



Тақырыбы: **Безопасные применение антигипертензивных препаратов**



Дайындаған: Кенжеева М
Курс: 6
Тобы: 604-1к
Факультет: интерн. Терапия
Тексерген: Кайырбеков А.К



Определение

- Артериальная гипертензия – это стабильное повышение артериального давления – систолического до величины 140 мм рт.ст и выше и/или диастолического до уровня 90 мм рт. ст и выше по данным не менее чем двухкратных измерений по методу Короткова при двух или более последовательных визитах пациента с интервалом не менее 1 недели.

Новые рекомендации по лечению АГ:

7 доклад ОНК, США (2003 г.)



Ингибиторы АПФ

**Блокаторы
АП**

Диуретики

**Антагонисты
Ca⁺⁺**

**β-
блокаторы**

Альфа-блокаторы; препараты центр. действия;
прямые вазодилататоры

Частота использования врачами различных комбинаций антигипертензивных препаратов (ПИФАГОР)



Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД

Низкодозовая
монотерапия

Два препарата в
малых дозах

Увеличение
дозы

Переход к
другому препарату

Увеличение
дозы

Три препарата в
малых дозах

Комбинированная
терапия

Увеличение
дозы

Комбинация из трех препаратов в
эффективных дозах

Более 50% пожилых больных страдают АГ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ингибиторы АПФ - это гуморальные гипотензивные средства, снижающие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, АКФ, ди-пептидил-карбокси-пептидазы) в эндотелии сосудов.

АТ-I




АТ-II


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



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
- Гиперкалиемия
- 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**

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
- Тахикардии
- 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

Блокаторы АТ-1 рецепторов - классификация

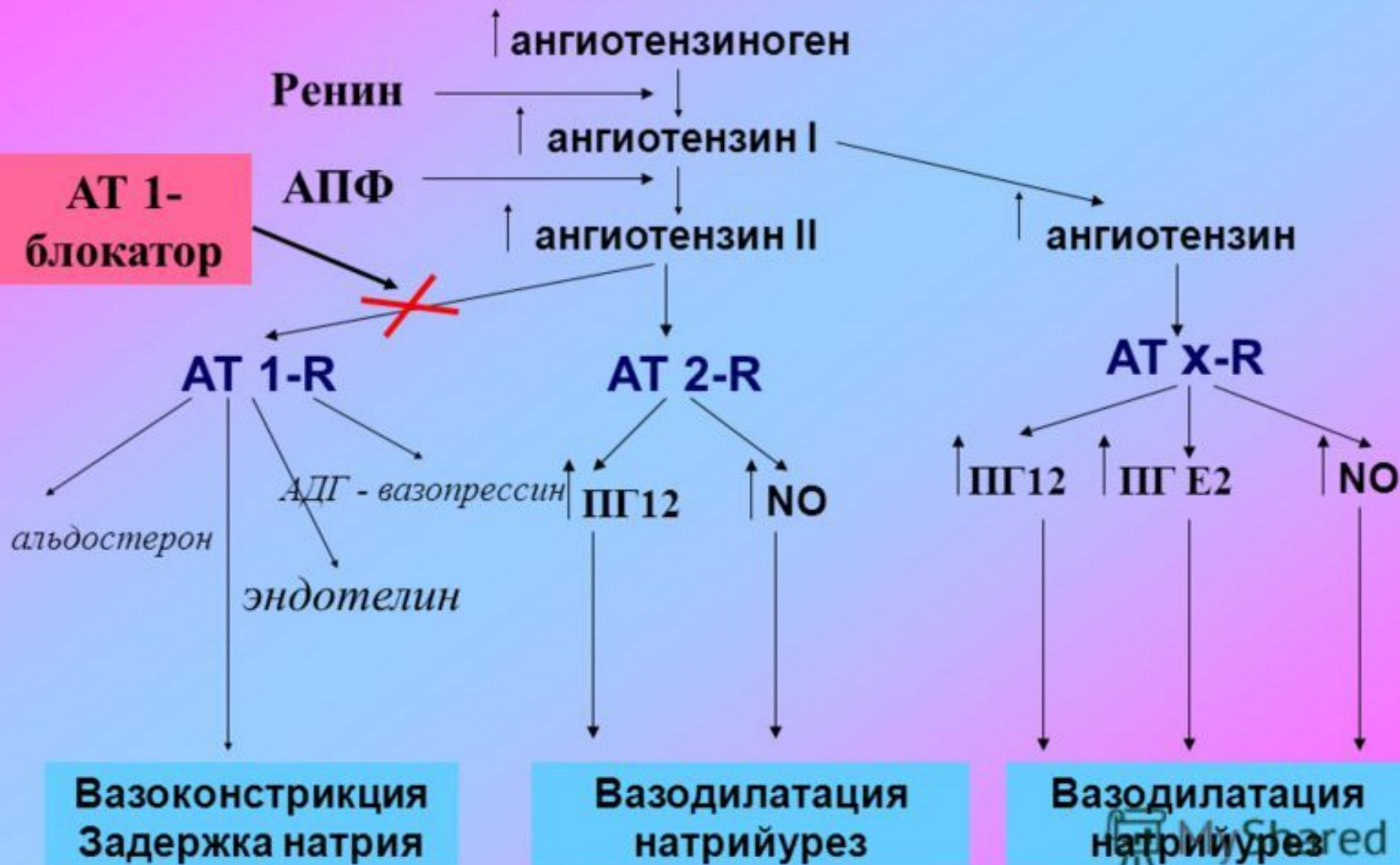
- Пролекарства
(лозартан, кандесартан, тазосартан)
- Активные лекарственные вещества
(валсартан, ирбесартан, эпросартан)



