



Saratov State Medical University  
named after V. I. Razumovsky

# АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛС



Основные препараты для лечения гипертонии можно разделить на следующие группы:

**A** Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых (АТ1) рецепторов (сартаны);

**B**  $\beta$  - блокаторы;




**C** Блокаторы кальциевых каналов;

**D** Диуретики.

Другие антигипертензивные препараты, полезные в определенных обстоятельствах (гипертонический криз):

- Антагонисты  $\alpha$ -адренорецепторов;
- Антагонисты альдостерона;
- Антигипертензивные средства центрального действия.

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

-  Использование нелекарственных мер (например, ограничение соли) в дополнение к терапии.
-  Объяснение цели лечения и согласование плана лечения, с которым пациенту будет комфортно жить.
-  Анализ возможности наличия сопутствующих заболеваний (подагра, стенокардия), которые могли бы повлиять на выбор терапии.

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

- Правило "ABCD" является полезной основой для начала лечения.
- **Препараты А (и В)** ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и эффективны, когда эта система активна - как это обычно бывает у молодых людей.
- **Для молодых людей** предпочтительным является препарат **группы А**, если нет противопоказаний (беременность) или других причин (например, сопутствующая стенокардия) для выбора препарата **группы В**.
- **У пожилых людей** часто наблюдается низкий уровень ренина плазмы, поэтому для таких пациентов предпочтительнее препараты **класса С** или **Д**.

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

- **Используйте низкие дозы** и, за исключением экстренных ситуаций, постепенно повышайте их.  
**Часто требуется добавление второго препарата.**
- Добавляется препарат другой группы, т.е. препарат **группы А** добавляется **к препаратам группы С или D**, препараты **группы С или D** добавляется к **препарату группы А**.
- **Может потребоваться третий или четвертый препарат!** Лучше использовать такие комбинации, чем применять очень высокие дозы одного препарата: это редко помогает и часто вызывает побочные эффекты.

# ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

- Потеря контроля - если контроль артериального давления, который был хорошо установлен, утрачен, следует рассмотреть несколько вариантов:
  - несоблюдение терапии;
  - лекарственное взаимодействие - например, с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
  - сопутствующие заболевания - например, почечная недостаточность, стеноз почечной артерии.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

В клинической практике используется несколько ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (например, рамиприл, трандолаприл, **эналаприл, лизиноприл, каптоприл**).

**Они различаются по продолжительности действия.**

Предпочтительны препараты длительного действия (например, **эналаприл, лизиноприл**). Они принимаются один раз в день и обеспечивают хороший 24-часовой контроль.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Их благоприятное действие у пациентов с **сердечной недостаточностью** или **после инфаркта миокарда** делает их (сартаны) особенно полезными у пациентов с гипертонией с этими осложнениями.

Они предпочтительнее других антигипертензивных средств у **пациентов с сахарным диабетом**, поскольку они замедляют прогрессирование диабетической нефропатии.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

- Лечение начинают с небольшой дозы, которую дают на ночь, поскольку существует вероятность гипотензии при приеме первой дозы.
- По возможности, по той же причине, следует воздержаться от приема диуретиков в течение одного-двух дней до приема первой дозы иАПФ.
- В дальнейшем дозу обычно назначают утром и при необходимости постепенно увеличивают, под контролем АД.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

