

**Клиническая фармакология
лекарственных препаратов
для лечения артериальной гипертензии
(часть 3)**

Хабаровск, 2016

Роль бета-блокаторов в кардиологии

- ∅ Снижение смертности при:
 - ü ИБС (базисные антиангинальные препараты);
 - ü инфаркта миокарда (MIAMI, ISIS-1 и т.д.);
 - ü артериальной гипертонии (UKPDS, STOP-HYPERTENSION);
 - ü сердечной недостаточности (MeritHF, CIBIS-2).
- ∅ Снижение необходимости в госпитализации;
- ∅ Снижение частоты осложнений гипертонии;
- ∅ Снижение необходимости в пересадке сердца при сердечной недостаточности;
- ∅ Снижение необходимости в дополнительной терапии;
- ∅ Уменьшение прогрессирования патологии сердечной мышцы.

Классификация бета-адреноблокаторов

| Неселективные | | Селективные | | α_1 - и β - |
|---|-----------------|---|-------------------|-----------------------------|
| $(\beta_1 + \beta_2)$ адренергические антагонисты | | β_1 - адренергические антагонисты | | адренергические антагонисты |
| Без ВСА | С ВСА | Без ВСА | С ВСА | |
| Надолол | Пиндолол | Атенолол | Ацебутолол | Карведилол (Без ВСА) |
| Пропранолол | Окспренолол | Эсмолол | Целипролол | Буциндолол (С ВСА) |
| Тимолол | Картеолол | Метопролол | | Лабеталол (С ВСА) |
| Соталол | Пенбутолол | Бисопролол | | |
| | Алпренолол | Бетаксолол | | |
| | | Небиволол | | |
| Примечание: ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность; красным цветом отмечены β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами. | | | | |

Механизм действия β -адреноблокаторов



Фармакологические эффекты в результате блокады β - адренорецепторов

Блокада бета 1-адренорецепторов:

в клетках миокарда и проводящей системы сердца вызывает брадикардию, уменьшает силу сердечных сокращений и приводит к уменьшению сердечного выброса);

в клетках ЮГА почек (снижением продукции ренина)

в ЦНС (угнетение центральных звеньев симпатической нервной системы).

Блокада бета 2 – адренорецепторов

• В гладкомышечных клетках бронхов (бронхоспазм);

• В гладкомышечных клетках беременной матки (повышение тонуса матки);

• В печени (торможение гликогенолиза ↓ образования глюкозы в организме);

• В скелетной мускулатуре;

• В поджелудочной железе (уменьшение высвобождения инсулина);

• На мембранах пресинаптических окончаний адрено- и холинергических волокон (снижение ОПСС)

• В ЦНС

| Препарат | Биодоступность (%) | Липофильность | T1/2,ч |
|------------|--------------------|---------------|--------|
| Атенолол | 40-60 | - | 3-6 |
| Бетаксолол | 80-90 | ++ | 16-22 |
| Бисопролол | 90 | ++ | 10-12 |
| Метопролол | 40-50 | + | 3-6 |
| Надолол | 30-50 | - | 14-24 |
| Карведилол | 20-24 | ++ | 6-7 |

Фармакологические эффекты, определяющие выбор β -адреноблокаторов

- ∅ Селективность;
- ∅ Сила связи с β - адренорецептором;
- ∅ ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность);
- ∅ Мембраностабилизирующая активность;
- ∅ Снижение ОПСС;
- ∅ Стабильность действия препарата;
- ∅ *Липофильность vs водорастворимость.*

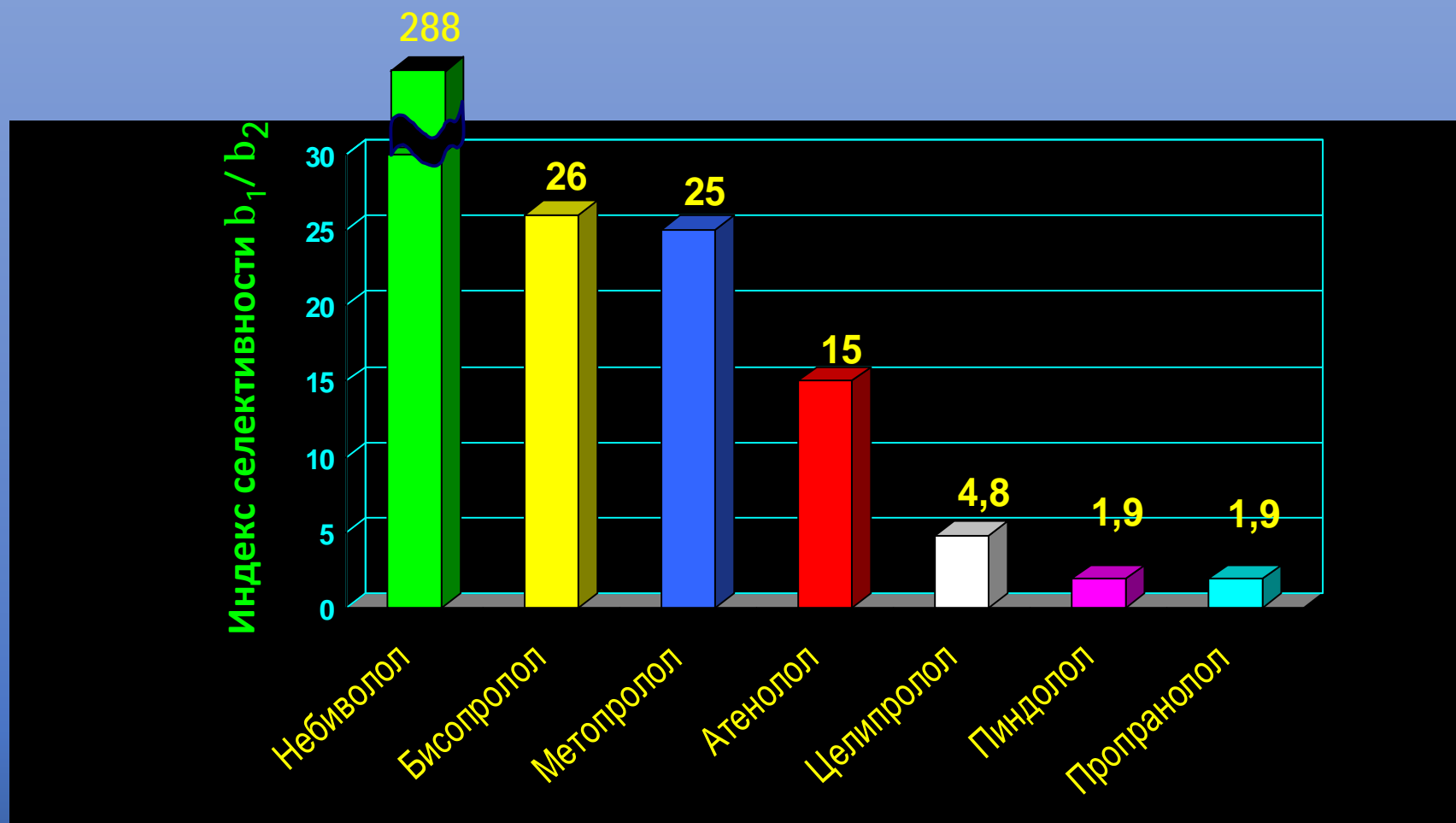
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

СЕЛЕКТИВНЫЕ (в терапевтических дозах блокируют β_1 адренорецепторы): атенолол, метопролол, бетаксолол, исопролол, эсмолол, ацебутолол.

Селективность блокаторов к β_1 -адренорецепторам характеризуется способностью препаратов в разной степени блокировать влияние адреномиметиков на специфические β -адренорецепторы в разных тканях.

Селективность является относительным свойством – при назначении больших доз селективных препаратов они могут действовать на β_2 адренорецепторы.

Селективность современных β -адреноблокаторов:



БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- **2. НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ** (блокируют β_1 и β_2 адренорецепторы): пропранолол, надолол, соталол, тимолол.

Селективность современных β -адреноблокаторов

При длительном (от 6 мес до 2 лет) применении неселективных β -адреноблокаторов повышаются триглицериды в крови в широком диапазоне (от 5 до 25%) и снижается ЛПВП в среднем на 13%.

Влияние неселективных β -адреноблокаторов на липидный профиль связывают с ингибированием липопротеинлипазы. Так как β -адренорецепторы, снижающие активность липопротеинлипазы, оказываются без контррегуляции со стороны β_2 -адренорецепторов, являющихся их антагонистами в отношении этой ферментативной системы.

При этом наблюдается замедление катаболизма ЛПОНП и триглицеридов.

Селективность современных β -адреноблокаторов

Влияние на обмен углеводов опосредуется через β_2 -адренорецепторы, так как через эти рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени.

Применение неселективных β -адреноблокаторов при сахарном диабете типа 2 сопровождается повышением гипергликемии, а при переходе на селективные β_1 -адреноблокаторы эта реакция устраняется полностью.

В отличие от неселективных β -адреноблокаторов селективные β_1 -адреноблокаторы не удлиняют гипогликемию, индуцированную инсулином, так как гликогенолиз и секреция глюкагона опосредуются через β_2 -адренорецепторы.

Сила связывания со специфическим рецептором

Сила связывания со специфическим рецептором, или точность связи лекарственного средства с рецептором, определяет концентрацию медиатора норадреналина, которую требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора.

Как следствие терапевтические дозы бисопролола и эрведилола ниже, чем у атенолола, метопролола и пропранолола, у которых связь с β -адренорецептором менее точная.