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-е поколение	II-е поколение новые активные в-ва и/или новые лек. формы		III-е поколение
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)

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

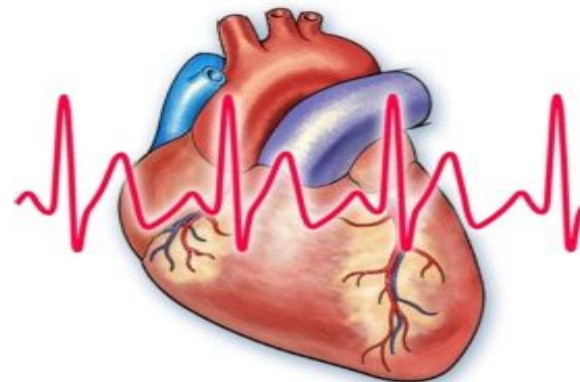
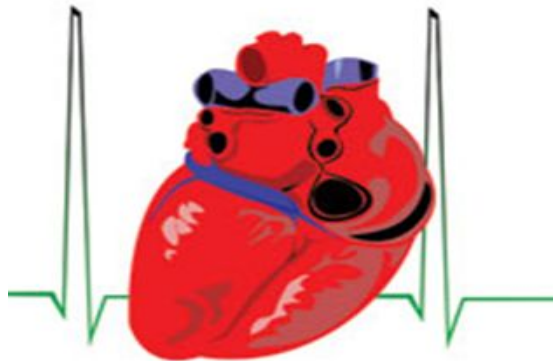
- ✓ **Выраженная антигипертензивная активность**
- ✓ **Снижение частоты СС осложнений и летальности**
- ✓ **Метаболическая нейтральность**
- ✓ **Положительное влияние на структурные изменения ССС-мы**
- ✓ **Антиангинальная активность**
- ✓ **Специфический механизм действия**
- ✓ **Хорошая переносимость**

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**

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (БРА).

- * Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) блокируют действие ангиотензина II, гормона, в норме вырабатываемого Вашими почками. посредством блокирования эффекта ангиотензина II блокаторы рецепторов ангиотензина II расслабляют Ваши кровеносные сосуды, что снижает артериальное давление. Это означает, что Вашему сердцу нет необходимости тяжело работать, чтобы протолкнуть кровь по телу.



Блокаторы рецепторов ангиотензина II оказывают действие, похожее на действие ингибиторов АПФ. Поскольку они стоят дороже, чем ингибиторы АПФ, их оставляют для пациентов, не переносящих ингибиторы АПФ.



Побочные эффекты

- * Побочные эффекты встречаются крайне редко. В отличие от ингибиторов АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II не вызывают сухого кашля. Но в других отношениях побочные эффекты ингибиторов АПФ и БРА одни и те же. Сюда входит головокружение, общий симптом для всех снижающих артериальное давление лекарств. Но Вашему сердцу легче функционировать при низком давлении. Ваше артериальное давление будут регулярно измерять.
- * Как и ингибиторы АПФ, БРА могут повлиять на функцию почек и увеличить уровень **калия**. Ваш врач будет регулярно отслеживать уровень калия.