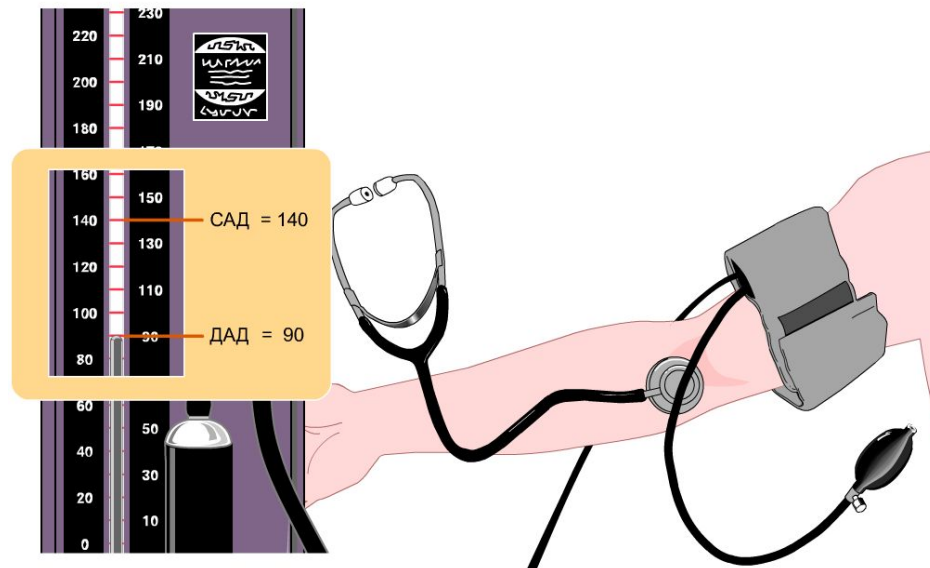
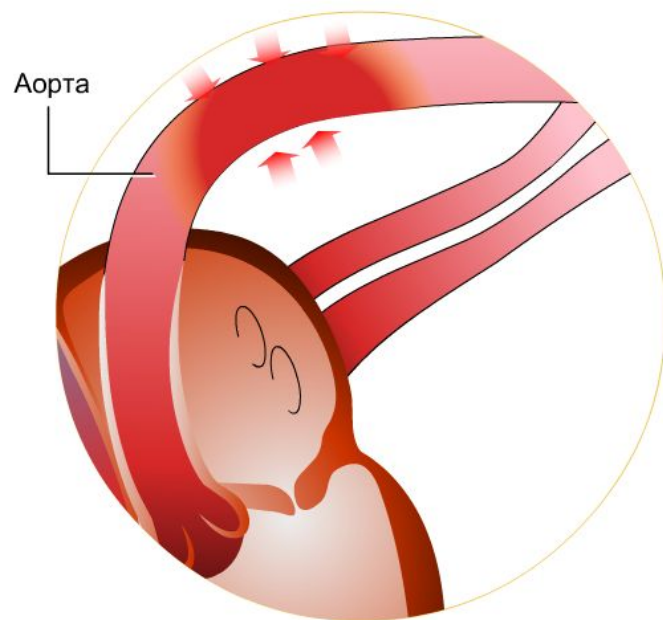
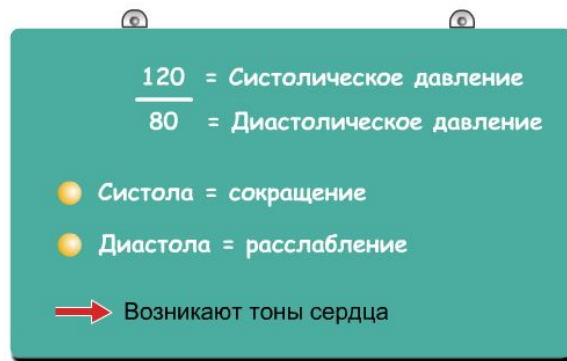