Клинически важные фармакологические свойства β -адреноблокаторов

| Лекарственный препарат | Сила связывания с β -адренорецептором (пропранолол=1,0) | Относительная селективность к β_1 -рецептору | Внутренняя симпатомиметическая активность | Мембраностабилизирующая активность |
|------------------------|---|--|---|------------------------------------|
| Пропранолол | 1,0 | ++ | 0 | 0 |
| Атенолол | 1,0 | ++ | 0 | + |
| Бетаклолол | 10,0 | ++ | 0 | 0 |
| Карведилол* | 10,0 | 0 | 0 | ++ |
| Лабетолол** | 0,3 | 0 | + | 0 |
| Метопролол | 1,0 | ++ | 0 | 0 |
| Соталолол*** | Нет данных | +++ | 0 | 0 |
| Теразолол | 6,0 | 0 | ++ | + |
| Цефалпролол | 1,0 | 0 | 0 | ++ |
| Пенбутолол**** | 0,3 | 0 | 0 | 0 |
| Аселенолол | 6,0 | 0 | 0 | 0 |

*Примечание. Относительная селективность (по Wellstern и соавт., 1987; * – карведилол обладает исключительно свойством β -адреноблокатора; ** – лабетолол обладает дополнительно свойством α -блокатора и внутренним свойством агониста β -адренорецепторов; *** – соталолол обладает исключительно антиаритмическими свойствами)*

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β-адреноблокаторы с внутренним симпатомиметическим действием: окспренолол, пиндолол, ацебутолол, целипролол и др.

Внутренняя симпатомиметическая активность - способность некоторых β-адреноблокаторов не только блокировать, но и стимулировать β-адренорецепторы. Менее часто вызывают брадикардию и спазм периферических артерий.

Было установлено, что препараты со свойствами частичных агонистов β-адренорецепторов мало влияли на ЧСС и гемодинамику в отличие от метопролола, тимолола, пропранолола и атенолола.

Уменьшение летальности при использовании β -адреноблокаторов после инфаркта миокарда в зависимости от дополнительных фармакологических свойств.

| | |
|----------------------------------|-----|
| Независимо от свойств | 20% |
| Без свойств агониста | 30% |
| Со свойством частичного агониста | 10% |
| Неселективный | 27% |
| Селективный β_1 -блокатор | 36% |

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- **4. β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами: лабеталол, карведилол, небиволол.**
 - **Помимо основного действия обладают вазодилатирующим эффектом и могут снижать общее периферическое сосудистое сопротивление.**

Снижение ОПСС

- Этот эффект у данной группы препаратов вторичен, он обусловлен комплексом механизмов действия.
- Препараты оказывают центральное депрессирующее действие, уменьшают освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний и секрецию ренина в юктагломерулярном аппарате почек.
- У большинства больных гипертонической болезнью общепериферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), как известно, повышено; поэтому при прочих равных условиях для ее длительной терапии явно предпочтительнее применение В-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами.

Снижение ОПСС

Вазодилатирующее действие присутствует лишь у некоторых β -адреноблокаторов (карведилол, небиволол, лабеталол) и может иметь важное клиническое значение.

Однако клиническая значимость сосудорасширяющего действия других β -адреноблокаторов (в частности, карведилола и небивалола) пока не получила полной клинической оценки.

Клиническая эффективность и безопасность β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами недостаточно изучена в длительных контролируемых исследованиях.

В частности, до сих пор неизвестно, оказывают ли они кардиопротективное действие, которое, судя по результатам рандомизированных исследований, присуще таким β -адреноблокаторам без вазодилатирующих свойств, как пропранолол, атенолол, метопролол и др.

Небиволол - это рацемическая смесь двух изомеров: D-изомера и L-изомера

D-изомер:

• сильный бета₁-блокатор

• - снижает ЧСС, УО

• - повышает ОПСС

L-изомер:

• модулятор NO - синтеза, эндотелий-зависимой венодилатации и артериолодилатации

• снижает ОПСС

• Улучшает диастолическую функцию сердца

• Повышает ФВ

Стабильность действия препарата

Стабильность действия препарата, отсутствие выраженных колебаний концентрации в крови являются важной фармакокинетической характеристикой.

Совершенствование лекарственной формы метопролола привело к созданию препарата с контролируемым медленным высвобождением. Метопролола сукцинат CR/XL обеспечивает стабильную концентрацию в крови на протяжении 24 ч., без резких повышений содержания.

При этом изменяются и фармакодинамические свойства метопролола: у метопролола CR/XL клинически установлено повышение селективности к β_1 -адренорецепторам, поскольку при отсутствии пиковых колебаний концентрации менее чувствительные β_2 -адренорецепторы остаются полностью интактными.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ОДОРАСТВОРИМЫЕ (атенолол, целипролол, надолол, эталол) – слабо проникают через гемато-энцефалический барьер и не вызывают нарушения сна.

Они полностью (30-70 %) всасываются в ЖКТ и незначительно (20 %) метаболизируются в печени.

Высвобождаются почками в неизменном виде (40-70 %), либо в виде метаболитов. Могут накапливаться при ХПН (при нарушенной функции почек необходимо снижение дозы).

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ГИПОФИЛЬНЫЕ (метопролол, бетаксолол, пропранолол, арведилол).

Быстро и полностью (более 90 %) всасываются в ЖКТ. Обычно метаболизируются в печени (80-100 %). Имеют короткий период полужизни (1-5 ч) и назначаются 2-3 раза в сутки.

Легко проникают через гемато-энцефалический барьер – побочные эффекты со стороны ЦНС (депрессии, бессонница и др.).

Используются пролонгированные формы липофильных БАБ – метопролол-ретард, пропранолол-ретард и др., которые назначаются один раз в сутки.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Растворяются и в жирах и в воде: бисопролол, пиндолол, целипролол, ацебутолол и др.).
- Имеют два пути элиминации – печеночный метаболизм и почечная экскреция.
- БАБ со сбалансированным клиренсом обычно имеют небольшой период полуэлиминации (3-12 час) – безопасны при умеренной почечной и печеночной недостаточности.

Кардиопротективное действие β -адреноблокаторов при длительном применении с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений при АГ

| Первичная профилактика при АГ, исследование | Препарат | Кардиопротективное действие | Липофильность |
|---|-------------|-----------------------------|---------------|
| НАРРНУ | Атенолол | Нет | Низкая |
| IPPPSH | Окспренолол | Недостоверно | Умеренная |
| MRC | Пропранолол | Установлено | Высокая |
| MRC | Атенолол | Нет | Низкая |
| МАРНУ | Метопролол | Установлено | Умеренная |

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Имеют очень короткий период полуэлиминации и растворяются эстеразами крови – эсмолол (бrevilok)– β 1-селективный- сверхкороткое действие, которое полностью прекращается в течение 30 мин после завершения внутривенной инфузии.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Элиминация БАБ происходит быстрее, чем ослабевает их β -адреноблокирующий эффект, который оценивается по ЧСС.
- Степень и длительность β -адреноблокады увеличивается с увеличением дозы, несмотря на отсутствие существенных изменений $T_{1/2}$.

Продолжительность брадикардического и гипотензивного эффекта БАБ значительно превышает их $T_{1/2}$; продолжительность антиангинального действия меньше, чем отрицательного хронотропного действия.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Дозы БАБ всегда следует подбирать индивидуально, ориентируясь на:
 - Клинический эффект
 - Частоту сердечных сокращений
 - Уровень АД
- Начальная доза небольшая, через 2-3 дня дозу увеличивают до средних терапевтических доз.

Основные эффекты БАБ

- Замедление функции синусового узла, атриовентрикулярной проводимости и, как следствие, - снижение ЧСС
- Снижение АД
- Уменьшение сократимости миокарда
- Повышение периферического сосудистого сопротивления в начале лечения, затем – снижение
- Повышение бронхиального тонуса

Суточные дозы и кратность приема β -адреноблокаторов

| Препарат | Средние дозы, мг/сут | Кратность приема |
|----------------|----------------------|------------------|
| Атенолол | 25–100 | 1–2 |
| Ацебутолол | 200–800 | 1–2 |
| Бетаксолол | 10–20 | 1 |
| Бисопролол | 2,5–10 | 1 |
| Карведилол | 25–50 | 2 |
| Метопролол* | 50–200 | 2 |
| Надолол | 40–160 | 1 |
| Оксспренолол** | 60–200 | 2–3 |
| Пиндолол** | 14–40 | 2–3 |
| Пропранолол* | 40–240 | 2–3 |
| Соталол*** | 80–160 | 1–2 |
| Целипролол | 200–400 | 1–2 |

* Существуют ретардные формы метопролола и пропранолола, которые можно принимать 1 раз в день.

** Обладает ВСА, используется лишь при лечении артериальной гипертензии во время беременности.

*** Чаще используется как антиаритмический препарат.

Подбор суточных доз и кратности приема β -адреноблокаторов

В клинической практике врачу следует ориентироваться на изменение ЧСС при терапии β -адреноблокаторами, клиническая ценность которых в значительной мере обусловлена их способностью уменьшать ЧСС при тахикардии.

В современных международных экспертных рекомендациях по лечению ИБС с применением β -адреноблокаторов целевой ЧСС является от 55 до 60 уд/мин, а в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца в тяжелых случаях ЧСС можно снизить до 50 уд/мин и менее.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- **Артериальная гипертензия;**
- Стенокардия у лиц с ИМ и без ИМ в анамнезе
- Стенокардия при сопутствующей АГ
- ИБС при сопутствующей сердечной недостаточности
- Безболевая ишемия миокарда
- Ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма.

Бета-адреноблокаторы

показания к применению при АГ

пожилых и средний возраст

признаки гиперсимпатикотонии (тахикардия, высокое артериальное давление)

сопутствующая ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда)

сопутствующая предсердная и желудочковая экстрасистолия при тахикардии

перитиреоз

послеоперационный

почечная недостаточность

Бета-адреноблокаторы

противопоказания к назначению

Абсолютные:

брадикардия (ЧСС менее 50 в мин.), гипотония
синдром слабости синусового узла
ортоэлектрическая блокада II-III степени, синоаурикулярная блокада
декомпенсированная сердечная недостаточность
тяжелые хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма

Относительные:

- Поздние стадии болезни Рейно облитерирующих заболеваний сосудов
- Декомпенсированный сахарный диабет (опасность гипогликемии)
- Беременность и лактация
- Вазоспастическая стенокардия
- Дислипидемия
- Депрессия

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

| Кардиальные | Некардиальные |
|-----------------------------|---|
| Синусовая брадикардия | Бронхоспазм |
| Остановка синусового узла | Ухудшение периферического кровоснабжения |
| Атриовентрикулярная блокада | Усугубление инсулин-индуцируемой гипогликемии при СД 1 типа |
| Снижение сократимости ЛЖ | Сексуальная дисфункция |
| | Слабость, сонливость |
| | Депрессия |

Бета-адреноблокаторы побочные эффекты (продолжение)

«синдром отмены»

периферические вазоспастические реакции (синдром Рейно)

нарушение углеводного, липидного обмена

желудочно-кишечные нарушения - запоры

**нарушение сна, галлюцинации, возбуждение, агрессивность,
путанность сознания**

сыпь, крапивница, светобоязнь

Синдром отмены.

