

Артериальная гипертония. Антигипертензивные препараты.

Д.м.н., профессор
Фитилёв С. Б.

Обсуждаемые вопросы:

- Понятие АД, классификации, эпидемиология;
- Гемодинамические факторы, определяющие уровень АД;
- Фармакологические группы.

Нормальное АД

Категория	САД мм рт ст	ДАД мм рт ст
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	< 130	< 85
Высокое нормальное	130 - 139	85 - 89

Артериальная гипертония

- стабильное повышение
САД более 140 мм рт ст
и/или
ДАД более 90 мм рт ст

Типы АГ

- Эссенциальная (первичная) АГ –
стабильное повышение АД при отсутствии
первичной причины для его повышения
(частота 90-92%)
- Вторичная АГ –
стабильное повышение АД вследствие
наличия первичного причинного заболевания
вне эссенциальной АГ (частота 8-10%)

Стадии АГ

Стадия 1	Отсутствие поражения органов-мишеней
Стадия 2	По крайней мере один из диагностических признаков поражения органов-мишеней
Стадия 3	Клинические проявления поражения органов-мишеней

Степени повышения АД

ВОЗ МОАГ 1999, ДАГ 1	САД, мм рт ст	ДАД, мм рт ст
Степень 1	140 -159	90 - 99
Степень 2	160 -179	100 -109
Степень 3	≥ 180	≥ 110

Степени риска АГ

- ***Низкий*** - риск развития осложнений в ближайшие 10 лет менее 15%
- ***Средний*** - риск развития осложнений в ближайшие 10 лет 15-20%
- ***Высокий*** - риск развития осложнений в ближайшие 10 лет более 20%
- ***Очень высокий*** - риск развития осложнений в ближайшие 10 лет более 30%

Диагностические критерии степени риска АГ

- ***Низкий риск*** - АГ 1 ст., нет ФР, поражения ОМ, ССЗ и ассоциированных
- ***Средний риск*** - АГ 2-3 ст., нет ФР, поражения ОМ, ССЗ и ассоциированных; либо -АГ 1-3 ст., 1 и более ФР, нет поражения ОМ, ССЗ и ассоциированных
- ***Высокий риск*** - АГ 1-3 ст., есть поражение ОМ, ФР, нет ассоциированных заболеваний
- ***Очень высокий риск*** - АГ 1-3 ст., есть ФР,сахарный диабет с нефропатией и ассоциированные заболевания

Целевые уровни АД

Группа больных	Целевое АД
Общая популяция больных с АГ	< 140/90
АГ, сах. диабет, протеинурия < 1 г/сут.	< 130/85
АГ, сах. диабет, протеинурия \geq 1 г/сут.	< 125/75
АГ, ХПН	< 125/75

Некоторые эпидемиологические характеристики АГ

	мужчины	женщины
Распространённость АГ, %	39,2	41,1
Осведомлённость пациентов о наличии у них АГ, %	37,1	58,9
Лечатся, %	21,6	45,7
Эффективно лечатся, %	5,7	17,5

Патогенез артериальной гипертензии и основные группы гипотензивных препаратов

↑ **СВ**

1

↑ **ОЦК**

2

↑ **ОПС**

3

Артериальная гипертензия

В-блокаторы

1

Диуретики

2

- Ингибиторы АПФ
- Ингибиторы рец. ангиотензина
- Антагонисты кальция
- Альфа-блокаторы
- Вазодилататоры
- Центрального действия

3

ДИУРЕТИКИ

- Тиазидные диуретики
- Тиазидоподобные диуретики
- Петлевые диуретики
- Калийсберегающие диуретики
 1. Антагонисты альдостерона
 2. Ингибиторы канальцевой секреции калия.