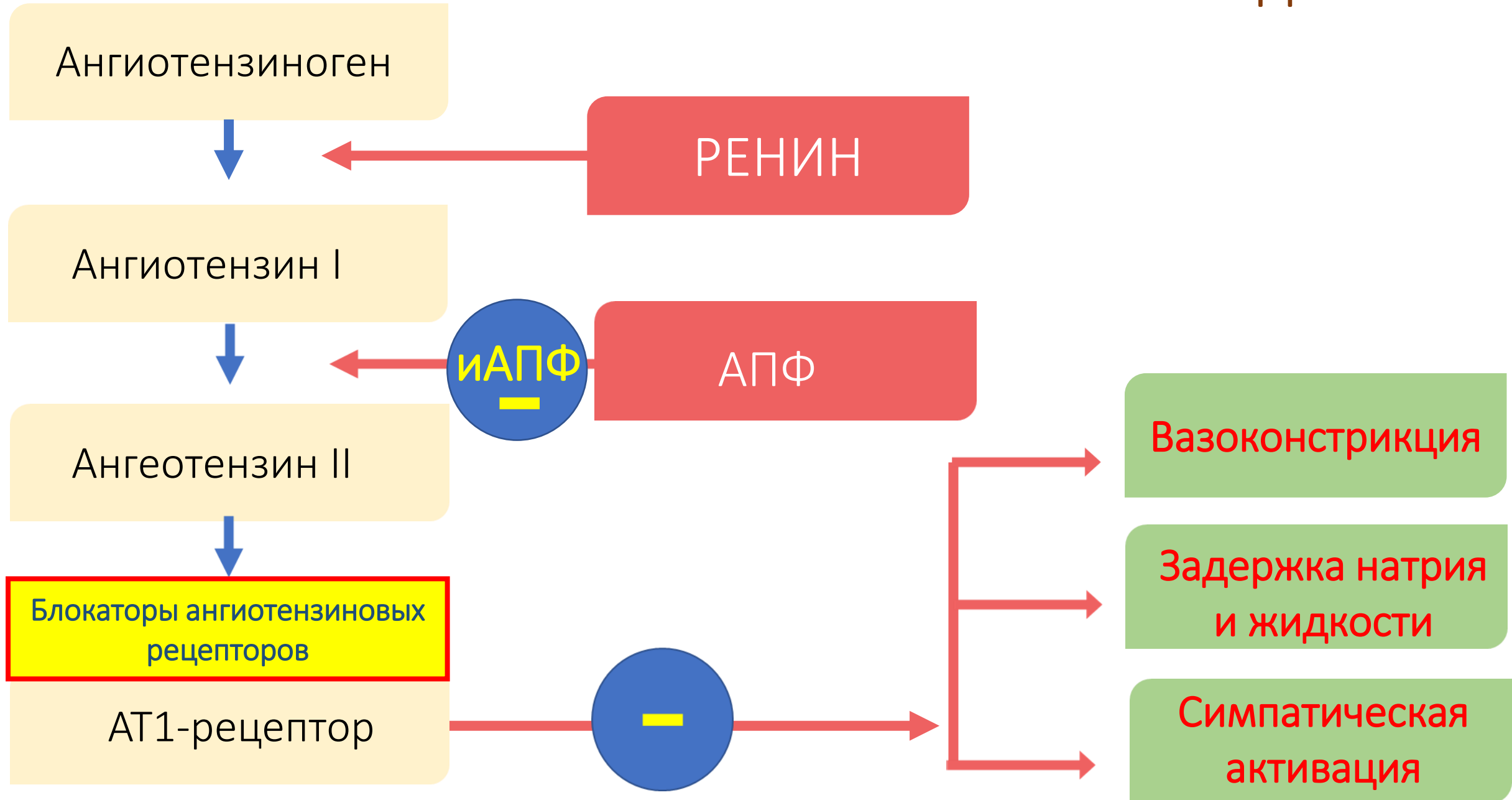
## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

АПФ катализирует "превращение" неактивного ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II.

Активируя таким образом вазоконстриктор ангиотензин, он также **инактивирует брадикинин - сосудорасширяющий пептид.**

**и АПФ снижают артериальное давление за счет снижения уровня ангиотензина II, и, возможно, за счет повышения уровня сосудорасширяющих пептидов, таких как брадикинин.**

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



# А ингибиторы АПФ

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

иАПФ вызывают незначительное повышение калия в плазме крови, которое обычно не имеет значения, но иногда может быть как желательным, так и проблематичным, в зависимости от функции почек и сопутствующей лекарственной терапии.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

Ингибиторы АПФ обычно хорошо переносятся.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Гипотензия первой дозы;
- Сухой кашель - это наиболее частый симптом (5-30%) при хроническом приеме препарата. Он часто бывает легким, но может доставлять беспокойство. Причина неизвестна, но может быть связана с накоплением кининов, стимулирующих кашлевой центр. Сартаны не ингибируют метаболизм брадикинина и не вызывают кашель;

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Функциональная почечная недостаточность** - предсказуемо возникает у пациентов с гемодинамически значимым двусторонним стенозом почечной артерии, а также у пациентов со стенозом почечной артерии, снабжающей единственную функциональную почку.

Следует контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме и рассматривать возможность стеноза почечной артерии у пациентов с выраженным повышением креатинина. При этом необходимо прекращения приема препарата. Такое нарушение функции почек является обратимым.



# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- **Гиперкалиемия** потенциально опасна для пациентов с почечной недостаточностью, необходимо соблюдать большую осторожность. Это еще более важно, когда таким пациентам также назначают **калий и/или калийсберегающие диуретики**.
- **Вред для плода** - иАПФ вызывают агенезию/недостаточность почек у плода, что приводит к олигогидрамниозу. **иАПФ противопоказаны при беременности**.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Крапивница и ангионевротический отек - повышение концентрации кининов может объяснить крапивницу и ангионевротический отек.
- Каптоприл в высоких дозах вызывает тяжелую протеинурию, нейтропению, сыпь и нарушение вкуса.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА:

Все имеющиеся в настоящее время ингибиторы АПФ активны при пероральном приеме, но являются высокополярными и выводятся с мочой.

Некоторые иАПФ (каптоприл, лизиноприл) активны сами по себе, другие (**эналаприл**) являются пролекарствами и требуют метаболического превращения в активные метаболиты (**эналаприлат**).

На практике это не имеет значения. Ни один из имеющихся иАПФ не проникает в ЦНС. Многие из этих препаратов имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать их **один раз в день**.

# А ИНГИБИТОРЫ АПФ

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полезное взаимодействие с диуретиками. Лечение диуретиками повышает активность ренина плазмы, а последующая активация ангиотензина II и альдостерона ограничивает эффективность диуретиков. Ингибиторы АПФ прерывают эту петлю и таким образом **усиливают гипотензивную эффективность диуретиков, уменьшают вызванную тиазидами гипокалиемию.**

Напротив, ИАПФ потенциально **неблагоприятно взаимодействуют с калийсберегающими диуретиками и калием**, что приводит к **гиперкалиемии**, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

# А БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Несколько блокаторов рецепторов ангиотензина (сартаны) используются в клинической практике - например, лозартан, ирбесартан, валсартан.

# А БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Препараты длительного действия обеспечивают хороший 24-часовой контроль.

Благоприятно действуют при сердечной недостаточности или после перенесенного инфаркта миокарда.

# А БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Сартаны предпочтительнее других антигипертензивных препаратов у пациентов с сахарным диабетом, так как замедляют прогрессирование нефропатии.

При приеме первой дозы может возникнуть выраженная гипотензия, поэтому целесообразно применять такие же меры предосторожности, как и при начале приема иАПФ.

# А БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

Большинство эффектов ангиотензина II, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, опосредуются рецептором ангиотензина II подтипа 1 (AT1).

Фармакология сартанов отличается от иАПФ, поскольку они не ингибируют деградацию брадикинина. Это отличие, вероятно, объясняет отсутствие кашля при использовании сартанов.

# А БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## НЕЖКЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

Неблагоприятное воздействие на функцию почек у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий аналогично иАПФ, как и гиперкалиемия и почечная токсичность плода.

Ангioneвротический отек встречается гораздо реже, чем при приеме иАПФ, но может возникнуть.

# А БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА:

Сартаны хорошо всасываются после перорального приема. Лозартан имеет активный метаболит. Период полувыведения большинства представленных на рынке препаратов достаточно длительный, что позволяет принимать их один раз в день.

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ:

β-блокаторы снижают артериальное давление и **уменьшают риск инсульта у пациентов** с легкой эссенциальной гипертензией.

Они полезны для пациентов с **гипертонией и ИБС** или **сердечной недостаточностью**.

Отрицательный инотропный эффект бета-блокаторов особенно полезен для **стабилизации состояния пациентов с расслаевающейся аневризмой аорты**.

ЛС	СЕЛЕКТИВНОСТЬ	ФК	КОМЕНТАРИИ
Пропранолол	Не селективный	Неполярный; существенный пресистемный метаболизм; переменные требования к дозе; многократное ежедневное дозирование	Первый бета-блокатор в клиническом применении
Атенолол	$\beta_1$	Полярный; почечная элиминация; однократное ежедневное дозирование	Широко используется; избегать при почечной недостаточности
Метопролол	$\beta_1$	Неполярный; цитохром P450 (изофермент 2D6)	Широко используется
Соталол	Не селективный; L-изомер	Полярный; почечная элиминация	Рацемат: D-изомер имеет класс III антиаритмической активности
Лабетолол	Не селективный	Печеночная глюкуронидация	Дополнительная альфа-блокирующая и частичная $\beta_2$ -агонистическая активность. Используется во второй половине беременности
Оксспренолол	Не селективный	Печеночное гидроксилирование/ глюкуронидирование	Частичный агонист

## Наиболее часто назначаемые $\beta$ -блокаторы

Бисопролол

Небиволол

Метопролол

## Наиболее часто назначаемые $\beta$ -блокаторы

Кардиоселективные препараты (например, метопролол, бисопролол, небиволол) ингибируют  $\beta_1$ -рецепторы, оказывая меньшее влияние на бронхиальные и сосудистые  $\beta_2$ -рецепторы. Однако даже кардиоселективные препараты **опасны для пациентов с астмой**.