- Ø Увеличение плотности β -АР (феномен *иррегуляции*).
 - Ø Как результат, реактивность сердца на стимулы симпатоадреналовой системы повышается.
 - Ø Беспокойство, дрожь в теле, внезапное повышение давления, увеличение ЧСС и приступы стенокардии.
 - Ø Инфаркт миокарда и внезапная смерть.
- Для предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10 - 14 дней.

Признаки передозировки БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- выраженная брадикардия,
- брадиаритмия,
- головокружение,
- обморок,
- одышка,
- акроцианоз,
- похолодание кистей и стоп.

Экстренная помощь при передозировке БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- **При брадикардии, брадиаритмии, АВ-блокаде:** в/в атропин, глюкагон, добутамин, норадреналин. Электрокардиостимуляция по показаниям.
- **При артериальной гипотонии:**
в/в вазопрессоры (адреналин, допамин, добутамин), растворы хлорида натрия.
- **При бронхоспазме:** в/в изопротеренол, аминофиллин (эуфиллин).

Проблемы при применении традиционных бета-блокаторов:

- Û Окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно;
- Û Обструктивный бронхит, бронхит курильщика;
- Û Сахарный диабет;
- Û Дислипидемии;
- Û Сердечная недостаточность;
- Û Беременность (тонус матки);
- Û Портальная гипертензия;
- Û Импотенция;
- Û Снижение мозгового кровотока у пожилых;
- Û Снижение качества жизни (эффекты на ЦНС).

(L.Hansson, 1999)

Требования предъявляемые к β - адреноблокатору

- ∅ Ретардные;
- ∅ Липофильные;
- ∅ Кардиоселективные;
- ∅ Без ВСА;
- ∅ Метаболически нейтральные;
- ∅ Легко дозируемые.

Ограничения к применению бета-блокаторов

с внутренней симпатомиметической активностью - (*пиндолол, целипролол*)

- ü повышают риск внезапной смерти

- ü повышают риск проаритмических эффектов

- ü неэффективно снижают или парадоксально повышают ЧСС

гидрофильные (*атенолол, целипролол*)

- ü в 3 раза менее эффективная кардиопротекция, чем у липофильных

- ü зависимость биодоступности от всасывания в ЖКТ

- ü скачки концентрации и нестабильность эффектов

- ü риск передозировки при нарушении функции почек

неселективные и короткодействующие (*пропранолол*):

- ü периферический вазоспазм

- ü многократность приема и скачки концентрации в крови

- ü липидные нарушения

Классификация антагонистов кальция

- **Дигидропиридины** (артерии >> сердце)
- I поколение - нифедипин
- II поколение – нифедипин-ретард, исрадипин-ретард, фелодипин-ретард
- III поколение: амлодипин, лацидипин



Классификация антагонистов кальция

- **Бензотиазепины** (артерии = сердце)
- I поколение- дилтиазем
- II поколение –дилтиазем-ретард
- III поколение: -

Классификация антагонистов кальция

- **Фенилалкиламины** (артерии < сердце)
- I поколение- верапамил
- II поколение –верапамил-ретард
- III поколение: -

В основу выше изложенной классификации БМКК лежат следующие принципы:

Химическая структура, от которой зависят фармакологические эффекты БМКК:

- ∅ Дигидропиридины оказывают большее влияние на гладкую мускулатуру сосудов и практически не влияют на миокард и проводящую систему сердца;
- ∅ Фенилалкиламины, напротив, оказывают большее влияние на миокард, функции синусового и атриовентрикулярного узлов, чем на гладкую мускулатуру сосудов.
- ∅ Бензотиазепины занимают промежуточное положение между дигидропиридинами и фенилалкиламинами.

Фармакологические свойства антагонистов кальция

ЧСС:

Нифедипин ↑

Верапамил ↓

Дилтиазем ↓ до 0

сердечный выброс

Нифедипин ↑↑

Верапамил ↑↓

Дилтиазем 0 до ↑

Сократимость миокарда:

↓

↓ ↓

↓

Периф. сосуд. сопротивление

↓ ↓ ↓

↓ ↓

↓

фармакокинетические свойства антагонистов кальца

| Название препарата | Период полувыведения (часы) |
|--------------------|-----------------------------|
| Амлодипин | 35 - 50 |
| Фелодипин | 10 - 36 |
| Дилтиазем | 2 - 11 |
| Верапамил | 3 - 11 |
| Нифедипин | 2 - 3 |

Спектр фармакологических эффектов БМКК

- ∅ Антиангинальный (антиишемический);
- ∅ Антигипертензивный;
- ∅ Антиаритмический;
- ∅ Цитопротекторный;
- ∅ Антитромботический;
- ∅ Антиатерогенный;
- ∅ Нефропротекторный.



ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ü Отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный обмен.
- ü Отсутствие негативного влияния на бронхи.
- ü Спазмолитическое действие на сосуды конечностей.
- ü Способность усиливать выделение воды и натрия из организма.

Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии

Основное антигипертензивное действие всех антагонистов кальция лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать ОПСС. Сосудорасширяющее действие наиболее выражено у антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и наименее выражено у кардоселективных антагонистов кальция.

определенную роль в антигипертензивном действии верапамила и дилтиазема играет уменьшение сердечного выброса, обусловленное отрицательными ино- и хронотропными эффектами этих кардоселективных антагонистов кальция.

Антиатеросклеротический эффект

Ø Механизмы антиатеросклеротического эффекта, по-видимому, заключаются в способности БМКК замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток путем замедления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировать гиперплазию интимы сосудов, уменьшать адгезию моноцитов, уменьшать способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, оказывать антиоксидантное действие.

Все это позволяет предполагать, что БМКК способны замедлять рост начальных минимальных атерогенных поражений в сосудах.

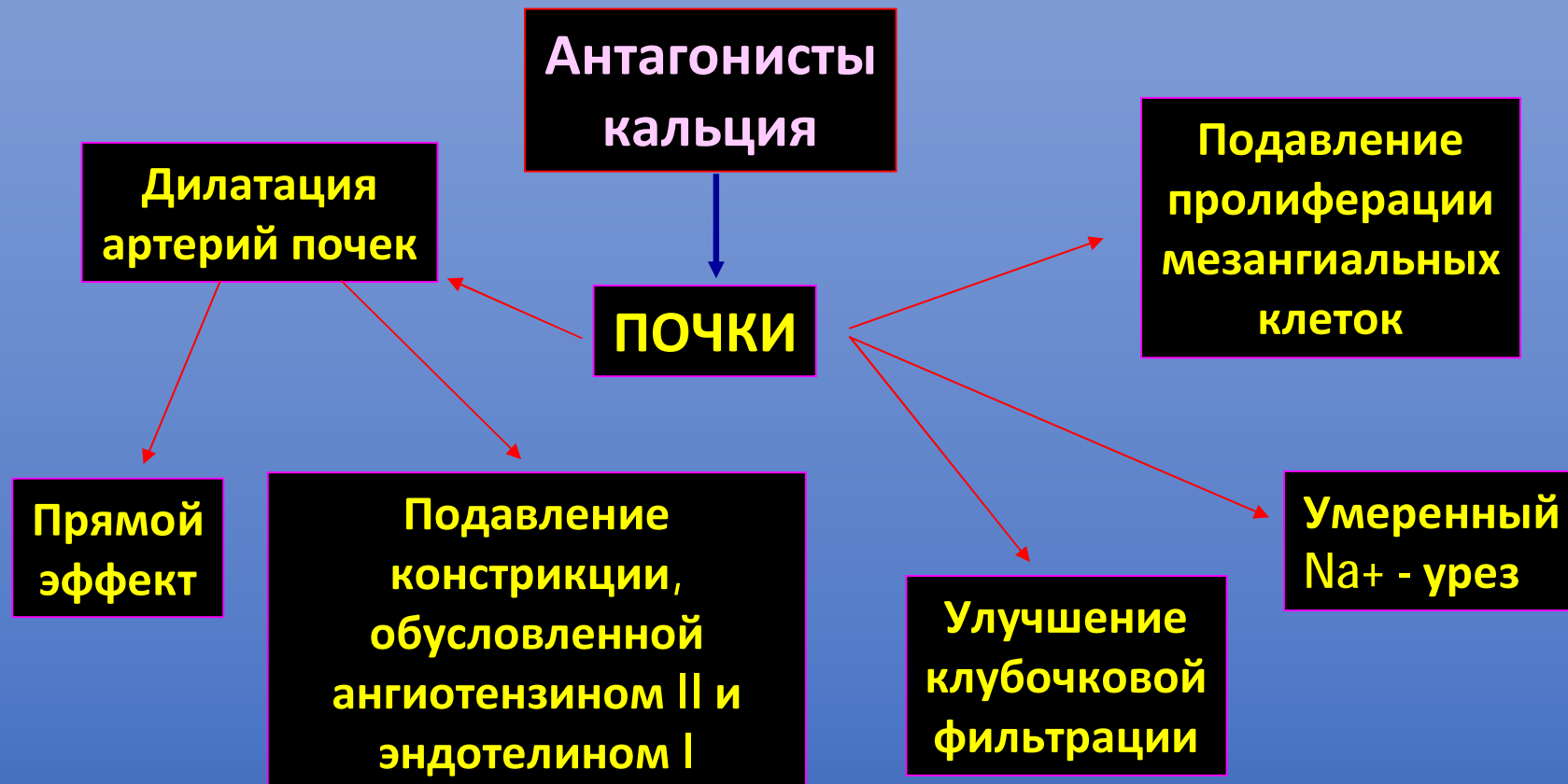
Нефропротективное действие

Для БМКК — производных фенилалкиламина (группа *верапамила*) доказана способность увеличивать почечный кровоток, не изменяя при этом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или даже увеличивая ее у больных со сниженной СКФ.

Так у больных с диабетической и «гипертонической» нефропатией производные фенилалкиламина существенно уменьшают выраженность протеинурии.

Нефропротекторное действие у больных артериальной гипертензией продемонстрировано и для *амлодипина*.

Механизмы нефропротекторного действия антагонистов кальция



Влияние на углеводный обмен

БМКК оказывают влияние на углеводный обмен у больных сахарным диабетом.

- ∅ БМКК — производные дигидропиридина могут вызвать гипергликемию, возможно за счет угнетения кальций-зависимого процесса высвобождения инсулина из В-клеток островкового аппарата поджелудочной железы.
- ∅ В тоже время известно благоприятное действие БМКК — производных фенилалкиламина на углеводный обмен - улучшение толерантности к глюкозе.
- ∅ Этот эффект связывают со способностью производных фенилалкиламина усиливать захват глюкозы гепатоцитами и подавлять секрецию основного контринсулярного гормона глюкагона.

ПРИМЕНЕНИЕ

Нифедипин. Гипертонический криз

потензивный эффект нифедипина развивается через 25-45 мин после приема внутрь и через 1-15 мин после сублингвального применения. Длительность действия около 5-7 часов.

Фелодипин. АГ.

Верапамил. Дилтиазем. Профилактика приступов стенокардии напряжения, при предсердных аритмиях, при артериальной гипертензии.

Результаты проспективных и ретроспективных исследований свидетельствуют, что для длительной терапии ГБ возможно использовать лишь антагонисты кальция длительного действия, которые эффективны при назначении 1 или 2 раза в сутки, а именно: фелодипин и ретардные формы верапамила, дилтиазема, исрадипина, нифедипина и фелодипина и т.д.

ПРИМЕНЕНИЕ

По данным сравнительных исследований (ALLHAT, VALUE), олонгированные АК продемонстрировали гипотензивный эффект, равный антигипертензивной активности ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА), диуретиков и β -адреноблокаторов.

Максимальное снижение АД при приеме АК отмечается при лечении артериальной гипертензией, объемзависимой АГ.

В сравнении с гипотензивными препаратами других классов (иАПФ, диуретиками и β -адреноблокаторами) не только обладают равным гипотензивным эффектом, но и в одинаковой степени снижают частоту возникновения «больших сердечно-сосудистых осложнений» – инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) является независимым фактором риска при АГ. АК уменьшают гипертрофию ЛЖ, улучшают диастолическую функцию, особенно у пациентов с АГ и ИБС.

ПРИМЕНЕНИЕ

жным аспектом органопротективного действия АК является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (снижается жесткость сосудистой стенки, улучшается эндотелий-зависимая вазодилатация за счет увеличения продукции NO).

жным свойством АК является их метаболическая нейтральность: даже при длительном лечении не изменяется уровень липидов, инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе, уровень мочевой кислоты.

Поэтому АК выходят на первое место в лечении АГ у пациентов с нарушением этих видов обмена (сахарный диабет, дислипидемия, подагра).

ПРИМЕНЕНИЕ

и АГ часто наблюдается снижение физической работоспособности, что ухудшает качество жизни пациентов. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что при применении пролонгированных дигидропиридиновых АК улучшается переносимость физических нагрузок вследствие снижения АД, уменьшения периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений, уменьшения гребности миокарда в кислороде при физической работе.

Пролонгированные дигидропиридиновые АК рационально использовать в начальной терапии АГ у молодых физически активных пациентов, поскольку улучшение физической работоспособности и повышение качества жизни, удобство приема препаратов (однократно в сутки), малое число побочных эффектов и хорошая переносимость гипотензивной терапии обеспечивают приверженность больных к длительному лечению АГ.

ПРИМЕНЕНИЕ

- Антагонисты кальция – единственный класс антигипертензивных препаратов, эффект которых не ослабевает при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами.
- Поэтому антагонисты кальция особенно подходят для длительной терапии артериальной гипертензии у больных с ревматоидным артритом.

Показания и противопоказания для назначения А

Показания

Противопоказания

АК (дигидропиридиновые)

ИСАГ (пожилые)

ИБС

ЛЖ

Атеросклероз сонных и коронарных артерий

Беременность

Тахикардии

ХСН

АК (верапамил/дилтиазем)

ИБС

Атеросклероз сонных артерий

Суправентрикулярные аритмии

Атриовентрикулярная блокада 2-3 степени

ХСН

Антагонисты кальция длительного действия особенно показаны в следующих ситуациях:

при изолированной систолической гипертензии у пожилых больных рекомендуется в первую очередь использовать гидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия.

после перенесенного инфаркта миокарда – в тех случаях, когда бета-блокаторы противопоказаны, неэффективны (как антигипертензивные препараты) или вызывают побочные эффекты; рекомендуется использовать верапамил или дилтиазем.

больных с сопутствующей стенокардией – в тех случаях, когда бета-блокаторы противопоказаны или неэффективны, можно использовать любые антагонисты кальция.

больных с диабетической нефропатией – в тех случаях, когда ингибиторы АПФ противопоказаны или неэффективны (как антигипертензивные препараты), следует использовать верапамил и дилтиазем.

Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа

(Тоуока Т., Nayler W.G., 1996, с дополнением)

| Группа | I поколение | II поколение | | III поколение |
|---------------------|-------------|---|--|-------------------------|
| | | IIА (продолгованные лекарственные формы) | IIВ (новые химические соединения) | |
| Дигидро-пиридины | Нифедипин | Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин ER* Нисолдипин ER* | Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин | Амлодипин Лацидипин* |
| Бензотиа-зепины | Дилтиазем | Дилтиазем SR | Клентиазем* | |
| Фенилал-киламины | Верапамил | Верапамил SR | Анипамил* Галлопамил* | |
| Дифенил-пиперазины* | Циннаризин* | | Флунаризин* | |

Примечание: SR и ER - замедленного высвобождения; GITS - гастроинтестинальная терапевтическая система; * - препараты, не упоминавшиеся в оригинальной классификации.

Фармакокинетические характеристики БМКК

Короткодействующие антагонисты кальция (I поколение) и, в особенности, производные дигидропиридина (например, нифедипина) не рекомендуются для длительной терапии ГБ.

Особенно важно избегать применения короткодействующих антагонистов кальция для лечения артериальной гипертензии у больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда, поскольку у этих пациентов применение нифедипина в первые 3 недели ОИВ приводило к достоверному повышению летальности.

Фармакокинетические характеристики БМКК

Ø БМКК II поколения выделяются улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой вазоселективностью, которые разделяют на две подгруппы - IIa и IIb.

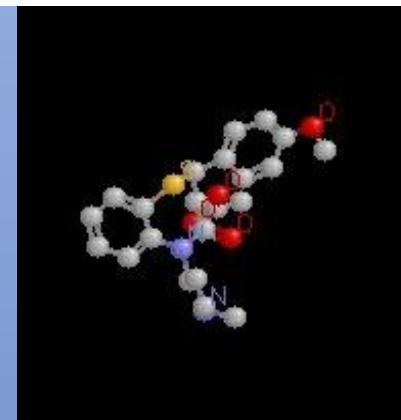
вой подгруппе принадлежат пролонгированные
ы лекарственных средств, ко второй —
раты с новой химической структурой.

**БМКК II поколения отличаются
от препаратов I поколения:**

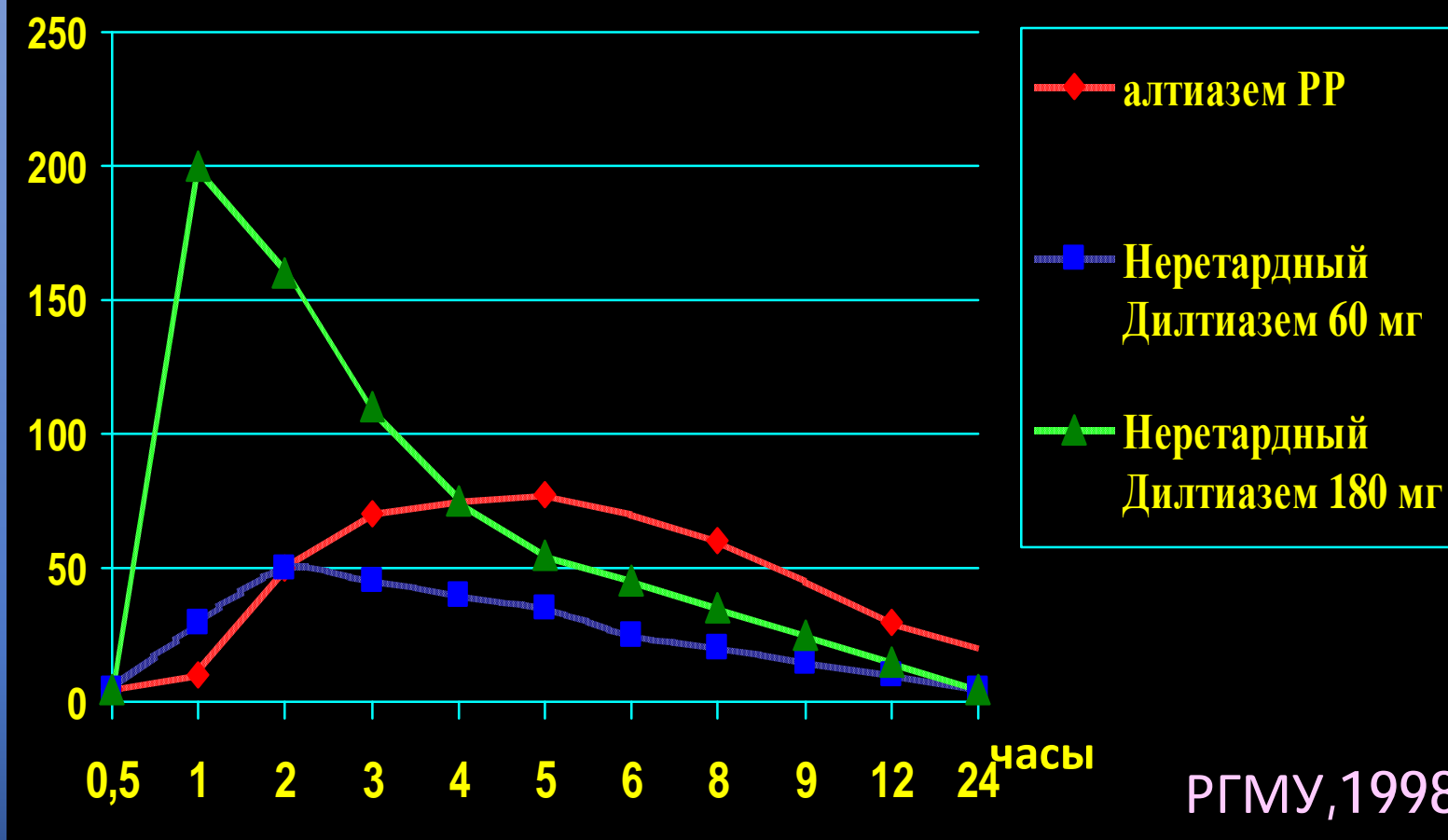


- Ø более продолжительным периодом полувыведения (для БМКК I поколения $T_{1/2}$ составляет 4-6 часов, II поколения - 12-24 часа)
- Ø продолжительностью действия,
- Ø более плавным нарастанием концентрации препарата в плазме крови (отсутствие пикообразного изменения концентрации),
- Ø более отсроченным началом действия и временем появления максимального эффекта.