Механизм действия диуретиков

- Натрийурез
- Уменьшение объема плазмы крови
- Снижение чувствительности к катехоламинам
- Вазодилатация

Фармакодинамические эффекты тиазидных и петлевых диуретиков

- Уменьшение объема циркулирующей и внеклеточной жидкости
- Снижение сердечного выброса в начале лечения
- Снижение ОПСС при продолжительном применении
- Прямое вазодилатирующее действие

Относительная эффективность диуретиков

- Выраженность диуретического эффекта
(петлевые>тиазидные>индапамид)
- Эффективность при почечной
недостаточности
(петлевые>индапамид>тиазидные)
- Эффективность снижения АД
(индапамид>тиазидные>петлевые)
- Метаболические эффекты
(тиазидные>петлевые>индапамид)

Побочные эффекты диуретиков

- Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия
- Гиперурикемия
- Гипергликемия
- Азотемия
- Гиперкальциемия
- Импотенция
- Ортостатическая гипотония
- Метаболический алкалоз
- Вторичные гиперренинемия, гиперальдостеранизм

Показания к назначению диуретиков

- Сердечная недостаточность
- АГ в пожилом возрасте
- Систолическая АГ
- Сахарный диабет*
- Остеопороз*

* - ВОЗМОЖНЫЕ

Противопоказания к назначению

- Подагра
- Дислипидемия (в высоких дозах)*
- АГ у сексуально активных мужчин (в высоких дозах)*
- Сахарный диабет (в высоких дозах)*
- Почечная недостаточность (калийсберегающие диуретики)*
- Печеночная кома*
- Гиперчувствительность к сульфаниламидам*

* - ВОЗМОЖНЫЕ

ДИУРЕТИКИ- резюме

Позитивные аспекты

- Доказанное влияние на конечные точки
- Выраженная антигипертензивная активность
- 40-летний опыт использования
- Малое количество субъективных побочных эффектов
- Широкие возможности для комбинированного применения
- Низкая стоимость

Негативные аспекты

- Влияние на солевой обмен
- Неблагоприятное влияние на липидный спектр и чувствительность к инсулину
- Отсутствие 24 –часового контроля АД при однократном применении
- Необходимость лабораторного контроля содержания калия, магния, мочевой кислоты и липидов
- Механизм действия ясен не до конца

БЕТА – БЛОКАТОРЫ

- Кардиоселективность
 1. Некардиоселективные
 2. Кардиоселективные
- Внутренняя симпатомиметическая активность
 1. С внутренней симпатомиметической активностью
 2. Без внутренней симпатомиметической активностью

Механизм действия

- Уменьшение ЧСС и СВ
- Снижение сократимости миокарда
- Блокада секреции ренина
- Центральное угнетение симпатического тонуса
- Блокада постсинаптических периферических бета-адренорецепторов
- Конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание
- Повышение уровня простагландинов в крови
- Повышение барорецепторной чувствительности

Побочные эффекты

- Сердечно-сосудистая система: депрессия миокарда, брадикардия, атриовентрикулярная блокада
- ЦНС: слабость, утомляемость, депрессии, головная боль и др.
- ЖКТ: тошнота, диарея, запоры, вздутие живота и др.
- Дыхательная система: усиление бронхоспазма
- Констрикция периферических сосудов
- Метаболические нарушения
- Мышечная слабость
- Импотенция и снижение либидо
- Синдром отмены

Показания к применению

- Стенокардия
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Тахиаритмии
- Сердечная недостаточность
- АГ у беременных*
- Сахарный диабет*
- Мигрень*
- Предоперационная АГ*
- Гипертиреоз*
- Эссенциальный тремор*

* - возможные

Противопоказания к применению

- Хронические обструктивные заболевания легких
- Нарушения проводимости (AV блокада II-III ст.)
- Дислипидемия*
- АГ у физически активных лиц и спортсменов*
- Заболевания периферических сосудов*
- Депрессия*

* - ВОЗМОЖНЫЕ

БЕТА – БЛОКАТОРЫ - резюме



Позитивные аспекты

- Выраженная антигипертензивная активность
- Длительный опыт применения
- Снижение частоты ССЗ и летальности
- Эффективность для вторичной профилактики ОИМ и инсульта
- Широкие возможности для комбинированного применения
- Низкая стоимость