# Наиболее часто назначаемые $\beta$ -блокаторы

Небиволол - агонист  $\beta_3$ -адренергических рецепторов

Небиволол увеличивает высвобождение NO из эндотелиальных клеток и стимулирует вазодилатацию (у пациентов с ишемической болезнью сердца)

Небиволол стимулирует липолиз. (Положительный обмен жиров).

Небиволол стимулирует циклическую гуанозинмонофосфат-опосредованную вазодилатацию в кавернозной ткани полового члена (улучшение эректильной функции).

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

Антагонисты β-адренорецепторов снижают сердечный выброс (через отрицательный хронотропный и отрицательный инотропный эффект на сердце) и подавляют секрецию ренина.

Некоторые из них обладают дополнительным центральным действием, снижая симпатический отток из центральной нервной системы (ЦНС).

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## Побочные эффекты и противопоказания:

- Непереносимость - усталость, холодные конечности, эректильная дисфункция; реже - яркие сны;
- Обструкция дыхательных путей. Астматики иногда переносят небольшую дозу селективного препарата при первом назначении, НО антагонисты β-адренорецепторов в идеале должны полностью исключаться у астматиков.

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## Побочные эффекты и противопоказания:

- Декомпенсированная сердечная недостаточность - антагонисты β-адренорецепторов противопоказаны.
- Периферические сосудистые заболевания и вазоспазм - Антагонисты β-адренорецепторов ухудшают течение перемежающейся хромоты и синдрома Рейно.

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## Побочные эффекты и противопоказания:

- Гипогликемия - антагонисты β-адренорецепторов могут маскировать симптомы гипогликемии.
- AV блокада сердца - антагонисты β-адренорецепторов могут ускорить или усугубить блокаду сердца.
- Нарушение метаболизма - антагонисты β-адренорецепторов ухудшают гликемический контроль при сахарном диабете 2 типа.

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА:

Антагонисты β-адренорецепторов хорошо всасываются и вводятся внутривенно только в экстренных случаях.

Липофильные препараты (пропранолол) подвергаются обширному пресистемному метаболизму в стенке кишечника и печени под действием CYP450.

Липофильные бета-блокаторы проникают в мозг быстрее, чем полярные препараты, поэтому побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (кошмары) возникают чаще.

Полярные (водорастворимые) бета-блокаторы (атенолол) выводятся почками и накапливаются у пациентов с почечной недостаточностью/недостаточностью.

# В β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- **Фармакодинамическое взаимодействие:** Усиление отрицательного инотропного и атриовентрикулярного (AV) узлового эффекта (блокада) происходит с верапамилом (введение обоих внутривенно может привести к летальному исходу), лидокаином и другими отрицательными инотропными средствами.

# В $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- **Фармакокинетическое взаимодействие:** Антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов ингибируют метаболизм лекарственных средств опосредованно, снижая печеночный кровоток в результате уменьшения сердечного выброса. Это приводит к накоплению таких препаратов, как лидокаин, которые имеют настолько высокий коэффициент печеночной экстракции, что их клиренс отражает печеночный кровоток.

# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

Препараты, блокирующие вольтаж-зависимые Ca<sup>2+</sup> каналы, используются для лечения стенокардии и наджелудочковых тахидисритмий, а также гипертонии.

Существует три класса:

**дигидропиридины, бензотиазепины и фенилалкиламины.**

# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Амлодипин - хороший выбор, особенно для пожилых пациентов.

Амлодипин принимается один раз в день.

При необходимости суточная доза может быть увеличена, обычно через месяц или более. Альтернативой амлодипину являются препараты нифедипина с замедленным высвобождением.

# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

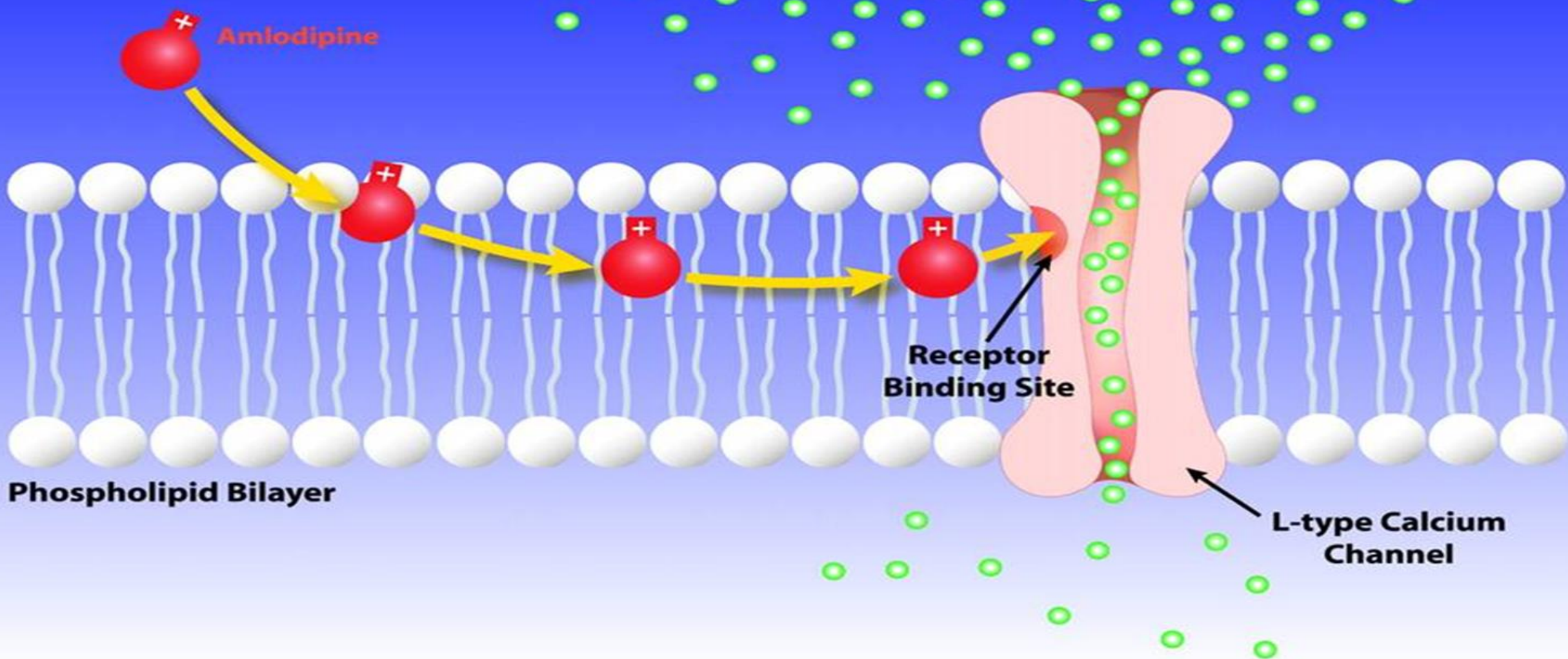
Блокаторы кальциевых каналов подавляют поток Ca<sup>2</sup> через вольтаж-зависимые кальциевые каналы L-типа.

Блокаторы кальциевых каналов:

- расслабляют гладкую мускулатуру артериол;
- снижают периферическое сосудистое сопротивление;
- снижают артериальное давление.

# Classical Effects

Cell Plasma Membrane



# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Препараты, блокирующие кальциевые каналы, обычно хорошо переносятся.

- Препараты короткого действия (капсулы нифедипина) вызывают гиперемию и головную боль. Активация барорефлекса вызывает тахикардию, которая может ухудшить течение стенокардии.

# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Отек лодыжек - обычное явление, часто доставляющее беспокойство
- Отрицательный инотропный эффект верапамила усугубляет сердечную недостаточность.
- При приеме верапамила часто возникают запоры.

# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Антагонисты кальциевых каналов хорошо всасываются при приеме через рот. **Нифедипин** имеет короткий период полувыведения, и многие его побочные эффекты (гиперемия, головная боль) связаны с пиковой концентрацией в плазме крови.

**Амлодипин** выводится почками, имеет период полувыведения два-три дня и оказывает стойкий антигипертензивный эффект при однократном ежедневном приеме.

# С БЛОКАТОРЫ Ca<sup>++</sup> КАНАЛОВ

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Внутривенное введение верапамила может вызвать циркуляторный коллапс у пациентов, получающих одновременное лечение антагонистами  $\beta$ -адренорецепторов.

# D ДИУРЕТИКИ

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

Низкая доза тиазидов - лучший первый выбор для лечения пожилых пациентов с неосложненной мягкой эссенциальной гипертензией, если нет противопоказаний (подагра).