Динамика концентраций дилтиазема после приема разных лекарственных форм



Концентрация,
нг/мл



РГМУ, 1998

Фармакокинетические характеристики БМКК

- ∅ В связи с этими фармакокинетическими особенностями. БМКК II поколения лишены многих побочных эффектов препаратов I поколения, прежде всего связанных с рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы (САС) (особенно для производных дигидропиридинов).
- ∅ Кроме того, препараты II поколения применяются 1-2 раза в сутки.

Фармакокинетические характеристики БМКК

- Ø Общим свойством АК является липофильность, которой объясняются их хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (90 - 100%) и единственный путь элиминации из организма - метаболизм в печени.
- Ø В то же время АК отличаются друг от друга по таким важным фармакокинетическим параметрам, как биодоступность и период полувыведения.

Фармакокинетика амлодипина

| | |
|--|--------------------|
| Длительность действия | 24 часа |
| T _{1/2} из плазмы крови * | 35 – 50 часов |
| Биодоступность | 64 - 80 % |
| Связь с белками | 97,5 % |
| Максимальная концентрация в плазме крови | Через 6 – 12 часов |
| Выведение через почки | 60 % |

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

** При печеночной недостаточности: T_{1/2} амлодипина удлиняется у пациентов с нарушениями функции печени.*

Фармакокинетические характеристики БМКК

Наибольшей биодоступностью характеризуются амлодипин и либерадил (60-70%), наименьшей - лацидипин и нисолдипин (менее 10%).

Период полувыведения из плазмы, который в значительной мере определяет продолжительность терапевтического действия, наибольший у амлодипина (35 - 52 ч) и наименьший у нифедипина.

Короткими периодами полувыведения верапамила, дилтиазема и нифедипина объясняется необходимость приема этих препаратов 2-3 раза в сутки, в то время как амлодипин обеспечивает достаточно длительное антигипертензивное действие при приеме 1 раз в сутки.

Средние дозы и кратность приема антагонистов кальция при лечении ГБ.

| Препарат | Средние дозы (мг/сут) | Кратность приема |
|--------------|-----------------------|------------------|
| дипин | 5-10 | 1 |
| амил-ретард | 240-480 | 1-2 |
| азем-ретард | 180-360 | 2 |
| ипин | 5-10 | 1 |
| ипин-ретард | 5-10 | 1 |
| ипин | 2-6 | 2 |
| дипин-ретард | 60-120 | 2 |
| дипин-ретард | 20-40 | 1-2 |
| дидипин | 10-40 | 1 |
| дипин-ретард | 30-60 | 1 |
| дипин-ретард | 5-10 | 1 |

Противопоказания к назначению антагонистов кальция

- **Гиперчувствительность**
- **Беременность, период лактации**
- **Артериальная гипотония и шок**
- **Гемодинамически значимая брадикардия (для дилтиазема, верапамила)**
- **Синоатриальная блокада, АВ-блокада II и III степени (для дилтиазема, верапамила)**
- **Сердечная недостаточность (кроме амлодипина)**
- **Выраженная дисфункция ЛЖ (для дилтиазема, верапамила)**
- **Гемодинамически значимый аортальный стеноз**

Побочные эффекты антагонистов кальция

- **Сердечно-сосудистые:**
- Синусовая тахикардия, наджелудочковые тахиаритмии (дигидропиридиновые АК), синусовая брадикардия, замедление АВ-проводимости вплоть до полной АВ-блокады (верапамил, дилтиазем), мерцательная аритмия и желудочковая тахикардия при синдроме WPW.

Побочные эффекты антагонистов кальция (продолжение)

- **Артериальная гипотония (в т.ч. ортостатическая), обмороки, головная боль, гиперемия лица и шеи (особенно дигидропиридиновые АК), шум в ушах;**
- **Пастозность и отеки конечностей (голени, стопы) - дигидропиридиновые АК;**
- **Снижение сократимости миокарда с возможным усугублением сердечной недостаточности вплоть до развития отека легких (верапамил, дилтиазем, редко нифедипин);**
- **Парадоксальные эффекты – усугубление стенокардии напряжения, увеличение эпизодов безболевой ишемии миокарда при физической нагрузке (редко).**

Частота побочных эффектов при лечении антагонистами кальция 37670 больных

Амлодипин

Никардипин

Исрадипин

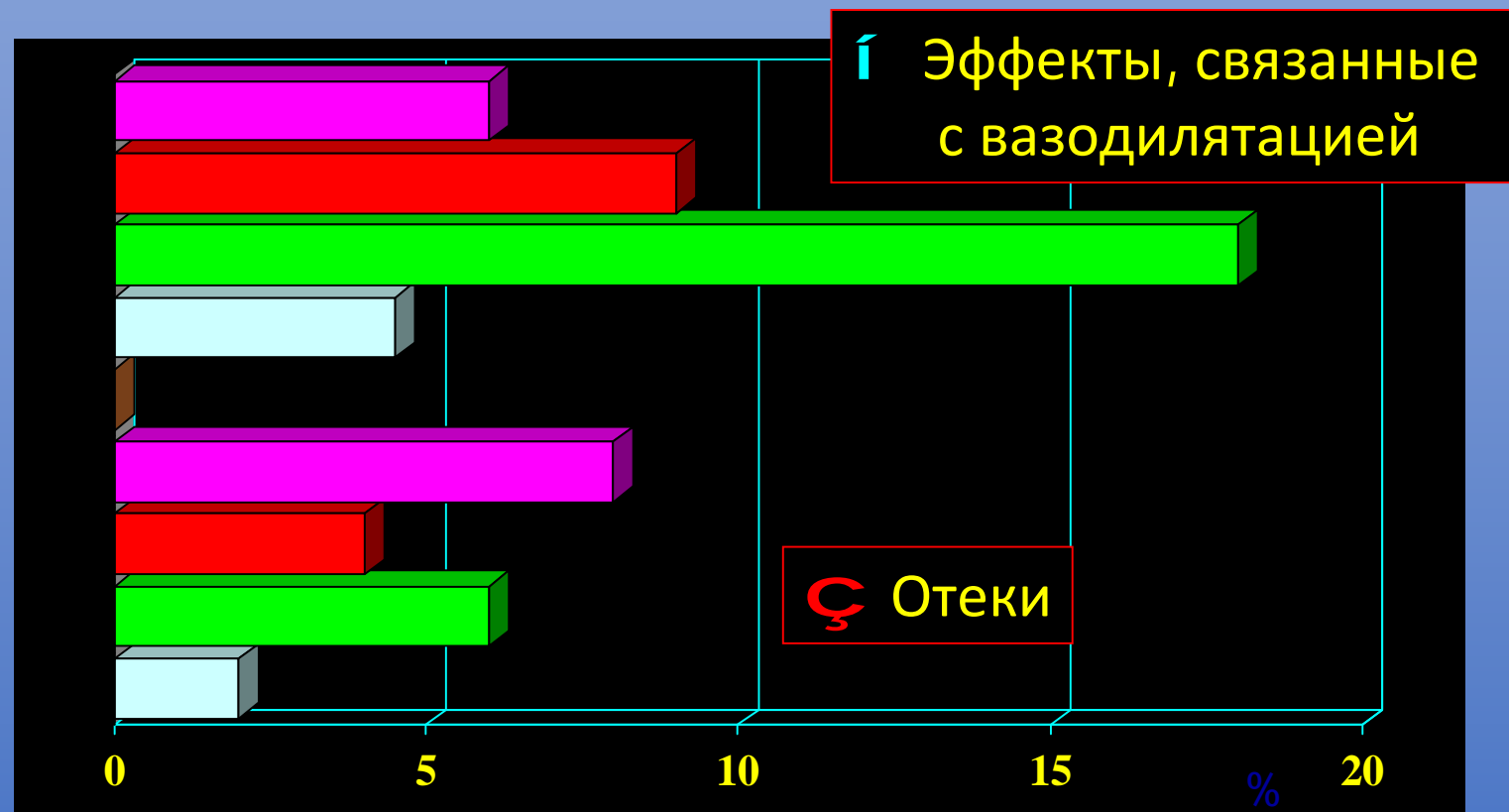
Дилтиазем

Амлодипин

Никардипин

Исрадипин

Дилтиазем



Kubota K. et al., 1995

Побочные эффекты антагонистов кальция (продолжение)

- **Другие побочные эффекты:**
- депрессия, нервозность, сонливость, бессонница, усталость, вялость, парестезии, запоры, диарея, сухость во рту, тошнота, рвота, миалгия, боли в спине, потливость, дизурия, сыпь, кожный зуд, гепатотоксичность (при гиперчувствительности) – желтуха, повышение сывороточных трансаминаз.

Основные группы побочных эффектов антагонистов кальция

| <i>Побочные эффекты</i> | <i>Ряд препаратов</i> |
|--|-----------------------|
| Вазодилатация | Н>Д>В |
| Отрицательный инотропный эффект | В>Д>Н |
| Расстройства проводимости | В>Д>Н |
| Желудочно-кишечные эффекты | В>Д>Н |
| Изменение толерантности к глюкозе | Н>В>Д |
| Лекарственные взаимодействия | В>Н>Д |

Н - нифедипин
Д - дилтиазем
В - верапамил

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

При применении всех БМКК может отмечаться чрезмерное снижение АД — гипотензия с соответствующими клиническими проявлениями: головная боль, шум в ушах, обмороки (иногда в ортостазе).

Факторами риска возникновения артериальной гипотензии являются:

пожилой возраст,

большая доза препарата,

сублингвальный прием (под язык),

высокая температура в помещении,

прием препарата после физической нагрузки,

комбинация с другими гипотензивными препаратами,

сопутствующая сердечная недостаточность.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- ∅ Под толерантностью (привыканием) понимают ослабление эффекта препарата при регулярном его применении.
- ∅ Хорошо известно о возможности возникновения толерантности к нитратам, считают, что эффект БМКК остается стабильным на протяжении лечения.
- ∅ Однако было установлено, что при регулярном приеме нифедипина может развиваться толерантность к гипотензивному эффекту (Kleinbloesem С.Н., 1987), антиангинальному и антиишемическому эффектам (Кокурина Е.В., 1992).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Синдром отмены блокаторов медленных кальциевых каналов

- ∅ Синдром отмены — это не просто прекращение действия лекарственного препарата после прекращения его приема, но и ухудшение состояния больного ниже уровня, зарегистрированного до начала терапии.
- ∅ Показано, что резкое прекращение приема нифедипина может вызвать значительное ухудшение самочувствия больных ИБС: снижение толерантности к физической нагрузке, появление приступов стенокардии в покое (*Орие Г.Н., 1991, Марцевич С.Ю. и др., 1993, 1999, 2000*).

Экстренная помощь при передозировке антагонистов кальция

промывание желудка

активированный уголь внутрь

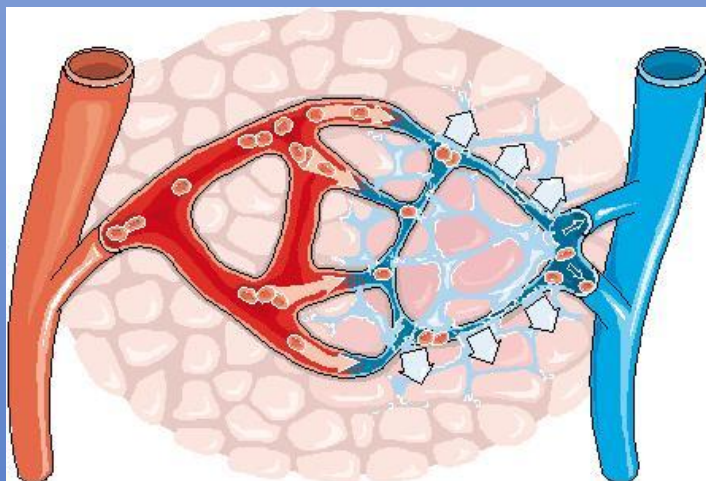
при артериальной гипотонии: в/в растворы хлорида натрия, вазопрессоры (допамин, добутамин, норэпинефрин, фенилэфрин), хлорид кальция;

при сердечной недостаточности – в/в вазопрессоры (допамин, добутамин, норэпинефрин, фенилэфрин), хлорид кальция;

при брадикардии, АВ-блокаде: в/в атропин, норэпинефрин, хлорид кальция. Электрокардиостимуляция по показаниям

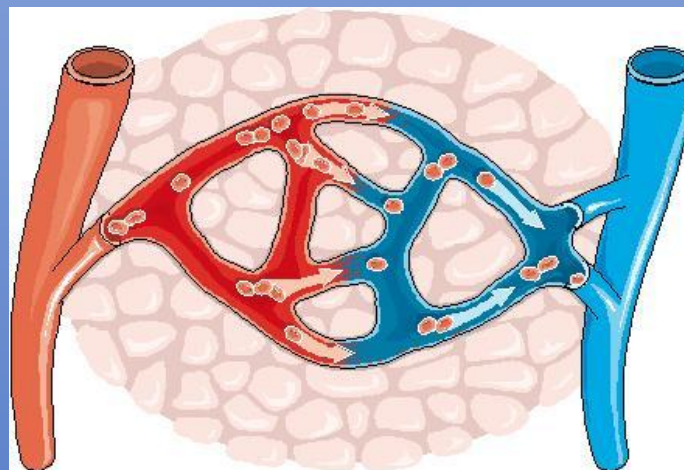
Синергизм периндоприла и амлодипина, приводит к уменьшению побочных эффектов

Только АК



Прекапиллярная вазодилатация =>
отек

АК + ингибитор АПФ



Венозная вазодилатация
приводит к нормализации
капиллярного давления

В исследовании **STRONG** отеки голеней
возникали всего у < 1% пациентов

STRONG
TRIAL

Антагонист кальция + ИАПФ: синергизм антигипертензивного действия, органопротекция, нивелирование контррегуляторных механизмов и побочных эффектов

Антагонист кальция

- Эффективность при низкорениновой АГ
- Уменьшает ишемию миокарда
- Артериодилатация
- Периферические отеки

ИАПФ

- Блокада РААС
- Эффективность при ХСН, высокая органопротекция, включая нефропротекцию

АД

ИАПФ

- Эффективность при высокорениновой АГ
- Не влияет на ишемию миокарда
- Венодилатация
- - периферические отеки

Синергизм
в снижении АД
- Нежелательные
эффекты

Антагонист кальция

- Активация РААС
- Не эффективны при ХСН, нефропатии
- Высокий потенциал нейропротекции

Антигипертензивные препараты второй линии

Блокаторы альфа1-адренорецепторов

Агонисты альфа2-адренорецепторов центрального действия

Алкалоиды раувольфии

Прямые вазодилататоры

Альфа1- адреноблокаторы

более эффективны, чем другие препараты

выраженный эффект «первой дозы» (гипотензия), ортостатическая гипотензия

дается предпочтение в случае сопутствующей аденомы предстательной железы (уменьшают степень обструкции мочевыводящих путей)

доксазозин 1-16 мг в сутки, 1 раз в день

terazолин 1-20 мг в сутки 2-3 раза в день

Центральные гипотензивные препараты

Активаторы α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов

∅ Клонидин (клофелин)
∅ Метилдофа (метилдопа, допегит)

Селективные активаторы I_1 -имидазолиновых рецепторов

∅ Моксонидин (ЦИНТ)
∅ Рилменидин (альбарел)

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ Клонидин

антигипертензивный эффект обусловлен:

**формированием прессорного отдела сосудодвигательного центра и
связанным снижением тонуса симпатической иннервации, что проявляется**

**- уменьшением сердечного выброса и МОК из-за урежения ЧСС,
расширения емкостных сосудов;**

**- снижением ОПС из-за уменьшения тонуса прекапиллярного отдела
сосудистого русла;**

уменьшением секреции катехоламинов надпочечниками;

временным снижением продукции ренина;

**повышает чувствительность прессорных центров мозга к
рефлекторным влияниям с барорецепторов сосудов.**

обладает анальгетической активностью.

Центральные гипотензивные препараты

Применение

идин

в связи с наличием побочных эффектов и появлением новых препаратов применение сократилось.

препарат эффективен при купировании гипертонических кризов.

офтальмологии - для снижения внутриглазного давления при глаукоме (глазные капли).

центральное применение проводится только в стационарах!

время лечения запрещается употребление спиртных напитков.

через несколько недель постоянного приёма развивается толерантность. Её возникновение связывают с запуском компенсаторных гормональных механизмов, приводящих к задержке натрия и воды в организме.

Центральные гипотензивные препараты

Применение

тилдафа

применяется при разных формах гипертонической болезни в том числе у беременных.

при длительном приёме развивается толерантность, что объясняется повышением активности барорецепторов.

Бо́чные эффекты центральных гипотензивных препаратов

*а₂-
рено- и I₁-
идазоли-новых
цепторов*

- при внезапной отмене препаратов возникает синдром "отдачи";
 - эффект «первой дозы»;
 - постуральная гипотензия;
 - седативное и гипногенное действие;
 - замедление скорости психических и физических реакций;
 - снижение аппетита и секреции слюнных желез;
 - повышенная утомляемость
- Дополнительно для Метилдофы*
- нарушений сердечного ритма.
 - нарушение функций печени.
 - гемолитическая анемия.
 - головокружение.

Агонисты альфа2 - адренорецепторов центрального действия

**При длительном применении выраженные нежелательные эффекты,
которые ухудшают состояние больного**

седативное действие, сухость во рту

**Комбинация с диуретиками и вазодилататорами уменьшает
выраженность побочных явлений**

Реланидин 0.5 -2.0 мг в сутки. 1 раз в день

Клонидин 0.1 – 0.8 мг в сутки 2 - 4 раза в день; п/я при кризе

Гилдопа 250-1000 мг в сутки, 2 раза в день

Агонисты имидазолиновых рецепторов



Моксонидин Рилменидин

- Минимально влияют на альфа2-рецепторы и стимулируют имидазолиновые рецепторы в ЦНС
- Хорошо сочетаются с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция

Центральные гипотензивные препараты

| Группа | Отдельные препараты |
|--|--|
| Селективные ингибиторы I ₁ -рецепторов ангиотензиновых рецепторов | <ul style="list-style-type: none">∅ Моксонидин (цинт, физиотенз) – дополнительным механизмом гипотензивного действия является угнетение РААС.∅ Максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через 0,5 –3 часа.∅ Несмотря на короткий период полужизни (около 3 часов), он контролирует артериальное давление в течение суток.∅ Препарат назначается по 0,2-0,4 мг один раз в сутки (утром).∅ Рилменидин (альбарел). Дозирование: от 1 мг 1 раз в день утром до 2 мг в 2 приема |

боочные эффекты центральных гипотензивных препаратов

**пективные
тиваторы I_1 -
идазолиновых
цепторов**

- ü** повышенная утомляемость;
- ü** головные боли, головокружение, нарушение сна;
- ü** сухость во рту;
- ü** периферические отеки.
- ü** седативное действие.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

противопоказания

синдром слабости синусового узла

синоаурикулярная или атриовентрикулярная блокада I-III ст.

брадикардия

ХСН (IV ст. по классификации NYHA)

нестабильная стенокардия

Алкалоиды раувольфии

- Кроме гипотензивного эффекта оказывают седативное действие, вызывают отек слизистой носа, раздражение слизистой желудка.
- Раунатин 0.002 - 0.012 мг в сутки, 2-3 раза в день
- Резерпин 0.05 - 0.25 мг в сутки, 1 раз в день

Прямые вазодилататоры

- Кроме гипотензивного эффекта вызывают рефлекторную тахикардию, задерживают жидкость в организме
- Гидралазин 25-100 мг в сутки, 2-4 раза в день
- Миноксидил 2.5 - 80 мг в сутки, 1-2 раза в день

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| Линия препарата при АГ при беременности | Фармакотерапевтическая группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|---------------|--|--|
| препарат первой линии | Центральный альфа 2-адреностимулятор | Метилдопа (допегит, альдомет) | B | <p>Препарат выбора при лечении гипертензии у беременных.</p> <p>Возможно применение при кормлении грудью (если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для ребенка, т.к. препарат проникает в грудное молоко).</p> | <p>Безопасна для матери и плода.</p> <p>Может способствовать задержке жидкости, вызывать сонливость, заторможенность, ортостатическую гипотензию, что необходимо учитывать при назначении его беременным с /</p> |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| Наименование препарата и АГ при беременности | Фармакотерапевтическая группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|--|-------------------------------|-------------------------|---------------|---|--|
| Препараты второй линии | Бета-адреноблокаторы | Пиндолол | B | Противопоказан | Считают, что наиболее безопасным является использование препаратов этой группы начиная со II триместра беременности, так как более ранние сроки они способны способствовать задержке роста плода, особенно в случае недостаточности плацентарного кровообращения. Имеются сообщения о том, что терапия лабеталолом и атенололом ассоциирована с рождением детей с низкой массой тела, в то же время эта ассоциация была подтверждена в крупном исследовании, в котором терапию лабеталолом начинали на 13-й неделе беременности. |
| | | Атенолол | C | При беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | |
| | | Метопролол (эгилок) | C | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | |
| | | Тимолол | C | Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | |
| | | Пропранолол (анаприлин) | C | На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| Препарат АГ при беременности | Фармакотерапевтиче- ская группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|------------------------------------|------------------------------------|--|------------------|---|---|
| В второй триестрии | Альфа- адреноблокаторы, | Доксазозин (тонокардин, кардура) | B | Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | Согласно инструкции Фармацевтического комитета РФ, при АГ у беременных не рекомендованы к применению , хотя в немногочисленных контролируемых исследованиях доказана клиническая эффективность празо- в сочетании с бета- блокатором, отсутстви отрицательного воздействия на плод, новорожденных и детей через 6-30 месяцев по рождения. |
| | | Празозин | C | Противопоказан | |
| | | Теразозин (сетегис) | C | При беременности и лактации применяют с большой осторожностью, только после тщательного сопоставления соотношения между риском для плода или ребенка и положительным эффектом для матери. | |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| Линия препарата при АГ при беременности | Фармакотерапевтическая группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|---|---|--------------|---------------|---|---|
| препарат первой линии | Блокаторы медленных кальциевых каналов длительного действия | Нифедипин SR | C | Противопоказан при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | По данным проведенного многоцентрового исследования применение нифедипина с 1-го триместра беременности, было показано отсутствием тератогенного эффекта, но в отношении прогноза беременности препарат оказался нейтральным. Вместе с тем, сублингвальное или внутривенное введение нифедипина может вызвать резкое снижение АД с развитием инфаркта миокарда или дистресса плода. |
| | | Амлодипин | C | Возможно только по абсолютным показаниям, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (безопасность применения в период беременности и кормления грудью не установлена). | |
| | | Фелодипин | C | Нет данных | |
| | | Исрадипин | C | Противопоказан при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | |
| | | Дилтиазем | C | Противопоказан при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. | |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| Наименование препарата и АГ при беременности | Фармакотерапевтическая группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|--|---|---------------------|---------------|---|--|
| Препарат 1-й линии | Центральный альфа 2 и имидазолиновый 1 - стимулятор | Клонидин (клофелин) | - | Ограничение по применению при беременности и кормлении грудью | <p>Препарат снижает ОДЖ и сердечный выброс, урежает ЧСС, увеличивает почечный кровоток. За счет повышения сопротивления сосудов мозга препарат уменьшает мозговой кровоток, вызывает сонливость, оказывает выраженное седативное действие.</p> <p>Применение клонидина на ранних сроках беременности противопоказано из-за его эмбриотоксичности.</p> |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| Имя препарата при беременности | Фармакотерапевтическая группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|--------------------------------|---|--|-----------------|---|--|
| | <p>Диуретики Тиазидные и тиазидоподобные</p> | <p>Гидрохлоротиазид (гипотиазид, дихлотиазид)</p> | <p>B</p> | <p>Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание</p> | <p>Монотерапия диуретиками у беременных с АГ нежелательна вследствие снижения при их применении ОЦК, также они противопоказаны при нарушении маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода на фоне преэклампсии. Согласно инструкции Фармацевтического комитета РФ, гипотиазид противопоказан в I триместре беременности, а во II и III триместрах назначается по строгим показаниям: при наличии заболеваний почек, задержке жидкости, вызванной другими антигипертензивными препаратами.</p> |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

| препарата АГ при енности | Фармакотерапевтиче ская группа | МНН | Категория FDA | Рекомендация производителя | Примечания |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|---|---|
| | Диуретики Калийсберегающие | Спиронолактон (верошпирон) | - | Данные о негативном влиянии спиронолактона на течение беременности и развитие плода отсутствуют. Применение спиронолактона противопоказано в I триместре беременности. Во II и III триместре беременности возможно только по строгим показаниям, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (канренон — активный метаболит спиронолактона — проникает в грудное молоко). | Калийсберегающие диуретики при беременности не применяют, за исключением спиронолактона, так как триамтерен и другие антагонисты фолиевой кислоты обладают тератогенным эффектом. |

Применение антигипертензивных препаратов при беременности

Купирование гипертонического криза

Купирования гипертонических кризов рекомендуют пероральный прием нифедипина короткого действия, сульфата магния, клонидина. Магния сульфат является базисным препаратом для лечения тяжелых форм позднего гестоза.

Противопоказаны при АГ у беременных

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов противопоказаны при беременности во все периоды гестации, так как они обладают тератогенным эффектом.

Препараты этой группы приводят к развитию костных дисплазий с нарушением оссификации свода черепа, укорочением конечностей, к неонатальной почечной несостоятельности с дизгенезией почечной паренхимы, почечной недостаточностью у плода или новорожденного, а также к гибели плода. Во время приема препаратов прекращают грудное вскармливание.

Кормление грудью и антигипертензивные препараты

Существует мнение, что при АГ 1-й степени под постоянным контролем за состоянием пациентки прием лекарственных средств можно прервать. При более высокой степени АГ прием лекарственных средств рекомендуется продолжить. Все антигипертензивные препараты экскретируются с молоком, но концентрация их в молоке низкая и отрицательного влияния большинство из этих препаратов на детей не оказывает. Следует избегать применения диуретиков, так как они снижают количество сцеживаемого молока.

Наиболее частые причины артериальной гипертензии в различных возрастных периодах

| до 1 года | 1-6 лет | 7–12 лет | Подростки |
|--|--|---|--|
| <p>Тромбоз почечных артерий или вен</p> <p>Стеноз почечных артерий</p> <p>Врожденные мальформации почечных артерий</p> <p>Коарктация аорты</p> <p>Пневмония</p> <p>Плеврит</p> | <p>Стеноз почечных артерий</p> <p>Паренхиматозные заболевания почек</p> <p>Опухоль Вильмса</p> <p>Нейробластома</p> <p>Коарктация аорты</p> <p>Опухоль надпочечников (кортикостерома)</p> <p>Болезнь Иценко - Кушинга (аденома гипофиза)</p> <p>Феохромоцитома</p> <p>Узелковый периартериит</p> | <p>Паренхиматозные заболевания почек</p> <p>Реноваскулярная патология</p> <p>Коарктация аорты</p> <p>Эссенциальная АГ</p> <p>Болезнь и синдром Иценко-Кушинга</p> <p>Феохромоцитома</p> <p>Неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаясу)</p> <p>Узелковый периартериит</p> | <p>Эссенциальная АГ</p> <p>Паренхиматозные заболевания почек</p> <p>Реноваскулярная АГ</p> <p>Врожденная дисфункция коры надпочечников, гипертоническая форма</p> <p>Феохромоцитома</p> <p>Синдром Иценко -Кушинга</p> <p>Узелковый периартериит</p> |

Медикаментозное лечение первичной и вторичной АГ

| Группа | Препарат | Режим дозирования |
|--|---|---|
| уретики (тиазидные лазидоподобные) | Гидрохлоротиазид (таблетки по 25 мг) | Дети: 1-3 мг/кг/сутки перорально за 2 приема; Подростки: 12,5 -25 мг в сутки (перорально). |
| | Индапамид ретард (таблетки по 1,5 мг) | Подростки: 1,5 мг перорально 1 раз в сутки. |
| дреноблокаторы (применение у детей и подростков ограничено) | Пропранолол (таблетки по 10 и 40 мг) | Новорожденные: 0,25 мг/кг перорально 3-4 раза в сутки (максимально 5 мг/кг/сутки); Дети и подростки: 0,5-1 мг/кг/сутки перорально за 3 приема (максимально 8 мг/кг/сутки). |
| | Метопролол (таблетки по 50 мг) | Подростки: 50-100 мг/сутки за 1-2 приема. |
| | Атенолол (таблетки по 50 мг) | Дети: 0,8-1 мг/кг/сутки перорально за 1-2 приема; Подростки: 25-50 мг в сутки за 1-2 приема. |

Медикаментозное лечение первичной и вторичной АГ

| Группа | Препарат | Режим дозирования |
|--|--|--|
| антагонисты кальциевых каналов могут использоваться длительно применяемые препараты, производные дигидроэргонина). | Амлодипин (таблетки по 5 и 10 мг) | дети: 0,3 мг/кг/сутки за 1 прием; подростки: 5-10 мг 1 раз в сутки. |
| | Нифедипин ретард (таблетки по 20 мг) | Подростки: 20 мг перорально 1 раз в сутки. |
| ангиотензины рецепторов ангиотензина II (Они могут служить альтернативой для препаратов, у которых прекращено использование ингибиторами АПФ из-за кашля). | Лозартан (таблетки по 50 и 100 мг) | подростки: 25-50 мг/сутки за 1 прием. Возможно увеличение дозы до 100 мг в сутки. |

Медикаментозное лечение первичной и вторичной АГ

| Группа | Препарат | Режим дозирования |
|---|---|---|
| Ингибиторы АПФ Ингибиторы АПФ считаются наиболее эффективными, безопасными препаратами с кардиопротективным действием и значительным влиянием на функцию почек. Имеются данные о том, что увеличивая эффективность ингибиторов АПФ используется при лечении детей старшего возраста. | Каптоприл (таблетки по 25 мг) | Новорожденные: 0,05-0,1 мг/кг перорально 1-3 раза в сутки (максимально 2 мг/кг/сутки); Дети: 0,1-0,5 мг/кг 2-3 раза в сутки (максимально 6 мг/кг/сутки); Подростки: 12,5-25 мг 2-3 раза в сутки. |
| | Эналаприл (таблетки по 5, 10 и 20 мг) | Новорожденные: 0,05-0,1 мг/кг перорально 1-3 раза в сутки (максимально 0,3 мг/кг/сутки); Дети: 0,1-0,2 мг/кг/сутки за 1-2 приема (максимально 0,5 мг/кг/сутки); Подростки: 5-40 мг в сутки перорально за 1-2 приема |
| | Фозиноприл (таблетки по 10 и 20 мг) | подростки: 5-20 мг в сутки за 1 прием. |



Гипертонический криз (ГК)

Гипертонический криз (ГК)

определяется как жизнеугрожающее состояние с выраженным, внезапным повышением АД (ДАД > 120 мм рт. ст.), требующее немедленного снижения АД (необязательно до нормальных значений) для предупреждения повреждения органов-мишеней.

Патогенетические механизмы ГК и пути медикаментозной коррекции

| Патогенетический механизм | Основные пути медикаментозной коррекции |
|--|---|
| <p>Сосудистый: повышение общего периферического сопротивления за счет увеличения тонуса артериол — вазомоторного (обусловленного нейрогуморальными влияниями) и базального (при задержке натрия);</p> <p>Кардиальный: увеличение сердечного выброса за счет повышения частоты сердечных сокращений, объема циркулирующей крови, сократимости миокарда.</p> | <p>Применение вазодилататоров;</p> <p>Применение бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция (верапамил).</p> |

Симптоматика ГК

Симптомы

Субъективные

Головная боль, несистемное головокружение, тошнота и рвота, ухудшение зрения, кардиалгия, сердцебиение и перебои в работе сердца, одышка.

Объективные

Возбуждение или заторможенность, озноб, мышечная дрожь, повышенная влажность и гиперемия кожи, субфебрилитет, преходящие симптомы очаговых нарушений в ЦНС; тахи- или брадикардия, экстрасистолия; клинические и ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка; акцент и расщепление II тона над аортой; признаки систолической перегрузки левого желудочка на ЭКГ

Характеристика гипер- и гипокинетического ГК

| Показатель | Гиперкинетический | Гипокинетический |
|---|--|--|
| Ø Стадия артериальной гипертензии, на которой чаще возникает ГК | Û Ранняя | Û Поздняя (развивается на фоне исходно повышенного АД) |
| Ø Развитие ГК | Û Острое | Û Постепенное |
| Ø Продолжительность ГК | Û Кратковременная (не более 3-4 ч) | Û Длительная (от нескольких часов до 4-5 дней) |
| Ø АД | Û Преимущественное повышение систолического АД | Û Преобладает подъем диастолического АД |
| Ø ЧСС | Û Тахикардия | Û Тахикардии нет |
| Ø Механизм ГК | Û Кардиальный | Û Сосудистый |

Возможные осложнения ГК

| Осложнение | Клинические проявления |
|---|--|
| Û Гипертоническая энцефалопатия; | <i>Головная боль, спутанность сознания, тошнота и рвота, судороги, кома;</i> |
| Û Острое нарушение мозгового кровообращения; | <i>Очаговые неврологические расстройства;</i> |
| Û Острая сердечная недостаточность; | <i>Удушье, появление влажных хрипов над легкими;</i> |
| Û Стенокардия; инфаркт миокарда. | <i>Характерный болевой синдром; ЭКГ-признаки.</i> |

Гипертонический криз

Первоначальной целью является снижение АД (в период от нескольких минут до двух часов) не более чем на 25%, а затем в течение последующих 2-6 часов до 160/100 мм рт. ст.

Необходимо избегать избыточного снижения АД, которое может спровоцировать ишемию почек, головного мозга или миокарда.

В последующем АД следует контролировать с 15-30 минутными интервалами.

Алгоритм действия при неосложненном ГК

Пероральная терапия – снижение АД в течении 2-6 часов

Кордафлекс
(Нифедипин) 5-20 мг.

Показан при гипокинетическом ГК,
не назначают при перенесенном
инфаркте миокарда и выраженном
церебральном атеросклерозе

Каптоприл 25-50 мг.

Показан при сопутствующей сер-
дечной недостаточности, перене-
сенном инфаркте миокарда, у
пожилых

Метопролол 25-50 мг. или
пропранолол 10-40 мг.

Показан при тахикардии, вегета-
тивных проявлениях, у молодых

Клонидин 0,075 – 0,15мг.

Показан только при
синдроме его отмены

Алгоритм действия при осложненном ГК

Парентеральная терапия – снижение АД в течении 30-60 минут

Гипертензивная
энцефалопатия

- ØЭналаприлат 0,625 -1,25 мг. в/в струйно;
- ØДибазол 30 мг. в/в;
- ØПри судорожном синдроме диазепам 10 мг. в/в струйно;
- ØМагния сульфат 1000-2500 мг. в/в струйно.

Инсульт или
транзиторная
ишемическая атака

- ØЭналаприлат 0,625 -1,25 мг. в/в струйно;
- ØДибазол 30 мг. в/в;

Острый
коронарный
синдром

- ØНитроглицерин в/в струйно;
- ØМорфин 10 мг. в/в струйно дробно;
- ØЭналаприлат 0,625 -1,25 мг. в/в струйно.

Алгоритм действия при осложненном ГК

Парентеральная терапия – снижение АД в течении 30-60 минут

Отек легких

- Ø Нитраты в/в капельно;
- Ø Морфин в/в струйно дробно;
- Ø Лазикс 20-100 мг. в/в.

Расслаивающая
аневризма аорты

- Ø Нитроглицерин в/в струйно;
- Ø Морфин 10 мг. в/в струйно дробно;
- Ø Пропранолол 1-3 мг. или верапамил 5мг.

гипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

| Препарат | Дозы и путь введения | Начало и длительность действия | Побочные эффекты | Специальные указания |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Секундарные препараты | | | | |
| Фендилин | 0,15-0,3 мг. внутрь, п/я | 30-60 мин. 15-20 мин/8-12 часов | • Сухость во рту седативный эффект | • С осторожностью пациентов с АВ бло 2-3 степени, брадикардией |
| Дипин | 5-20 мг. внутрь, п/я | 5-10 мин. 15-20 мин/4-6 часов | • Головная боль, тахикардия, приливы, головокружение, стенокардия | • Опасность непрогнозируемого снижение АД с усугублением ишем миокарда и/или моз |
| Лизинаприл | 6,25-50 мг. внутрь | 15-60 мин/4-6 часов | • Тяжелая гипотензия при гиперрениновом состоянии | • Опасность неуправляемой гипотензии, чрезмер снижения АД при гиповолемии |

гипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

| Препарат | Дозы и путь введения | Начало и длительность действия | Побочные эффекты | Специальные указания |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|--|
| <i>Периферические препараты</i> | | | | |
| Тетрасид | 0,25-10 мкг/(кг*мин), в/в инфузия | Немедленное / 2-5 мин | Тошнота, рвота, потливость, мышечные подергивания, тиоцианатная и цианидная интоксикации | Большинство неотложных состояний с повышением АД, связь с ВЧД, азотемией |
| Лидокаин | 5-100 мкг/мин, в/в инфузия | 2-5 мин/3-5 мин | Головная боль, тошнота, метгемоглобинемия, толерантность при длительном применении | Коронарогенная ишемия |
| Лазитан | 1,25-5 мг. каждые 6 ч. в/в | 15-30 мин / 6 часов | Вариабельность ответа, существенное снижение АД при гиперренинемии | Острая ЛЖ недостаточность, избегать при ИМ |

Гипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

| Препарат | Дозы и путь введения | Начало и длительность действия | Побочные эффекты | Специальные указания |
|------------------------------|--|--------------------------------|---|--|
| Секундарные препараты | | | | |
| Фенотермин | 5-15 мг в/в | 1-2 мин/3-10 мин | Тахикардия, приливы, головная боль | Избыток катехоламинов |
| Эсмолол | 20-40 мг. в/в или в/м | 5 мин/2-3 часа | При частых введениях снижение слуха, потеря Na, K | |
| Эналаприлат (ин) | 0,2-0,5-0,75 мл 5% р-ра в 20 мл. растворителя в/в медленно или 0,3-1,0 мл 5% р-ра в/м1 | 5-15 мин/3-4 часа | Ортостатический коллапс, парез кишечника атония мочевого пузыря | Осторожно в пожилом возрасте, при острых ИМ, в предродовом периоде, почечной недостаточности |
| Лазартадин | 0,1-0,2 в/в медленно или 0,1 мг. в/м | 3-6 мин/2-8 часов | Коллапс, брадикардия, сухость во рту, сонливость | Осторожно при сердечной недостаточности депрессии |

The image features two hands held palm up, centered against a black background. The hands are lit from the side, creating a strong contrast and highlighting the texture of the skin and the lines on the palms. The fingers are slightly spread, and the wrists are visible at the bottom. The overall composition is symmetrical and minimalist.

**Учение -
это изучение
правил,**

**ОПЫТ
- ИЗУЧЕНИЕ
ИСКЛЮЧЕНИЙ**

**Нехаев
Сергей**