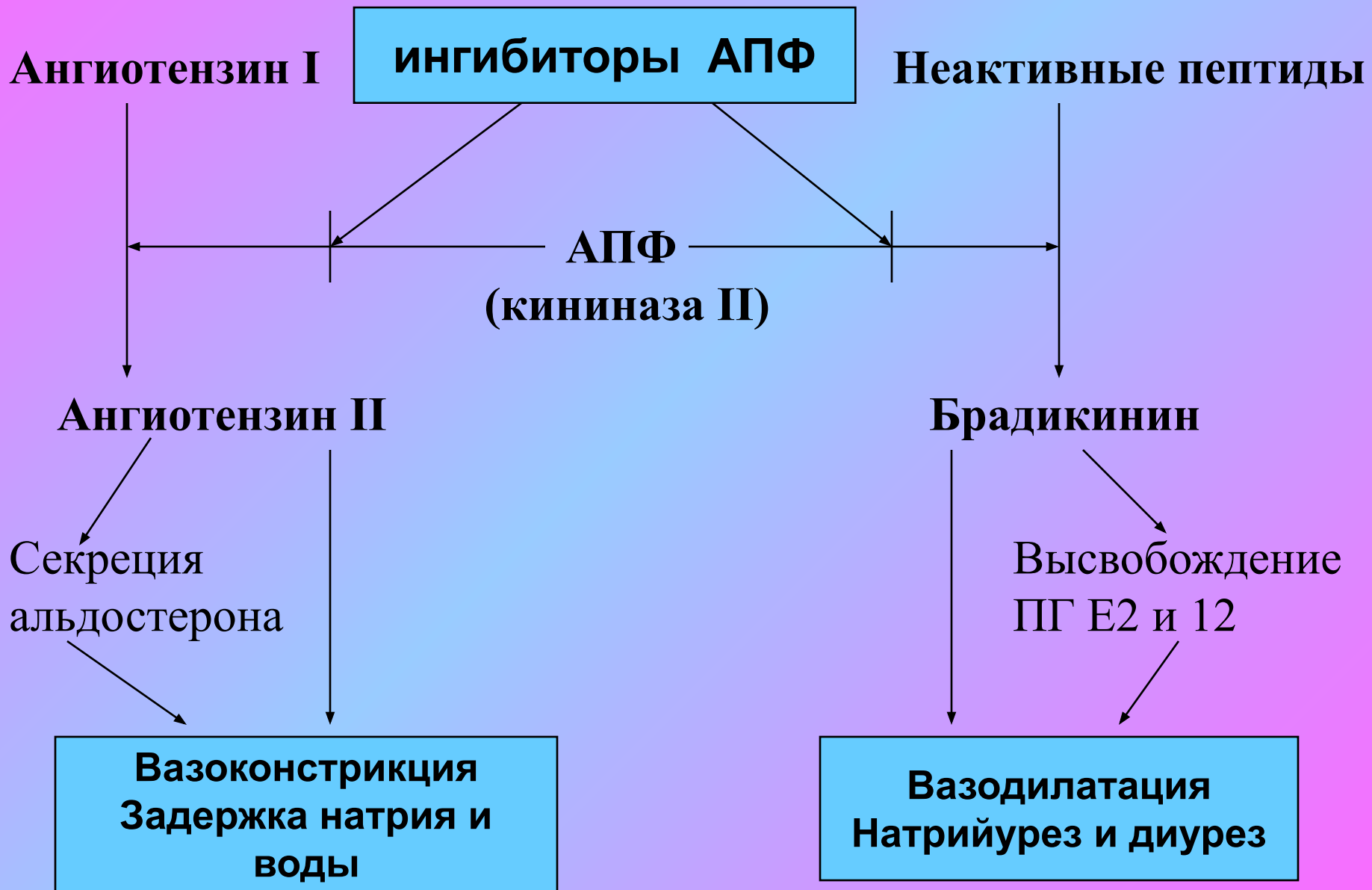
Негативные аспекты

- Ухудшение липидного профиля
- Снижение чувствительности к инсулину
- Ухудшение течения ХОЗЛ
- Потенцирование гипогликемических эффектов противодиабетических препаратов
- Центральные эффекты: бессонница, кошмарные сновидения
- Субъективные побочные эффекты с отказом от лечения

Фармакокинетическая классификация иАПФ

- **Тип 1** – липофильные каптоприлоподобные соединения – являются активными веществами
- **Тип 2** – липофильные пролекарства – после всасывания из ЖКТ гидролизуются в активные метаболиты (цилазаприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл)
- **Тип 3** - неметаболизирующиеся гидрофильные лекарства – циркулируют вне связи с белками. Выводятся в неизменённом виде (лизиноприл)

Схема действия ингибиторов АПФ



Механизм антигипертензивного действия иАПФ

- **Прямое устранение вазоконстрикции**
- **Снижение секреции альдостерона, приводящее к устранению вазоконстрикции, уменьшению задержки натрия и воды**
- **Активация калликреин-кининовой системы (уменьшение инактивации брадикинина и кининов), приводящая к накоплению кининов в тканях, увеличению синтеза простагландинов, следствием чего являются вазодилатация, повышение диуреза и натрийуреза**
- **Уменьшение образования вазоконстрикторов и антинатрийуретических веществ (норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин – 1)**
- **Улучшение функции эндотелия, приводящее к повышению высвобождения оксида азота**

Фармакодинамические эффекты иАПФ

• **Сердечно-сосудистые эффекты**

- Снижение постнагрузки за счёт системной артериальной вазодилатации (снижение АД, уменьшение ОПСС)
- Снижение преднагрузки (венозная вазодилатация)
- Кардиопротективный эффект
- Вазопротективный эффект

• **Почечные эффекты иАПФ**

- Увеличение натрийуреза и диуреза, калийсберегающий эффект
- Ренопротективный эффект
- Увеличение кровотока в мозговом слое почек
- Уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счёт сокращения мезангиальных клеток
- Торможение миграции макрофагов в почечных клубочках

- **Нейрогуморальные эффекты**

- Уменьшение образования АТ II
- Уменьшение синтеза и секреции альдостерона
- Снижение активности симпато-адреналовой системы
- Повышение тонуса блуждающего нерва
- Нормализация барорефлекторных механизмов
- Активация калликреин-кининовой системы
- Повышение высвобождения оксида азота, простациклина и простагландина E₂ в головном мозге, сосудистой стенке, почках
- Повышение фибринолитической активности крови за счёт увеличения высвобождения ТАП и уменьшения синтеза ингибитора ТАП типа I
- Уменьшение секреции эндотелина-1
- Повышение концентрации предсердного натрийуретического фактора в крови и миокарде

- **Метаболические эффекты иАПФ**

- Улучшение метаболизма глюкозы за счёт повышения чувствительности периферических тканей к инсулину
- Антиатерогенные эффекты
- Противовоспалительные эффекты

Показания к назначению иАПФ

- Сердечная недостаточность
- Дисфункция ЛЖ
- Перенесённый инфаркт миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Почечная недостаточность *

* - возможные показания к назначению иАПФ

Противопоказания к назначению иАПФ

- Беременность
- Гиперкалиемиия
- Двусторонний стеноз почечных артерий

Ингибиторы АПФ - резюме

Позитивные аспекты

- ✓ **Выраженная антигипертензивная активность**
- ✓ **Метаболическая нейтральность**
- ✓ **Положительное влияние на структурные изменения ССС-мы**
- ✓ **Антиангинальная активность**
- ✓ **Ренопротективное действие**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Негативные аспекты

- ✓ **Отсутствие данных о влиянии на конечные точки при АГ**
- ✓ **Неспецифический механизм действия**
- ✓ **Кашель (13-25%)**
- ✓ **Гипотония первой дозы особенно при снижении (ОЦК)**
- ✓ **Нарушение функции почек**
- ✓ **Сомнительная ценность при стенозе почечной артерии**
- ✓ **Относительно высокая стоимость лечения**

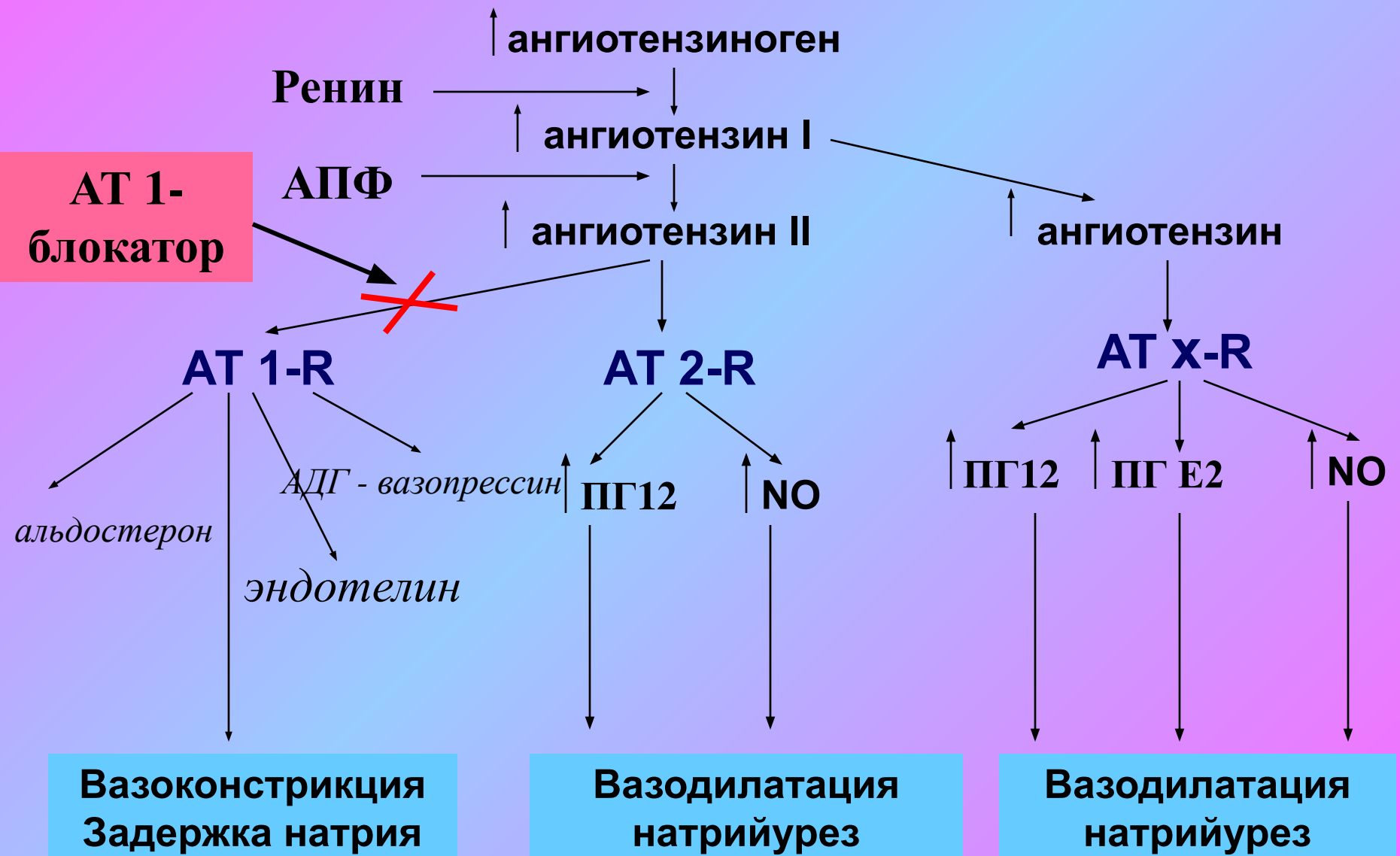
Блокаторы АТ-1 рецепторов - классификация

- Пролекарства
(лозартан, кандесартан, тазосартан)
- Активные лекарственные вещества
(валсартан, ирбесартан, эпросартан)

Блокаторы АТ-1 рецепторов классификация

- Конкурентный антагонизм
(лозартан, тазосартан, эпросартан)
- Неконкурентный антагонизм
(валсартан, ирбесартан)

Схема действия блокаторов AT-1 ангиотензиновых рецепторов



Эффекты действия АТII на АТ-1 и АТ-2 рецепторы

• АТ-1 рецепторы

- Вазоконстрикция
- Повышение внутриклубочкового давления
- Стимуляция секреции альдостерона и кортизола
- Стимуляция высвобождения аргинин-вазопрессина
- Повышение активности СНС
- Снижение тонуса блуждающего нерва
- Усиление реабсорбции Na и воды из кишечника и прксимальных канальцев
- Пролиферация эндотелиальных клеток и фибробластов в сосудистой стенке
- Пролиферация мезангиальных клеток в почечных клубочках

• АТ-2 рецепторы

- Вазодилатация
- Натрийуретическое действие
- Высвобождение оксида азота и простациклина
- Торможение активности коллагеназы
- Дифференцировка и рост эмбриональной ткани
- Стимуляция апоптоза
- Торможение пролиферации эндотелиальных клеток и др. антипролиферативные эффекты

Механизм действия блокаторов АТ-1 рецепторов

- *Прямой* - селективное устранение эффектов АТ II, опосредуемых через АТ-1 рецепторы
- *Непрямой* – усиление эффектов АТ II, опосредуемых через АТ-2 рецепторы

Побочные эффекты блокаторов АТ-1 рецепторов

- Препараты хорошо переносятся, частота побочных эффектов сопоставима с плацебо
- Спектр побочных эффектов сходен с ИАПФ, но частота значительно реже
- На фоне лечения рекомендуется контроль функции печени, калиемии и креатинемии

Показания к назначению блокаторов АТ-1 рецепторов

- Непереносимость ИАПФ
- Сердечная недостаточность*

* -ВОЗМОЖНЫЕ

Противопоказания к назначению блокаторов АТ-1 рецепторов

- Беременность
- Гиперкалиемия
- Двусторонний стеноз почечных артерий

Блокаторы АТ-1 рецепторов - резюме

• **Позитивные аспекты**

- выраженная антигипертензивная активность
- метаболическая нейтральность
- антипролиферативные изменения ССС
- ренопротективное действие?
- хорошая переносимость
- специфический механизм действия

• **Негативные аспекты**

- нет данных о влиянии на конечные точки
- ограниченный опыт клинического применения
- противопоказаны при беременности
- сомнительная ценность при стенозе почечных артерий

Основные группы антагонистов кальция

группа	<i>I-е поколение</i>	<i>II-е поколение новые активные в-ва и/или новые лек. формы</i>		<i>III-е поколение</i>
дигидропиридины	нифедипин никардипин	нифедипин SR/GITS фелодипин ER никардипин SR	бенидипин исрадипин манидипин нивалдипин нимодипин нисолдипин нитрендипин	амлодипин лацидипин
бензотиазепины	дилтиазем	дилтиазем SR		
фенилалкиламины	верапамил	верапамил SR галлопамил		

Механизм действия антагонистов кальция

- Уменьшение ОПСС за счёт выраженной артериальной вазодилатации вследствие инактивации тока ионов кальция через потенциалзависимые каналы (L, N, R, T) сосудистой стенки:
 - *Блокаторы каналов L-типа (верапамил, галлопамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, нисолдипин, фелодипин и др.)*
 - *Блокаторы каналов T – типа (мифебрадил)*
- Уменьшение СВ за счёт отрицательного ино- и хронотропного действия (верапамил, дилтиазем)

Фармакодинамические свойства антагонистов кальция

- Антигипертензивная активность зависит от уровня АД: чем выше АД, тем выраженнее его снижение
- Максимальное снижение АД происходит при низкорениновой, объёмзависимой АГ
- Антигипертензивный эффект усиливается при сочетании со всеми препаратами, кроме диуретиков

Селективность действия и тканевая специфичность антагонистов кальция

ЛС	миокард	сосуды	проводящая система	скелетные мышцы
верапамил	+	+	+	-
дилтиазем	+	+	+	-
нифедипин	+	+ +	+	-
амлодипин	+	+ + +	-	-
фелодипин	+	+ + + +	-	-
исрадипин	+	+ + +	-	-

Побочные эффекты антагонистов кальция

- Препараты обычно хорошо переносятся большинством пациентов
- Побочные эффекты тесно связаны с тканевой специфичностью препаратов
- **Эффекты связанные с вазодилатацией (преимущественно дигидропиридины):** *периферические отёки, головная боль, головокружение, покраснение лица, сердцебиение, гипотония*
- **Эффекты, связанные с отрицательным хроно-, ино- и дромотропным эффектом (преимущественно верапамил и дилтиазем):** *усиление сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости*
- **Действие на ЖКТ (чаще верапамил у пожилых людей):** *запоры, диарея, рвота*
- **Метаболические эффекты:** *метаболическая нейтральность, улучшение углеводного обмена при лечении фелодипином*

Показания к назначению антагонистов кальция

- ✓ Стенокардия
- ✓ АГ в пожилом возрасте
- ✓ Систолическая АГ (длительно действующие дигидропиридины)

- ✓ Заболевания периферических артерий *
- ✓ Мигрень (недигидропиридиновые) *
- ✓ Тахикардии (недигидропиридиновые) *
- ✓ Инфаркт миокарда (недигидропиридиновые) *
- ✓ АГ, вызванная циклоспорином *
- ✓ Сахарный диабет с протеинурией *

* *Возможные показания*

Противопоказания к назначению антагонистов кальция

- Нарушение проводимости (верапамил и дилтиазем при атриовентрикулярной блокаде 2-3 степени)
- Сердечная недостаточность (недигидропиридиновые) *

* - возможные противопоказания

Антагонисты Са - резюме

Позитивные аспекты

- ✓ **Выраженная антигипертензивная активность**
- ✓ **Снижение частоты СС осложнений и летальности**
- ✓ **Метаболическая нейтральность**
- ✓ **Положительное влияние на структурные изменения ССС-мы**
- ✓ **Антиангинальная активность**
- ✓ **Специфический механизм действия**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Негативные аспекты

- ✓ **Субъективные дозоограничивающие побочные эффекты**
- ✓ **Возможная избыточная вазодилатация**
- ✓ **Возможное усиление сердечной недостаточности, ухудшение проводимости**
- ✓ **Действие на ЖКТ**
- ✓ **Продолжается изучение целесообразности применения при сахарном диабете**

Основные группы альфа-адреноблокаторов

- Неселективные (тропафен, фентоламин)
- Селективные альфа-1(доксазозин, празозин, теразозин)
- Препараты с альфа-1 адреноблокирующим действием (дроперидол, карведилол, лабеталол и др.)

Эффекты стимуляции альфа-адренорецепторов

Альфа-1

- констрикция артерий
- констрикция вен
- гликогенолиз
- эякуляция
- гипертриглицеридемия

Альфа-2

- констрикция артерий
- констрикция вен
- снижение активности САС
- повышение тонуса блуждающего нерва
- уменьшение саливации
- торможение баро- и хеморефлекторной функции
- уменьшение секреции ренина и инсулина
- торможение липолиза
- секреция СТГ
- стимуляция агрегации тромбоцитов
- стимуляция реабсорбции Na и воды в кишечнике и проксимальных канальцах

Механизм действия альфа-адреноблокаторов

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

- блокируют пре- и постсинаптические рецепторы, в результате эндогенные катехоламины воздействуя на бета-рецепторы могут вызвать тахикардию и тахифилаксию
- блокада альфа-рецепторов в желудке может вызвать тошноту, рвоту и диарею

СЕЛЕКТИВНЫЕ

- блокируют действие НА на рецепторы артериол
- не нарушают механизмы обратной связи и не вмешиваются в высвобождение катехоламинов

Показания к назначению альфа-адреноблокаторов

- Доброкачественная гипертрофия предстательной железы
- Нарушенная толерантность к глюкозе*
- Дислипидемия*

* -ВОЗМОЖНЫЕ

Возможные противопоказания к назначению альфа-адреноблокаторов

- Ортостатическая гипотония
- Сердечная недостаточность

Альфа-адреноблокаторы - резюме

- **Позитивные аспекты**

- выраженная антигипертензивная активность
- благоприятные метаболические эффекты
- специфический механизм действия

- **Негативные аспекты**

- нет данных о влиянии на конечные точки
- гипотония первой дозы
- субъективные дозоограничивающие эффекты
- ограничения для комбинированного применения

Основные группы антигипертензивных препаратов центрального действия

- *Препараты I-го поколения* – агонисты центральных альфа-адренорецепторов (метилдопа, клонидин, гуанфацин). Клонидин широко применяется для купирования гипертонических кризов
- *Препараты II-го поколения* – агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин). Отличаются лучшей переносимостью.

Механизм действия препаратов центрального действия

- Стимуляция центральных альфа-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов приводит к:
 - Снижению активности СНС
 - Уменьшению секреции катехоламинов хромофинными клетками надпочечников
 - Повышению тонуса блуждающего нерва
- Следствием перечисленных выше эффектов является снижение ОПСС, ЧСС, СВ и системного АД

Точки приложения эффектов антигипертензивных препаратов центрального действия

Лекарственное средство	Рецепторы в продолговатом мозге
Метилдопа	α_2 -адренорецепторы
Гуанабенз	α_2 -адренорецепторы
Гуанфацин	α_2 -адренорецепторы
Клонидин	I_1 – имидазолиновые + α_2 -адренорецепторы
Моксонидин	I_1 – имидазолиновые \gg α_2 -адренорецепторы
Рилменидин	I_1 – имидазолиновые \gg α_2 -адренорецепторы

Фармакологические эффекты агонистов центральных α_2 - адренорецепторов

- **Значительное снижение активности СНС**
- **Уменьшение ОПСС и СВ**
- **Поддержание почечного кровотока**
- **Снижение активности ренина плазмы крови**
- **Нейтральность в отношении углеводного и липидного метаболизма**
- **Задержка жидкости в организме**
- **Частые побочные эффекты (сонливость, сухость во рту)**

Фармакологические эффекты агонистов I_1 – имидазолиновых рецепторов

- Снижение активности СНС
- Повышение тонуса блуждающего нерва
- Уменьшение ОПСС и СВ
- Уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек
- Уменьшение высвобождения катехоламинов их хромафинных клеток надпочечников
- Увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой
- Усиление липолиза
- Усиление баро- и хеморефлекторной функции

Прямые вазодилататоры

- Гидралазин
 - мощное артериолорасширяющее средство
 - не влияет на венозные сосуды
 - не вызывает ортостатической гипотонии
- Моноксидин
 - одно из наиболее мощных антигипертензивных средств
 - препарат резерва

Препараты, действующие на постганглионарные нервные окончания

- Гуанетидин и гуанадрел
 - блокируют высвобождение НА в нервных окончаниях
 - оказывают большее влияние на САД
- Резерпин
 - предупреждает образование запасов НА

* *Редко используются из-за побочных реакций – ортостатическая гипотония, ЦНС, ЖКТ.*