Они также применяются в более тяжелых случаях в сочетании с другими препаратами.

# D ДИУРЕТИКИ

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ГИПЕРТОНИИ

При неосложненной эссенциальной гипертензии **тиазиды** предпочтительнее петлевых диуретиков. Они назначаются перорально в виде одной утренней дозы. Они начинают действовать в течение одного-двух часов и действуют в течение 12-24 часов.

**Петлевые диуретики** полезны для пациентов с гипертонией с умеренным или тяжелым нарушением функции почек, а также для пациентов с гипертонической сердечной недостаточностью.

# D ДИУРЕТИКИ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- гипонатриемия - иногда тяжелая, особенно у пожилых людей;
- при неосложненной гипертензии гипокалиемия встречается часто, но редко имеет клиническое значение;
- гипомагниемия;

# ДИУРЕТИКИ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **гиперурикемия** - большинство диуретиков снижают клиренс уратов, повышают их уровень в плазме и могут ускорить развитие подагры;
- **гипергликемия** - тиазиды снижают толерантность к глюкозе: высокие дозы вызывают гипергликемию при диабете 2 типа;
- **гиперкальциемия** - тиазиды могут усугубить гиперкальциемию у пациентов с гипертонией и гиперпаратиреозом;
- **гиперхолестеринемия** - тиазиды в высоких дозах вызывают небольшое повышение концентрации холестерина в плазме крови.

# Д ДИУРЕТИКИ

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Эректильная дисфункция, которая обратима после прекращения приема препарата.
- Увеличение ренина в плазме, ограничивающее антигипертензивный эффект.
- Идиосинкразические реакции, включая сыпь (которая может быть светочувствительной) и пурпуру, которая может быть тромбоцитопенической или не тромбоцитопенической.

# ДИУРЕТИКИ

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тиазиды противопоказаны пациентам с **тяжелой почечной недостаточностью** (у которых они вряд ли будут эффективны), а пациентам **с подагрой в анамнезе**. Их не следует применять **при пре-эклампсии**, которая связана с уменьшением внутрисосудистого объема.

Следует избегать мужчинам с **симптомами простатита**.

Прием диуретиков следует временно прекратить пациентам, у которых **развивается диарея и/или рвота**, чтобы не усугубить истощение запасов жидкости.

# D ДИУРЕТИКИ

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Все диуретики взаимодействуют с литием. Они косвенно увеличивают реабсорбцию  $\text{Li}^+$  в проксимальных канальцах, вызывая сокращение объема жидкости. Это приводит к повышению концентрации  $\text{Li}^+$  в плазме крови и увеличению его токсичности.

# Д ДИУРЕТИКИ

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вызванные диуретиками гипокалиемия и гипوماгнемия **повышают токсичность дигоксина**. Комбинации тиазида с калийсберегающим диуретиком (триамтерен или спиронолактон) могут предотвратить гипокалиемию. Они особенно полезны для пациентов, которым требуется одновременное лечение дигоксином, соталолом или другими препаратами, удлиняющими электрокардиографический QT-интервал.

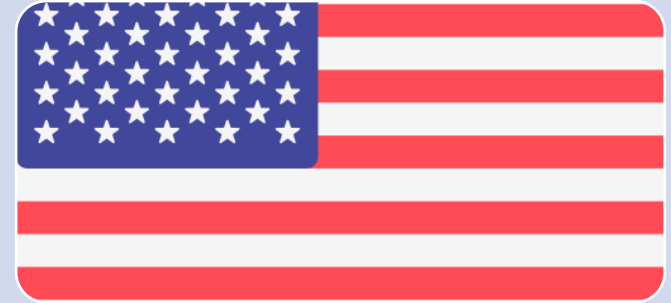
# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ



A, B, C, D  
препараты



A, B, C, D  
препараты



A, C, D  
препараты  
Препараты группы B  
- не в качестве  
начальной терапии

## АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Stages of therapy	Drugs	Notes
НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДВОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ	A + C или D (Тиазиды)	Монотерапия для пациентов низкого риска с АД <150 мм рт.ст., пожилых людей (>80 лет)
СТАДИЯ 2 ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ	A + C + D (Тиазиды)	
СТАДИЯ 3 ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ + спиронолактон	A + C + D (Тиазиды) + спиронолактон или другой диуретик, альфа или бетта блокатор	Такая ситуация расценивается как резистентная гипертензия и требует направления в специализированный центр для дополнительного обследования.

Препараты группы В могут быть назначены на любом этапе терапии в конкретных клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий.