные антагонисты ETA и ETB рецепторов (антагонисты ЭТ рецепторов 1 поколения): **босентан, тезосентан**
  - селективные антагонисты ETA рецепторов (антагонисты ЭТ рецепторов 2 поколения): **амбрисентан, дарусентан, ситаксентан**
7. Ингибиторы вазопептидазы
  - **омапатрилат**
  - **фазидоприлат,**
  - **сампатрилат**

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

отличаются друг от друга по

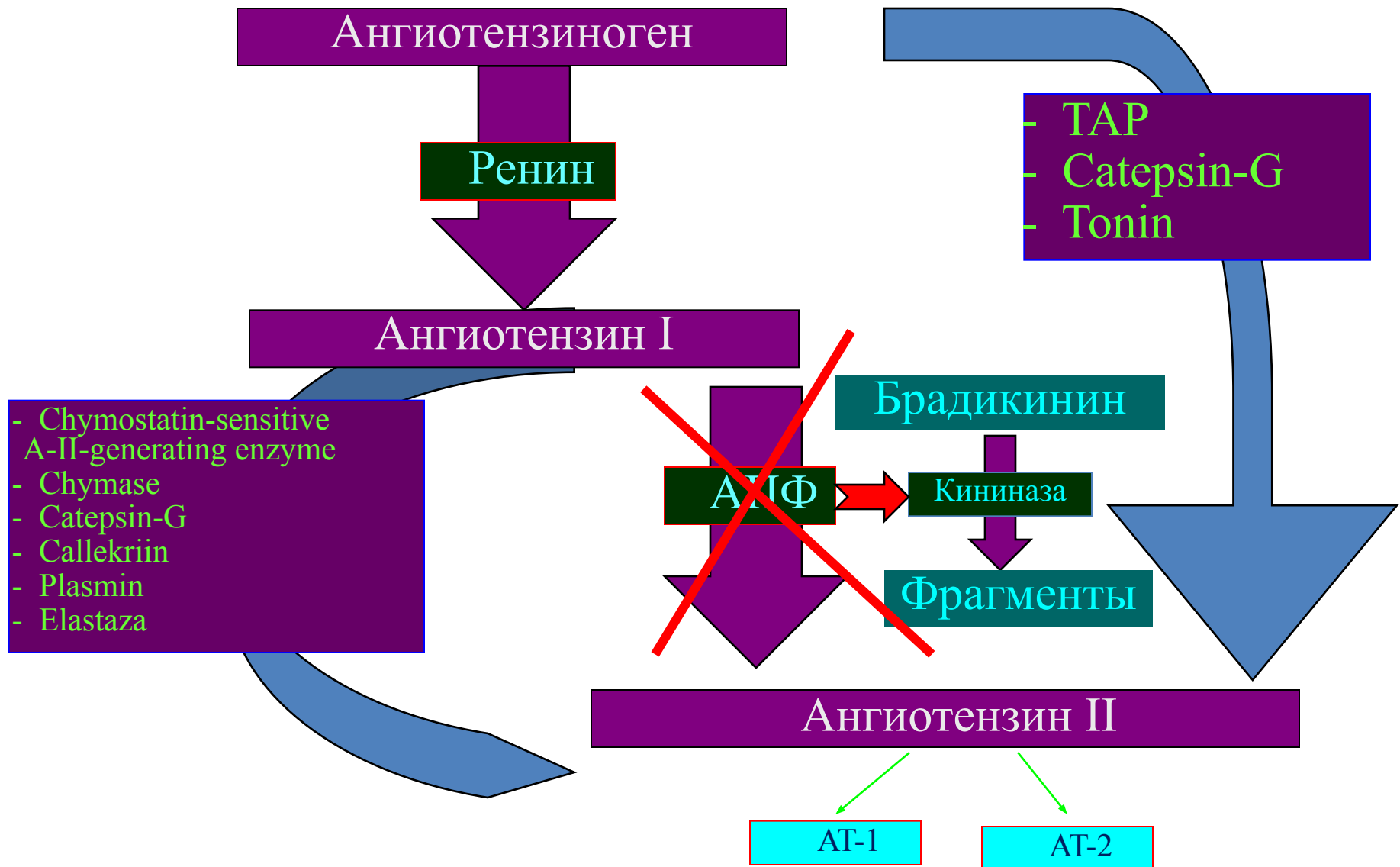
- **Химической** структуре (наличию или отсутствию сульфгидрильной группы, некоторым другим особенностям строения молекулы)
- **Особенностям метаболизма** метаболизируется или не метаболизируется препарат при первом прохождении через печень)
- **Особенностям выведения** препарата из организма (только почками или и почками, и печенью)
- **Тканевой специфичности**
- **Продолжительности действия**



# Ингибиторы АПФ

Класс	Подкласс	Препараты	Дополнительная функциональная группа
I (липофильные препараты)		Каптоприл (Капотен)	Сульфгидрильная
II (липофильные пролекарства)	IIa	Эналаприл (Энап) Периндоприл (Престариум) Беназеприл (Лотензин) Цилазаприл (Инхибейс) Квинаприл (Аккупро)	Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная Карбоксильная
	IIb	Моэксиприл (Моэкс) Рамиприл (Тритаце) Фозиноприл (Моноприл) Зофеноприл (Зокардис)	Карбоксильная Карбоксильная Фосфинильная Сульфгидрильная
	IIc	Спирраприл (Квадроприл) Трандолаприл (Гоптен)	Карбоксильная Карбоксильная
III (гидрофильные препараты)		Лизиноприл (Диротон)	Карбоксильная

# Механизм действия ингибиторов АПФ



# ПЕРВИЧНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

## 1. Взаимодействие с атомом Zn в молекуле АПФ.

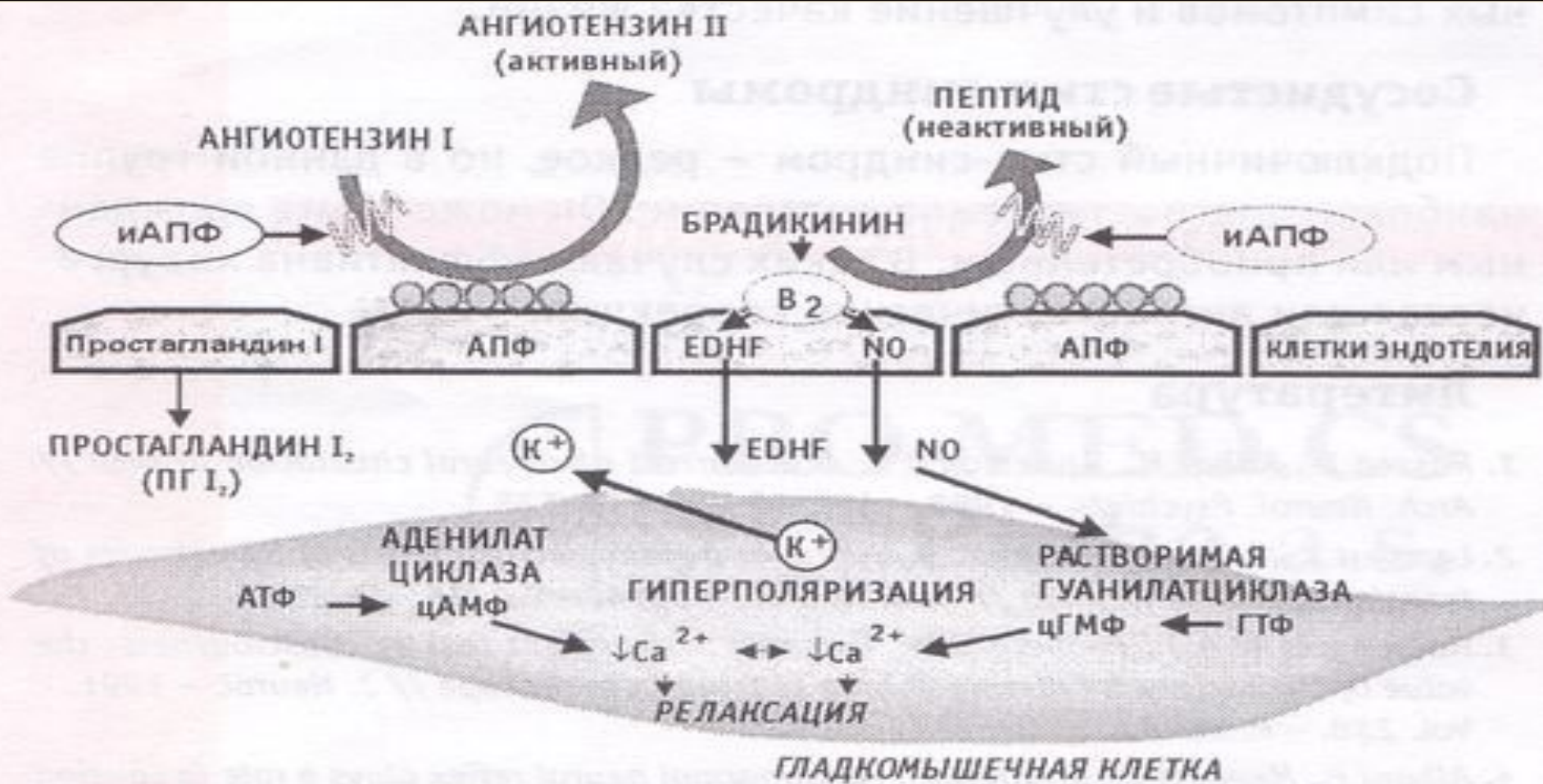
- Инактивация АПФ и подавление активности циркулирующей (плазменной) и тканевой (локальной) ангиотензиновых систем.

## 2. Уменьшение уровня ангиотензина II в плазме.

- Уменьшает выброс НА из пресинаптических окончаний СНС.
- Ограничивает высвобождение  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума.
- Снижает продукцию и высвобождение альдостерона из надпочечников (выведение Na и воды).

## 3. Снижение активности кининазы.

- Накопление брадикинина.



*K<sup>+</sup>* - каналы калия; АТФ - аденозин трифосфат; цАМФ - циклический аденозин монофосфат; цГМФ - циклический гуанозин монофосфат; В<sub>2</sub> - рецептор брадикинина В<sub>2</sub>; EDHF - гиперполяризирующий фактор эндотелия; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; иАПФ - ингибитор АПФ

Стимуляция брадикининовых рецепторов способствует высвобождению ЭРФ и вазодилатирующих ПГ (E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>).

# Фармакологические эффекты ИАПФ

## 1. Сосудистые:

### Вазодилатация

- системная артериальная вазодилатация (↓ постнагрузки)
- венозная вазодилатация (↓ преднагрузки)
- коронарная вазодилатация
- профилактика сосудистого спазма

### Вазопротекция

- восстановление функции эндотелия сосудов
- снижение агрегации тромбоцитов
- снижение уровня фибриногена
- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

## 2. Органопротективные:

# КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Восстановление баланса между потребностью и обеспечением миокарда кислородом
- Снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек
- Уменьшение объемов и массы левого желудочка
- Замедление ремоделирования левого желудочка
- Уменьшение симпатической стимуляции
- Антиаритмический эффект

# НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Снижение внутриклубочковой гипертензии
- Увеличение клубочковой фильтрации
- Увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза
- Уменьшение протеинурии

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- Усиление распада ЛПОНП и снижение синтеза ТГ
- Увеличение синтеза ЛПВП
- Повышение чувствительности рецепторов к инсулину и усиление потребления глюкозы



# ОСОБЕННОСТИ

## ПРИМЕНЕНИЯ:

- Максимально эффективны у молодых пациентов и лиц среднего возраста (у пожилых больных – только в сочетании с мочегонными или АК), а также при т.н. гиперрениновых формах АГ
- Метаболически нейтральны, отличные органопротекторы
- Эффект «гипотензии первой дозы», в основном при одновременном приеме мочегонных, БАБ, нитратов, поэтому:
  - а) начинают лечение с малых доз препаратов;
  - б) за 24-48 часов до назначения иАПФ отменяют диуретические препараты;
  - в) после приема первой дозы в течение нескольких часов больной должен находиться в постели.
- Нелинейная фармакодинамика: зависимость длительности действия от дозы (особенно актуальна для эналаприла до 20 мг – менее 24 ч, более 20 мг – 24 ч)
- Пик антигипертензивного эффекта наступает на 2-4 неделе лечения

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- эссенциальная и реноваскулярная гипертензия;
- систолическая форма хронической сердечной недостаточности;
- инфаркт миокарда?
- диабетическая нефропатия,
- диабетическая ретинопатия

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

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

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

После первых приемов препарата может развиваться

- 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
- сухой кашель, не поддающийся коррекции (особенно часто на каптоприл вследствие наличия сульфгидрильных групп и накопления брадикинина, который сенсibiliзирует рецепторы кашлевого рефлекса), преобладает у женщин
- кожная сыпь, зуд, набухание слизистой оболочки носа (каптоприл)
- гиперкалиемия и протеинурия (при исходном нарушении функции почек).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л),
- стеноз (тромбоз) почечных артерий
- нарастающая азотемия,
- беременность (2 и 3 триместры из-за риска тератогенного действия) и лактация
- лейкопения, тромбоцитопения (особенно для

# КОНТРОЛЬ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Эффективность лечения ИАПФ при АГ определяется динамикой АД.

- Для контроля за безопасностью лечения необходимо также измерять АД для исключения возможной гипотонии. Гипотония развивается чаще у больных с ХСН, почечной недостаточностью, стенозом почечных артерий, из-за чего прием первой дозы препарата необходимо проводить сидя или лежа. Развитие гипотонии требует снижения дозы препарата с последующей титрацией под контролем уровня АД.
- Для исключения роста уратных камней у больных с мочекаменной болезнью необходимо определять концентрацию уратов в моче,
- а для исключения гипогликемии у больных с СД - контролировать концентрацию глюкозы в крови.

# БЛОКАТОРЫ

## РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

- Лосартан (Козаар)
- Ирбесартан (Апровель)
- Эпросартан (Теветен)
- Валсартан (Диован)
- Кандесартан (Атаканд)
- Телмисартан (Микардис)
- Олмесартан (Олметек)
- Тасосартан

# Классификация антагонистов ангиотензиновых рецепторов по химической структуре

## 1 – бифенильные производные тетразола:

- Лозартан
- Ирбесартан
- Кандесартан
- Тазосартан

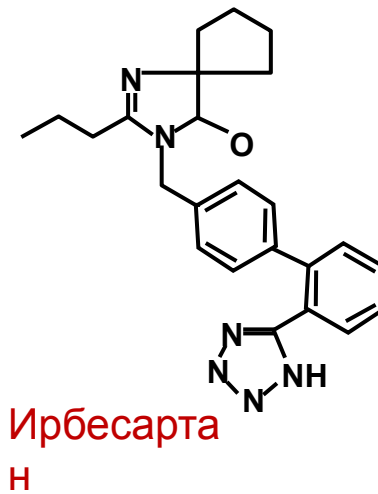
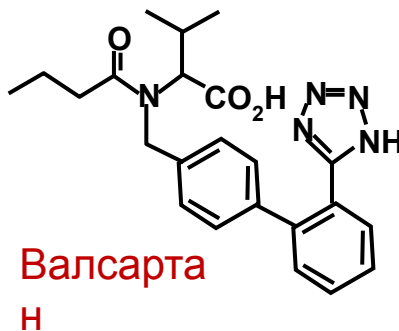
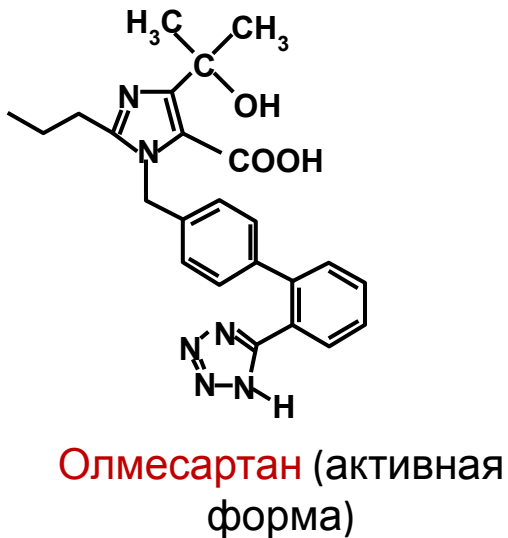
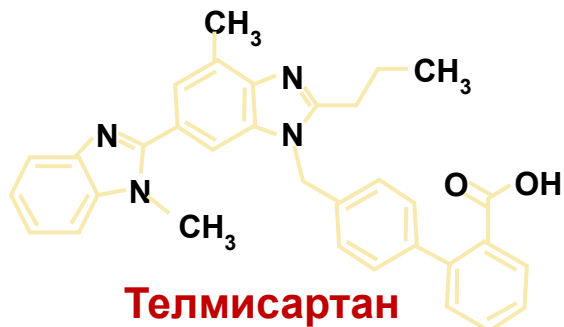
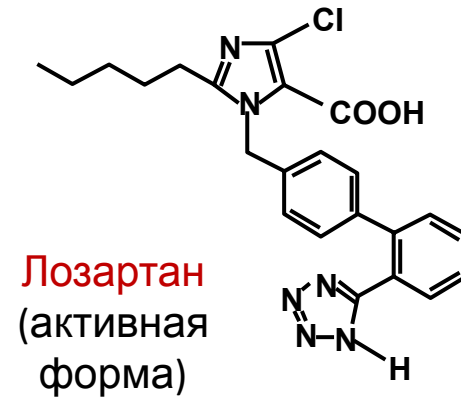
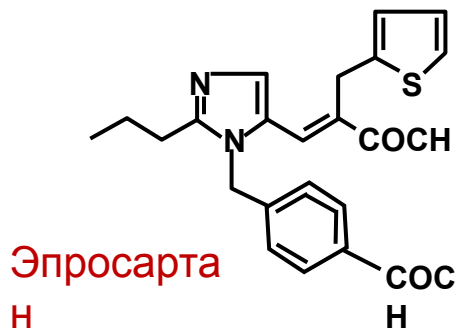
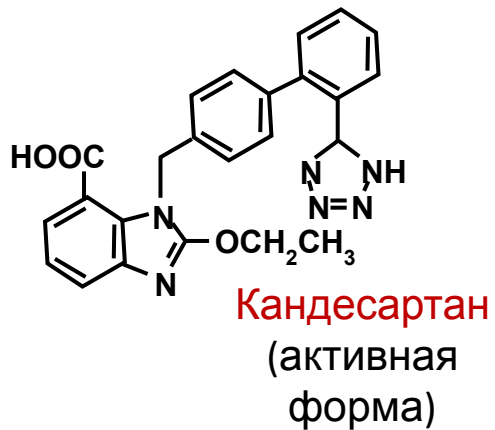
## 2 – нететразоловые соединения:

- Эпросартан
- Телмисартан

## 3 – негетероциклические соединения:

- Валсартан

# Химическая структура



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТАГОНИСТОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПО ХАРАКТЕРУ АНТАГОНИЗМА К $AT_1$ - РЕЦЕПТОРАМ

## • Конкурентные антагонисты:

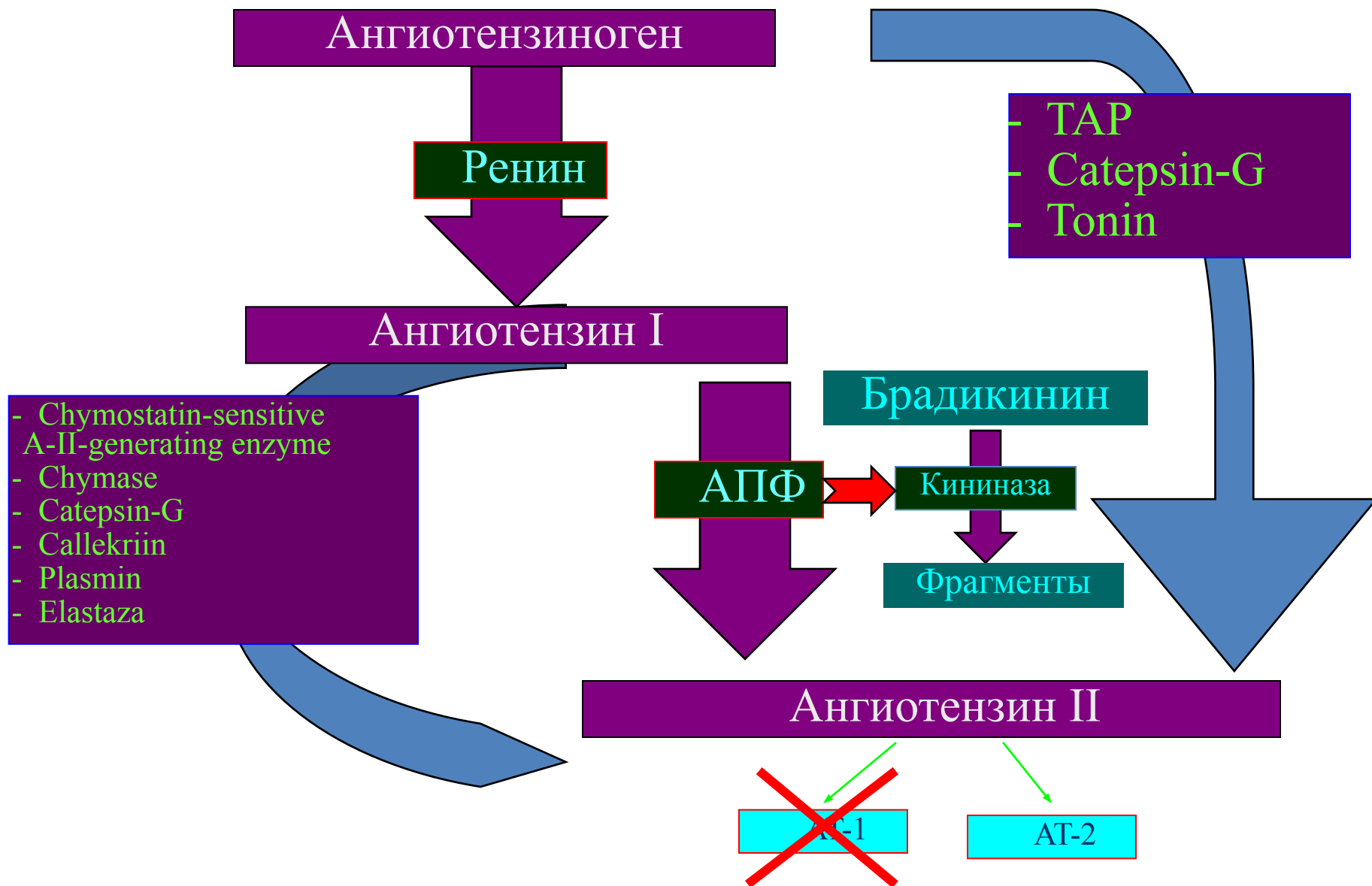
- Эпросартан,
- Тазосартан (активный метаболит энолтазосартан)

## • Неконкурентные антагонисты:

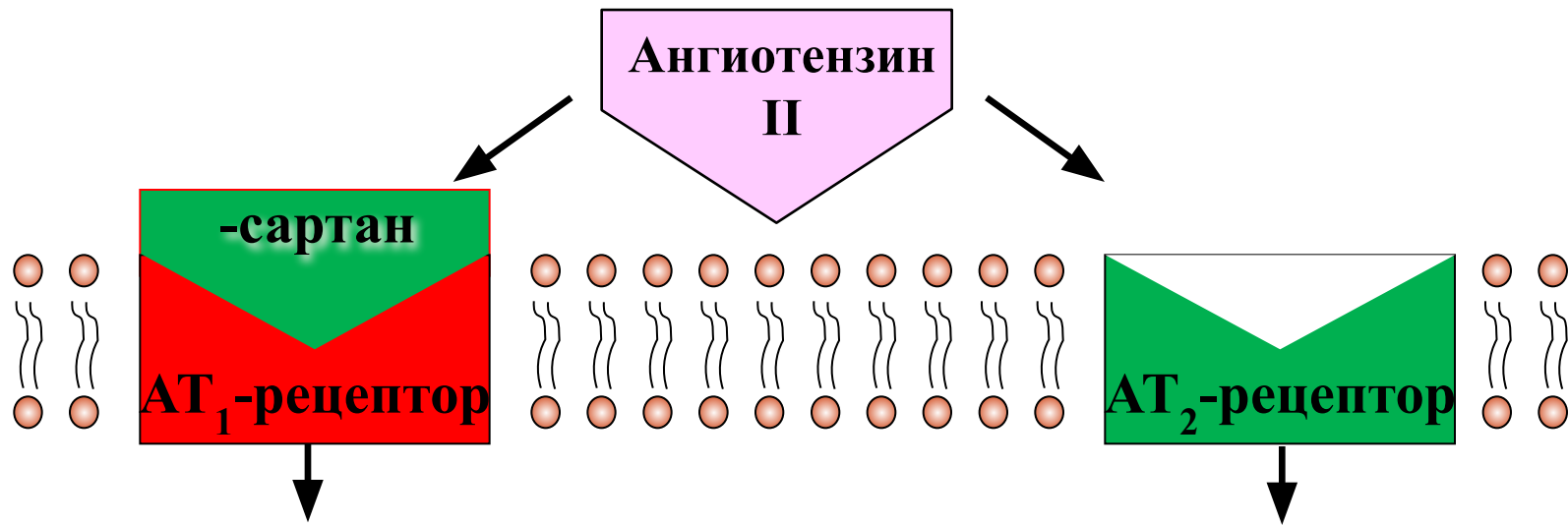
- Валсартан
- Ирбесартан
- Кандесартан
- Телмисартан
- Лозартан (активный метаболит)



# Блокаторы рецепторов ангиотензина II



# Влияние ангиотензина II на $AT_1$ - и $AT_2$ -рецепторы



- Сужение сосудов
- Задержка натрия
- Высвобождение вазопрессина
- Гипертрофия и пролиферация миоцитов
- Сосудистый и сердечный фиброз
- Стимуляция ингибитора активатора плазминогена 1
- Образование эндоперекисей

- Антипролиферативное действие
- Апоптоз
- Эндотелиальный рост клеток
- Вазодилатация
- Стимуляция выработки почечного брадикинина и NO

# ВЛИЯНИЕ БРА НА ОРГАНЫ-МИШЕНИ

- Улучшают функцию почечного эндотелия и плазмоток, снижают почечное сосудистое сопротивление
- Уменьшают альбуминурию
- Замедляют снижение скорости клубочковой фильтрации при сахарном диабете 2 типа
- Уменьшают ГЛЖ
- Регрессия ГЛЖ происходит независимо от снижения артериального давления
- Уменьшают жесткость артерий

## Абсолютные показания

## Относительные показания

## Абсолютные противопоказан ия

- Непереносимость  
иАПФ

- Сердечная  
недостаточност  
ь
- Диабетическая  
нефропатия
- Протеинурия
- Гипертрофия  
ЛЖ

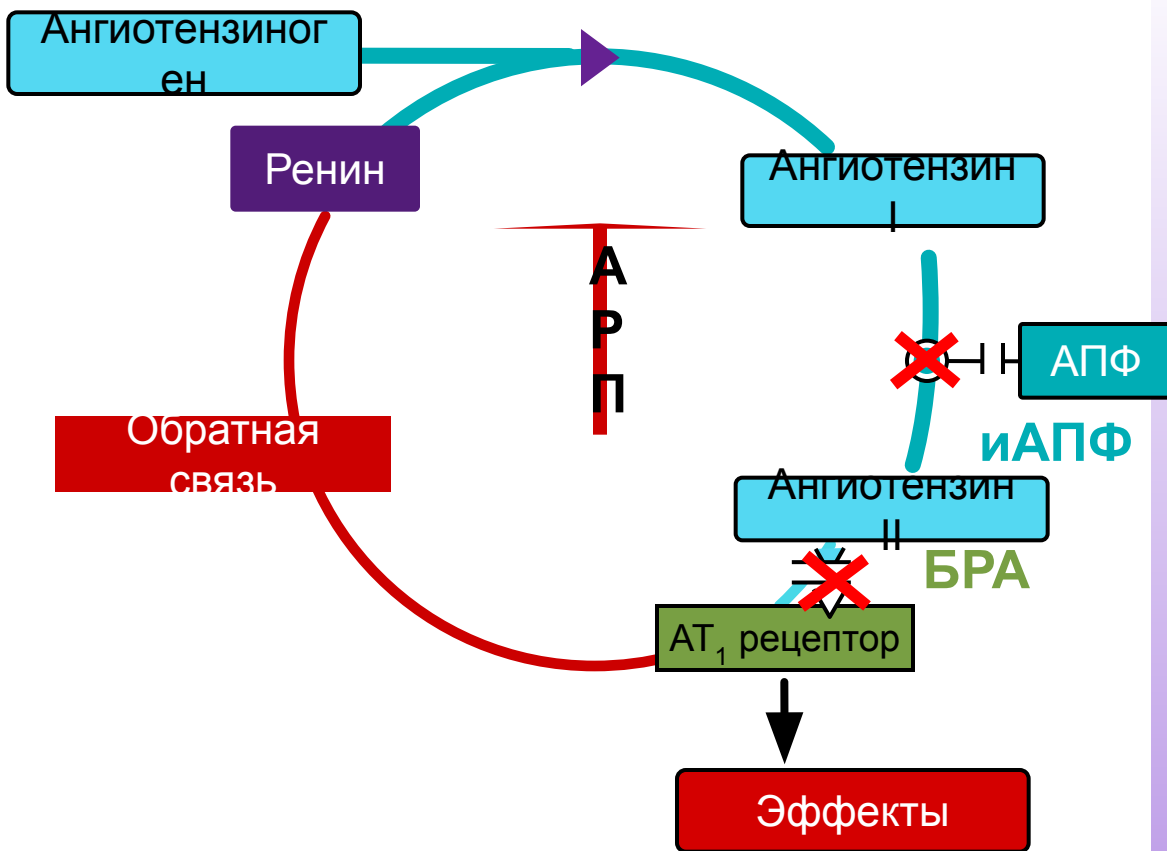
- Беременность
- Гиперкалиемия
- Двусторонний  
стеноз почечных  
артерий

# ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Гемодинамический и органопротективный профиль действия в целом сходен с ингибиторами АПФ
- Не возникает мучительный кашель, свойственный иАПФ
- Не отмечено явных преимуществ перед ИАПФ в плане контроля АД или органопroteкции

БРА	иАПФ
Селективная блокада АТ-1 рецепторов	Уменьшение образования ангиотензина II
Полная блокада негативного действия ангиотензина II	Неполная блокада негативного действия ангиотензина II
Повышение защитных эффектов ангиотензина II, реализуемых через АТ-2 рецепторы	Снижение защитных эффектов ангиотензина II, реализуемых через АТ-2 рецепторы
Повышение активности ренина плазмы	
Повышение уровня ангиотензина II	Снижение уровня ангиотензина II
Влияние на уровень брадикинина до конца не изучено	Увеличение содержания брадикинина

# Принцип обратной связи в регуляции РААС



- ### Почки
- Вазоконстрикция в клубочке
  - Воспаление
  - Фиброз

- ### Сердце
- Гипертрофия
  - Фиброз
  - Вазоконстрикция

- ### Сосуды
- Гиперплазия гипертрофия
  - Воспаление
  - Окисление липидов
  - Фиброз

- ### Мозг
- Вазоконстрикция

РААС = ренин–ангиотензин–альдостероновая система  
БРА = блокаторы рецепторов ангиотензина II  
иАПФ = ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)  
AT 1 = рецептор ангиотензина II 1-ого типа  
АРП = активность ренина плазмы

# ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕНИНА

- Прямой ингибитор ренина алискирен (Расилез) – единственный препарат, который связывается с активным центром молекулы ренина и снижает активность ренина плазмы.
- В мировой практике препарат с 2007 года.
- Основным **показанием к применению** является артериальная гипертензия
- Антигипертензивное действие алискирена связано с прямым ингибированием протеолитического фермента ренина.
- Наиболее частые **побочные эффекты**: диарея, сухой кашель, отек Квинке
- Алискирен обладает тератогенными свойствами и **противопоказан** при беременности и лактации
- Антигипертензивный эффект алискирена более выражен в комбинации с гидрохлоротиазидом, амлодипином и вальсартаном

# ИНГИБИТОРЫ ВАЗОПЕПТИДАЗ

К вазопептидазам, кроме АПФ, относятся цинк-металлопротеиназы:

- неприлизин (нейтральная эндопептидаза, НЭП),
- эндотелин-превращающий фермент.

**Неприлизин** – фермент, вырабатываемый эндотелием сосудов и участвующий в деградации **натрийуретического пептида**, а также **брадикинина**.

Система натрийуретического пептида является эндогенным ингибитором **РААС** и **эндотелина-1**.

Кардиоваскулярные и ренальные эффекты натрийуретического пептида заключаются в снижении АД через влияние

- на сосудистый тонус,
- водноэлектролитный баланс,
- в антипролиферативном,
- антифибротическом действии на органы-мишени.



# ИНГИБИТОРЫ ВАЗОПЕПТИДАЗ

Ингибирование неприлизина приводит к потенцированию

- натрийуретического,
- диуретического и
- вазодилатирующего эффектов эндогенного натрийуретического пептида и в результате – к снижению АД.

Однако **НЭП** участвует в деградации и других вазоактивных пептидов, в частности АТІ, АТІІ и эндотелина-1.

При длительном применении ингибиторов неприлизина компенсаторно активируется образование АТІІ и эндотелина-1.

В этой связи сочетание эффектов ингибиторов **АПФ** и ингибиторов **НЭП** может существенно потенцировать гемодинамические и антипролиферативные эффекты в результате комплементарного механизма действия, что привело к созданию **препаратов** с двойным механизмом

# ИНГИБИТОРЫ ВАЗОПЕПТИДАЗ

**Омапатрилат** у пациентов с ХСН приводил к увеличению фракции выброса и улучшению клинических исходов, но приводил к более высокой частоте развития ангионевротического отека в сравнении с ингибиторами АПФ.

**Новый** двойной ингибитор вазопептидаз, **блокирующий** АПФ/НЭП, – **илепатрил**, который имеет более высокую аффинность к АПФ в сравнении с НЭП.

Альтернативный путь к двойному подавлению РААС и НЭП представлен сочетанием блокады рецепторов АТII и НЭП. Блокаторы рецепторов АТII не влияют на метаболизм кининов, в отличие от ингибиторов АПФ, поэтому потенциально имеют меньший риск развития ангионевротических осложнений.

# АНТАГОНИСТЫ ВАЗОПРЕССИНА

**Вазопрессин**, или *антидиуретический гормон (АДГ)*

- гормон задней доли гипофиза, секретируется:

- при повышении осмолярности плазмы крови,
- при уменьшении объёма внеклеточной жидкости.

## **Вазопрессин**

- увеличивает реабсорбцию воды почкой, повышается концентрация мочи и уменьшается объём мочи;
- влияет на кровеносные сосуды и головной мозг;
- является единственным физиологическим регулятором выведения воды почкой.

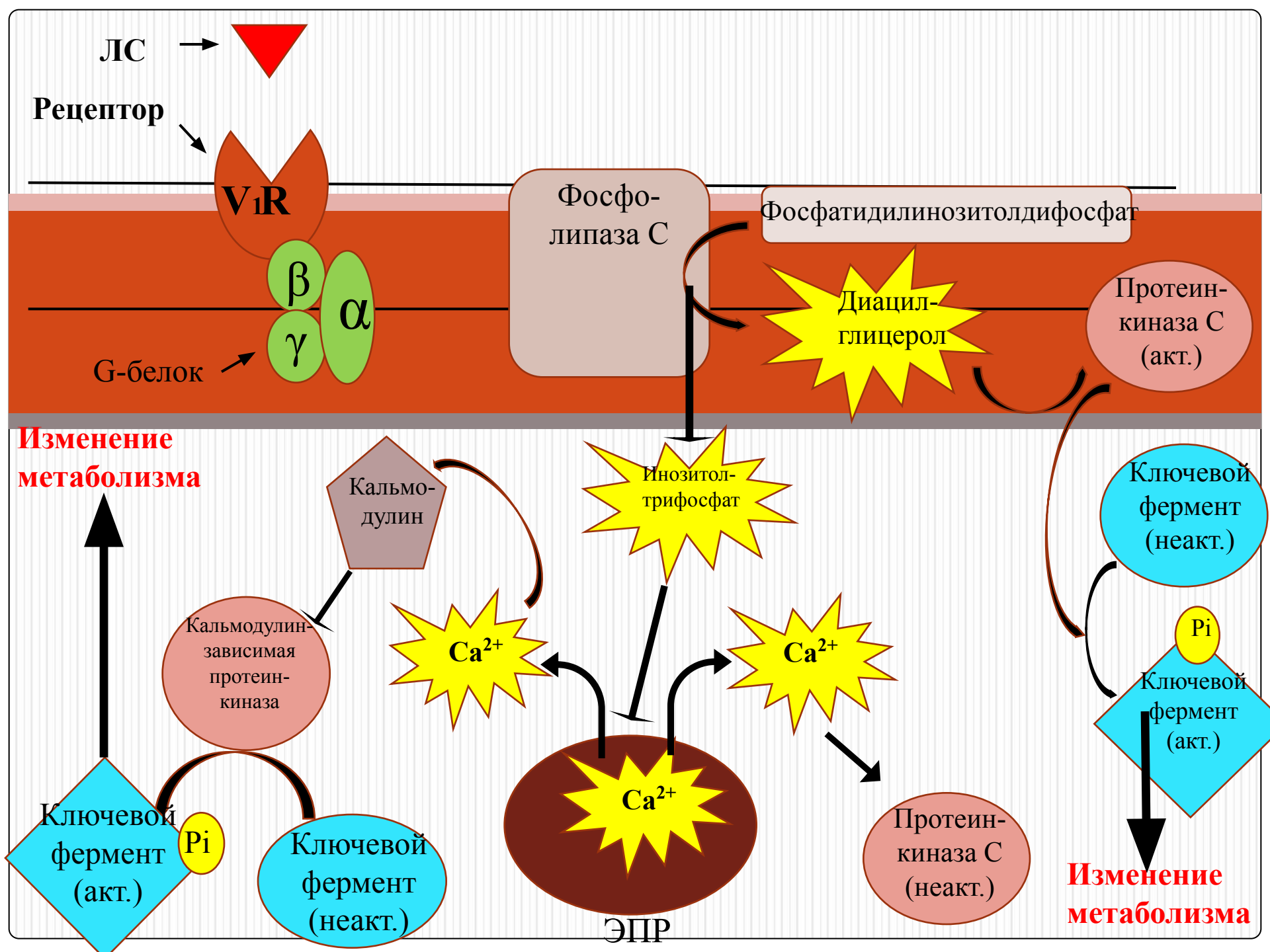
Все вазопрессиновые рецепторы являются классическими мембранными рецепторами,

- $V_{1A}$ -рецепторы ( $V_1R$ ) локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени,
- $V_{1B}$  ( $V_3$ )-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза и головном мозге, где вазопрессин выступает в роли нейромедиатора.

$V_{1A}$  и  $V_{1B}$ -рецепторы связаны с  $G_q$ -белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала.

Результат взаимодействия вазопрессина с  $V_1$ -рецепторами:

- спазм сосудов,
- тромбообразование,
- повышение секреции АКТГ.



Через  $V_{1A}$ -рецепторы вазопрессин

- повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, в особенности ЖКТ,
- повышает сосудистый тонус и таким образом вызывает увеличение периферического сопротивления.

Благодаря этому, а так же за счёт роста ОЦК, вазопрессин повышает артериальное давление.

$V_2$ -рецепторы связаны с  $G_s$ -белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала.

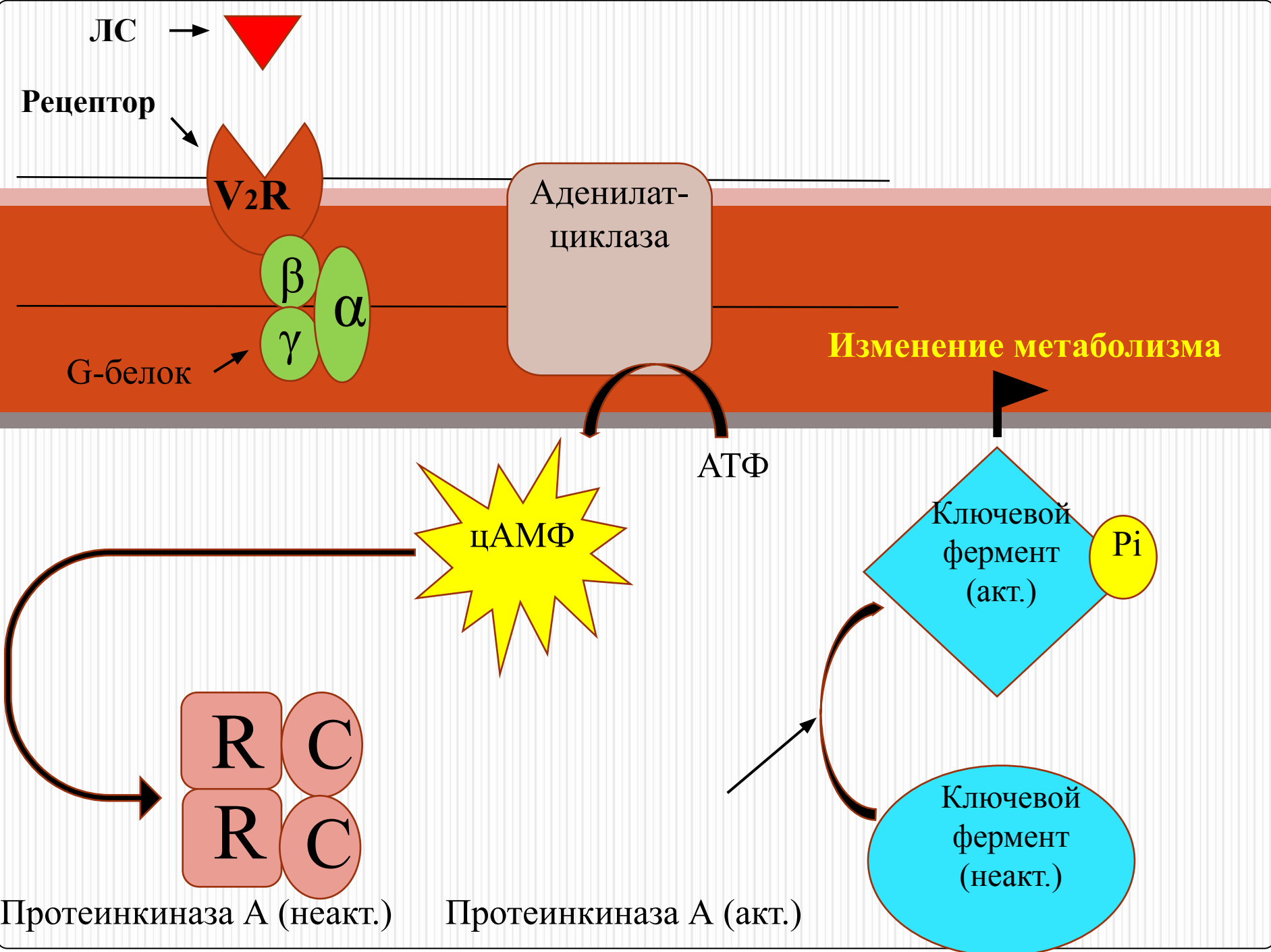
$V_2$ -рецепторы локализованы преимущественно в собирательной трубке почки.

Связывание с  $V_2$ -рецепторами собирательной трубки приводит к встраиванию в её апикальную мембрану белка водных каналов

аквапорина 2,

что увеличивает

проницаемость эпителия собирательной трубки для воды и ведёт к усилению её реабсорбции.



ЛС → 

Рецептор

V<sub>2</sub>R

Аденилат-циклаза

$\beta$   
 $\gamma$   $\alpha$

G-белок

Изменение метаболизма

АТФ

цАМФ

Ключевой фермент (акт.)

P<sub>i</sub>

R C  
R C

Ключевой фермент (неакт.)

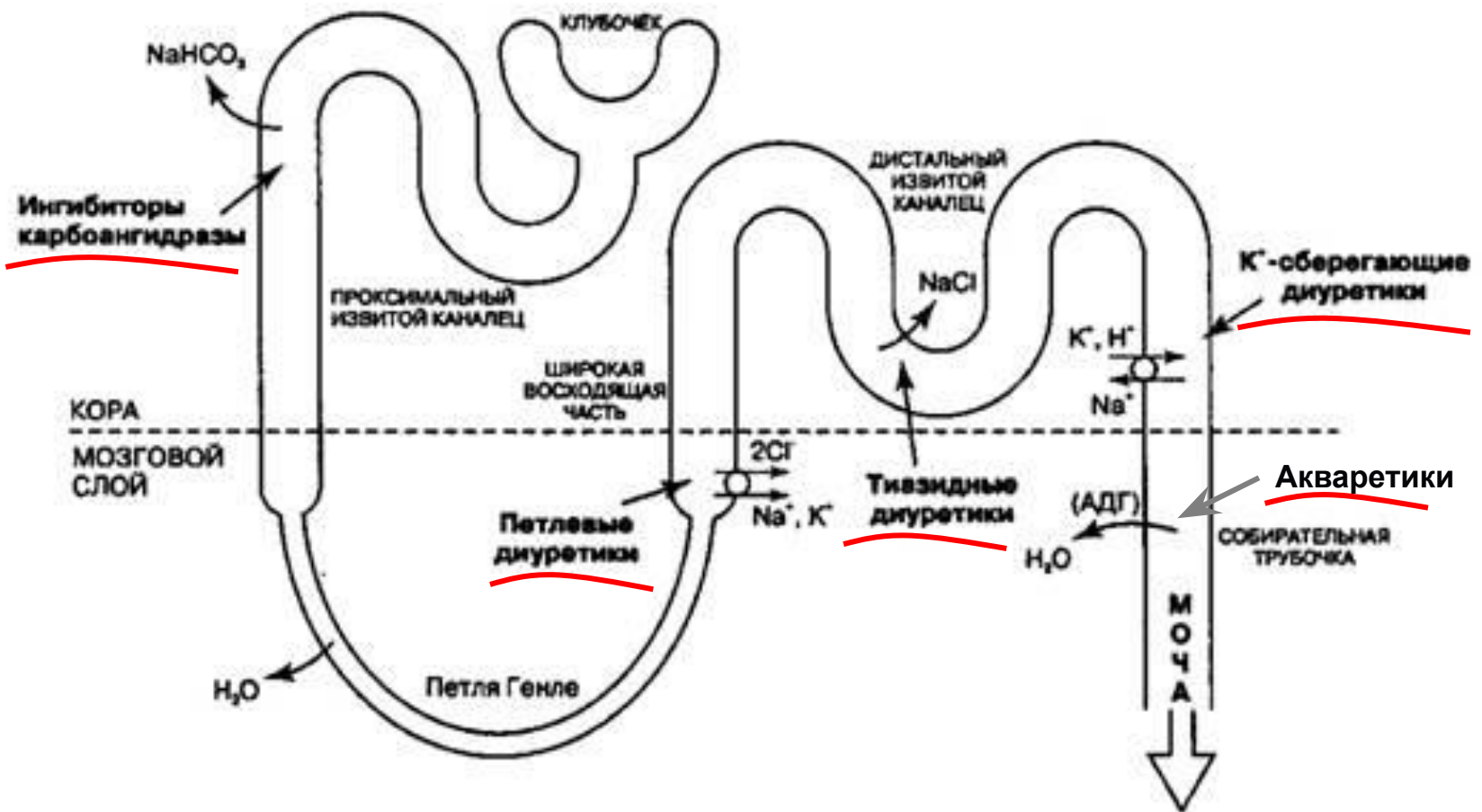
Протеинкиназа А (неакт.)

Протеинкиназа А (акт.)



Конечным эффектом действия вазопрессина на почки являются:

- увеличение содержания воды в организме,
- рост объёма циркулирующей крови (ОЦК) (гиперволемия),
- Разведение плазмы крови (гипонатриемия и понижение осмолярности).



**Схематическое изображение почечных канальцев.** Приблизительно 70 % натрия из клубочкового фильтрата реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах (ПИК), 25 % — в широкой восходящей части петли Генле, 5 % — в дистальных извитых канальцах (ДИК) и 1-2 % — в собирательных трубочках кортикального отдела почек (под действием альдостерона). Антидиуретический гормон (АДГ) увеличивает проницаемость дистальных участков нефрона для воды. Диуретики секретируются в ПИК и оказывают свое действие на нижележащих участках.

# ВАПТАНЫ (АНТАГОНИСТЫ ВАЗОПРЕССИНА)

Блокаторы вазопрессиновых рецепторов (диуретики) **мозаваптан, ликсиваптан, сатаваптан и толваптан** выводят жидкость, поддерживая электролитический, солевой баланс.

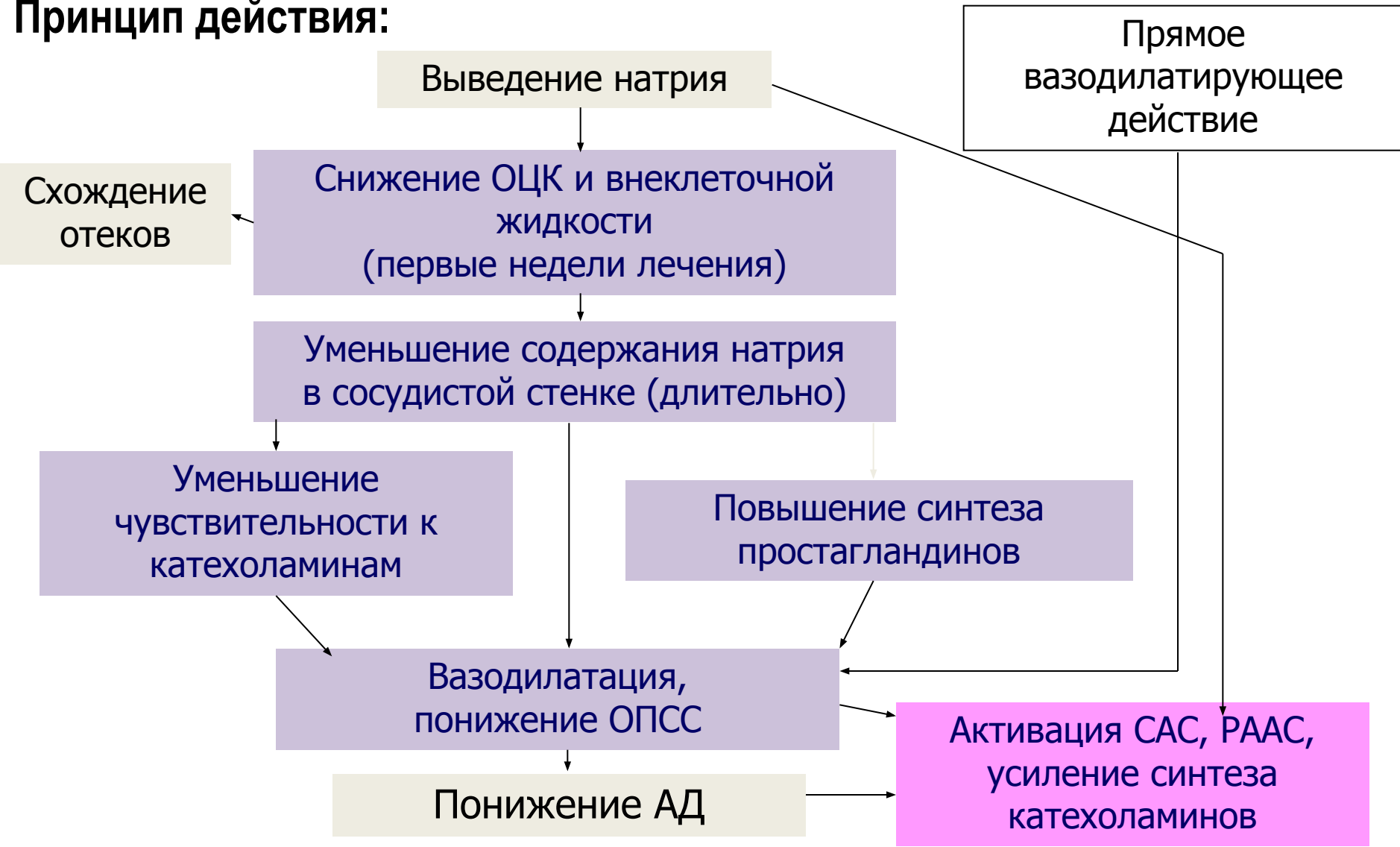
**Релковаптан** показывает положительные результаты в лечении боли, болезни Рейно, токолизиса (преждевременных родов).

В стадии разработки находятся препараты для лечения почечных заболеваний, диабетической нефропатии, цирроза, депрессии, для лечения глаукомы, кровоизлияния в мозг, рака легкого.

# МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

(антагонисты альдостероновых рецепторов;  
антагонисты вазопрессиновых рецепторов)

**Принцип действия:**



# БЛОКАТОРЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Эндотелиальные пептиды -эндотелины (ЭТ) - мощные вазоактивные вещества .

ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3 продуцируются различными тканями, в которых они присутствуют в качестве модуляторов

- тонуса сосудов,
- клеточной пролиферации,
- синтеза гормонов.

Сердечно-сосудистые эффекты эндотелина опосредуются через специфические рецепторы:

- типа А (вазоконстрикция)
- типа В (вазодилатация)

(эффект стимуляции ЭР типа А больше эффекта ЭР типа В)

**Дарусентан** предлагается для лечения артериальной гипертензии,

а другие блокаторы эндотелиновых рецепторов (**босентан, ситаксентан, тезосентан, амбрисентан**) – при лечении

# **$\beta$ -адреноблокаторы –**

лекарственные средства, **избирательно** и **обратимо** связывающиеся с  **$\beta$ -адренорецепторами** с развитием **конкурентной** блокады  $\beta$ -адренергических влияний на различные органы и ткани

## Локализация $\beta$ -адренорецепторов в органах и тканях и эффекты, опосредованные их стимуляцией

Орган и ткань	Рецепторы	Эффекты стимуляции
Окончания симпатических нервов	$\beta_2$	Увеличение высвобождения норадреналина
Сердце (миокард)	$\beta_1$ $\beta_2$	Увеличение ЧСС и силы сокращений, проводимости, возбудимости Увеличение ЧСС и силы сердечных сокращений
Сосуды	$\beta_1, \beta_2$ $\beta_2$	Расширение коронарных артерий, расширение других артерий и вен
Почки	$\beta_1$	Увеличение секреции ренина
Бронхи	$\beta_2 > \beta_1$	Бронходилатация
Матка	$\beta_2$	Расслабление
Скелетные мышцы	$\beta_2 > \beta_1$	Усиление гликогенолиза, тремора
Поджелудочная железа	$\beta_2$	Увеличение секреции инсулина, торможение внешнесекреторной функции

# $\beta_3$ -адренорецепторы

- Найдены в жировой и бурой жировой ткани (стимулируют липолиз и выработку тепла поперечнополосатыми мышцами), мочевом и желчном пузыре (тормозят сокращение), сердце (угнетение сократимости), резистивные коронарные артерии (расширение), пищеводе, кишечнике (угнетение моторики).
- Выделен ген **ADRB3**
- Стимуляторы  $\beta_3$ -адренорецепторов: мирабегрон, амибегрон, солабегрон и др.



# Фармакологические эффекты блокады $\beta$ 1 и $\beta$ 2-адренорецепторов

(J.Lopez-Sendon et al. European Heart Journal (2004) с изменениями)

Ткань	Рецепторы	Эффект блокады
СА-УЗЕЛ СЕРДЦА	$\beta$ 1 $\beta$ 2	Уменьшение ЧСС
АВ-УЗЕЛ СЕРДЦА	$\beta$ 1 $\beta$ 2	Угнетение проводимости
ПРЕДСЕРДИЯ	$\beta$ 1 $\beta$ 2	Угнетение сократимости
ЖЕЛУДОЧКИ	$\beta$ 1 $\beta$ 2	Угнетение сократимости, проводимости, автоматизма идиовентрикулярных пейсмекеров
АРТЕРИИ	$\beta$ 2	Вазоконстрикция
ВЕНЫ	$\beta$ 2	Вазоконстрикция
СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ	$\beta$ 2	Вазоконстрикция, угнетение сократимости (тремора), блокада гликогенолиза, ↓ потребления калия
ПЕЧЕНЬ	$\beta$ 2	Блокада гликогенолиза и неоглюкогенеза
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА	$\beta$ 2	Уменьшение секреции инсулина и глюкагона
ЖИРОВЫЕ КЛЕТКИ	$\beta$ 1	Уменьшение липолиза
БРОНХИ	$\beta$ 2	Бронхоконстрикция
ПОЧКИ	$\beta$ 1	Уменьшение секреции ренина
ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ И ЖВП	$\beta$ 2	Сокращение
ДЕТРУЗОР МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	$\beta$ 2	Сокращение
МАТКА	$\beta$ 2	Сокращение
ЖКТ (ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ)	$\beta$ 2	Сокращение
НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ	$\beta$ 2	Уменьшение высвобождения норадреналина
ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ	$\beta$ 1 $\beta$ 2	Уменьшение секреции паратгормона
ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА	$\beta$ 2	Уменьшение конверсии T4 → T3

# Основные классификационные свойства $\beta$ -адреноблокаторов

- Селективность
- Липо- или гидрофильность
- Наличие вазодилатирующих свойств
- Наличие внутренней симпатомиметической активности
- Наличие мембраностабилизирующей активности
- Стабильность и длительность действия
- Сила блокады специфических рецепторов

# Бета-адреноблокаторы

Наименование	ССА	Липофильность	Периф. вазодилатация
<b>Неселективные (<math>\beta_1</math> и <math>\beta_2</math>) адреноблокаторы</b>			
КАРТЕОЛОЛ	+	Низкая	
НАДОЛОЛ *		Низкая	
ПЕНБУТОЛОЛ	+	Умеренная	
ПИНДОЛОЛ	++	Высокая	
ПРОПРАНОЛОЛ *		Высокая	
СОТАЛОЛ *		Низкая	
ТИМОЛОЛ		Высокая	
<b>Селективные (<math>\beta_1</math>) адреноблокаторы</b>			
АЦЕБУТОЛОЛ	+	Умеренная	
АТЕНОЛОЛ *		Низкая	
БЕТАКСОЛОЛ *		Умеренная	
БИСОПРОЛОЛ *		Умеренная	
МЕТОПРОЛОЛ *		Высокая	
НЕБИВОЛОЛ *		Умеренная	+
ЦЕЛИПРОЛОЛ *	+	Умеренная	+
ЭСМОЛОЛ *		Низкая	

# Внутреннее симпатомиметическое действие $\beta$ -адреноблокаторов

(пиндолол, окспренолол, ацебутолол)

- Снижение ОПСС
- Не влияют на секрецию ренина в юктагломерулярных клетках почек
- Не изменяют сердечный выброс в покое
- Мало влияют на ЧСС

Наличие ВСА лишает эти препараты кардиопротективного действия, они

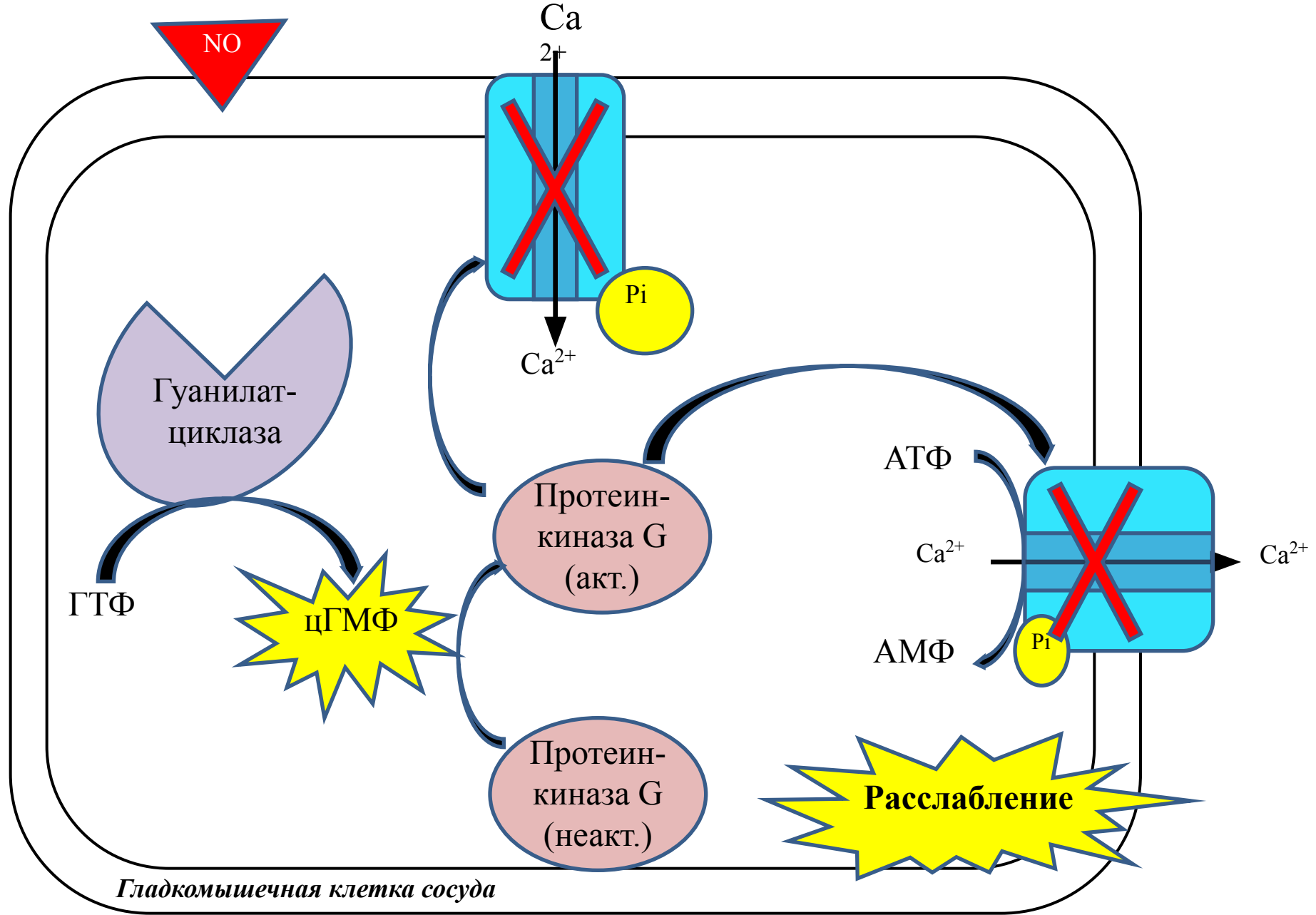
*не снижают летальность и частоту развития повторного ОИМ*

( IPPPSH)

# Наличие сосудорасширяющих свойств

- У разных бета-блокаторов механизмы вазодилатации различны:
  - 1) блокада  $\alpha$ 1-адренорецепторов (карведилол, лабеталол)
  - 2) активация  $\beta$ 2- адренорецепторов (целипролол)
  - 3) прямое действие (буциндолол, небиволол) - сосудорасширяющее действие за счет способности образовывать оксид азота (NO)

# небиволол



Гладкомышечная клетка сосуда

**Расслабление**

# Метаболические эффекты $\beta$ -адреноблокаторов

- **Влияние на обмен липидов:** неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы могут подавлять активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, которая участвует в продукции Хс ЛПВП и липолизе жировой ткани (поскольку данные эффекты опосредуются через  $\beta_2$  – адренорецепторы). При длительной терапии неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами в плазме повышается уровень ТГ и снижается Хс ЛПВП, при этом уменьшается соотношение Хс ЛПВП/Хс ЛПНП.
- **Влияние на обмен углеводов:** применение неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов при сахарном диабете II типа сопровождается повышением гипогликемии, так как высвобождение инсулина опосредуется только через  $\beta_2$  – адренорецепторы.

# Липофильность и гидрофильность $\beta$ -адреноблокаторов

- Водорастворимые  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол, соталол и надолол) элиминируются преимущественно через почки и мало метаболизируются в печени
- Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, бетаксолол, тимолол) имеют смешанный путь элиминации, метаболизируются в печени. Липофильность повышает проникновение  $\beta$ -блокатора через гемато-энцефалический барьер



# СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ

## **Сердце ( $\beta_1$ )** –

- уменьшение сократимости,
- урежение ЧСС,
- угнетение синусового узла,
- замедление проводимости,
- снижение возбудимости

## **Почки ( $\beta_1$ )** –

- уменьшение  
секреции  
ренина

## **Сосуды ( $\beta_{1,2}$ )** –

- сужение

## **Бронхи ( $\beta_2$ )** –

- сужение



# Гемодинамические эффекты бета-адреноблокаторов

- Урежение ритма (↓ автоматизма, ↓ АВ-проведения)
- Уменьшение ударного объема (кардиодепрессия)
- Понижение АД (снижение сердечного выброса)
- Повышение периферического сосудистого сопротивления с ухудшением периферического кровотока (вазоконстрикция), более выражено у неселективных препаратов
- Неравнозначное влияние на регионарный кровоток:
  - Угнетение кровотока в мышцах
  - Отсутствие влияния на мозговой кровоток
  - Разнонаправленное действие на почечный кровоток (пропранолол ухудшает, атенолол улучшает)

# Некардиотропные эффекты

- Бронхоконстрикция  
(более выражена у неселективных средств)
- Нарушения обмена (больше у неселективных средств):
  - жиров: гипертриглицеридемия, ↑ЛПОНП, ↓ЛПВП
  - углеводов: гипогликемия, при длительном лечении тенденция к гипергликемии (чаще у неселективных средств)
- Изменения в эндокринной системе:
  - уменьшение продукции паратгормона (усиление остеогенеза)
  - уменьшение конверсии Т4 в Т3 (ослабление действия)
- Ослабление симпатического тонуса и проявлений симпатикотонии (выше у неселективных и жирорастворимых средств)
- Уменьшение продукции водянистой влаги (↓ ВГД)
- Уменьшение агрегации тромбоцитов

# НР при приеме $\beta$ -блокаторов, обусловленные различиями их фармакологических эффектов

Фармакологические свойства	Побочные реакции
Блокада $\beta_1$ -адренорецепторов	<p><b>Клинические:</b> слабость, холодные конечности, брадикардия, бронхоспазм (редко).</p> <p><b>Биохимические:</b> небольшое повышение уровня калия сыворотки, сахара крови и ТГ, некоторое снижение ЛПВП, повышение резистентности к инсулину.</p>
Блокада $\beta_2$ -адренорецепторов	<p><b>Клинические:</b> слабость, холодные конечности, бронхоспазм, гипертензивные реакции при повышении адреналина в крови (например, при феохромоцитоме).</p> <p><b>Биохимические:</b> повышение сахара крови и ТГ, снижение ЛПВП, повышение инсулинорезистентности.</p>
Блокада $\alpha$ -адренорецепторов	<p><b>Клинические:</b> посткральная гипотензия, покраснение кожи. <b>Биохимические:</b> снижение содержания ТГ, повышение уровня ЛПВП</p>
Липофильность	<p><b>Клинические:</b> эффекты вследствие влияния на ЦНС (расстройства сна, сновидения и депрессии)</p>

# Области терапевтического использования $\beta$ -адреноблокаторов

*Сердечно-сосудистые заболевания, при которых  
эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов полностью  
установлена (уровень доказанности «А» и «В»)*

- Гипертония
- Стенокардия
- Суправентрикулярные аритмии
- Желудочковые аритмии
- Постинфарктное состояние
- Острый инфаркт миокарда
- Расслоение аорты
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Синдром удлиненного интервала QT

# Области терапевтического использования $\beta$ -адреноблокаторов

## Другие (некардиальные) показания

### *Нейропсихические*

- Профилактика мигрени
- Эссенциальный тремор
- Ситуационное возбуждение
- Синдром возбуждения при алкоголизме

### *Эндокринные*

- Гипертиреоз

### *Другие*

- Глаукома
- Портальная гипертензия и желудочно-кишечное кровотечение

# Бета-адреноблокаторы

Абсолютные показания	Относительные показания	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Стенокардия</li> <li>- Перенесенный инфаркт миокарда</li> <li>- Тахикардии</li> <li>- Сердечная недостаточность</li> </ul> <p>**</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Беременность*</li> <li>- Диабет</li> <li>- Глаукома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Бронхиальная астма</li> <li>- СА, АВ-блокады</li> <li>- Болезни периферических сосудов, синдром</li> <li>- Рейно</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ХОБЛ</li> <li>- Дислипидемия</li> <li>- Спортсмены и физически активные лица</li> </ul>

Примечание. \*- во II-III триместрах допустимо применение атенолола, пропранолола, метопролола тартрата, лабеталола; \*\*- бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол (для пациентов старше 70 лет).

# Особенности применения:

- Более эффективны при АГ, сопровождающейся тахикардией и другими проявлениями гипердинамического синдрома (как правило, высокое пульсовое АД), резким утренним подъемом АД
- Нелинейная фармакодинамика (длительность действия частично зависит от дозы)
- Индивидуальная чувствительность (начинают применять с малых доз, особенно у пожилых)
- Эффективность бета-блокаторов мало зависит от возраста и расы
- Провоцируют развитие гипергликемии, гиперлипидемии при длительном приеме
- Во избежание «синдрома отмены» бета-блокаторы следует отменять постепенно снижая дозу в течение 2-х недель



# КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

- **Клинические:**

- ЧСС в покое должна быть около 60 в минуту (не менее 50); при умеренной физической нагрузке (при приседании, велоэргометрии) ЧСС не должна возрасти выше 100-120 в минуту;
- снижение АД;
- отсутствие нарастания признаков сердечной недостаточности.

- **Лабораторные, функциональные:**

- определение концентрации БАБ в крови не имеет практического значения из-за индивидуальной вариабельности ответа на препарат и скорости биотрансформации;
- ЭКГ: увеличение интервала *PQ* на ЭКГ более, чем на 25% считают опасным;
- исследование функции внешнего дыхания при склонности к бронхоспазму;
- контроль концентрации глюкозы в крови и липидного спектра (ЛПНП и ЛПОНП, а также ЛПВП).

# КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При оценке эффективности лечения АГ выделяют следующие моменты.

- Краткосрочные цели:

- снижение систолического и /или диастолического АД на 10% и более;
- отсутствие гипертонических кризов;
- сохранение или улучшение качества жизни.

- Среднесрочные цели:

- достижение целевых значений АД;
- отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений;
- устранение модифицируемых факторов риска.

- Наконец, долгосрочной целью лечения считают стабильное поддержание АД на целевом уровне и отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней.

Эффективность лечения контролируют на основании регулярного измерения АД и регулярных медицинских обследований больного.

# КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При назначении празозина, клонидина, гуанетидина существует опасность развития ортостатического коллапса, и АД измеряют в положении пациента лежа и стоя. Разница в 20 мм рт. ст. свидетельствует о высокой вероятности развития у больного ортостатической гипотензии.

Большинство препаратов, снижающих сосудистый тонус (нитраты, БМКК, неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы), вызывают рефлекторную тахикардию, в то же время некоторые препараты способны вызвать брадикардию, снижение силы сердечных сокращений и внутрисердечной проводимости (агонисты центральных  $\alpha$ -адренорецепторов, симпатолитики, пирроксан).

При назначении ИАПФ, БРА, индапамида следует контролировать концентрацию калия в плазме крови.

При приеме метилдопы, теразозина, ИАПФ возможно развитие анемии, лейкопении, а при назначении нифедипина - еще и тромбоцитопении.

Кроме того, при назначении БАБ, центральных  $\alpha$ -адреномиметиков, симпатолитиков, ИАПФ следует помнить о возможности усиления тонуса бронхов и появления бронхоспазма, а при лечении симпатолитиками - о появлении боли в эпигастральной области.