# Антигипертензивные лекарственные средства



# Артериальное давление (АД) –

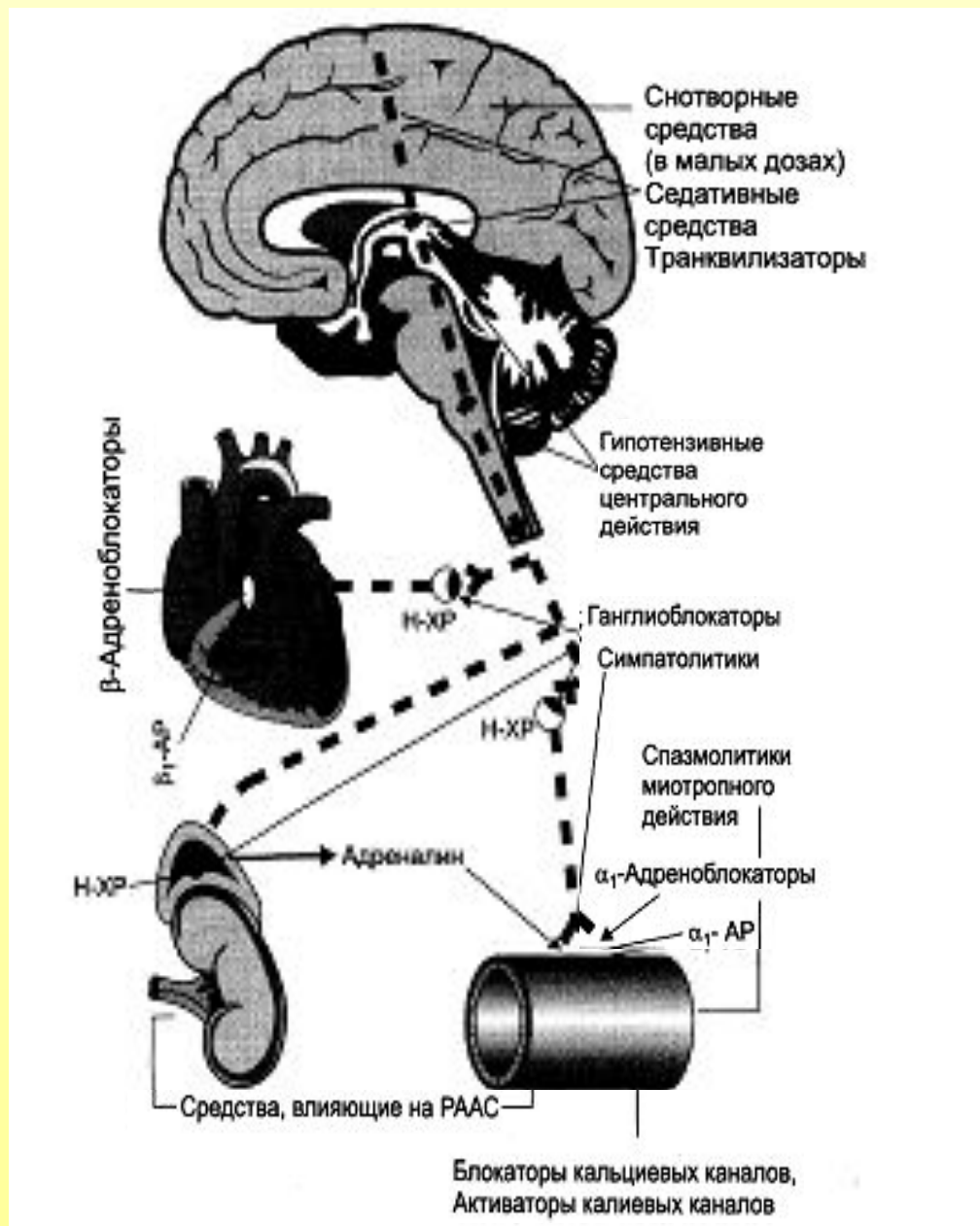
это сила, с которой кровь давит на стенку артерии.



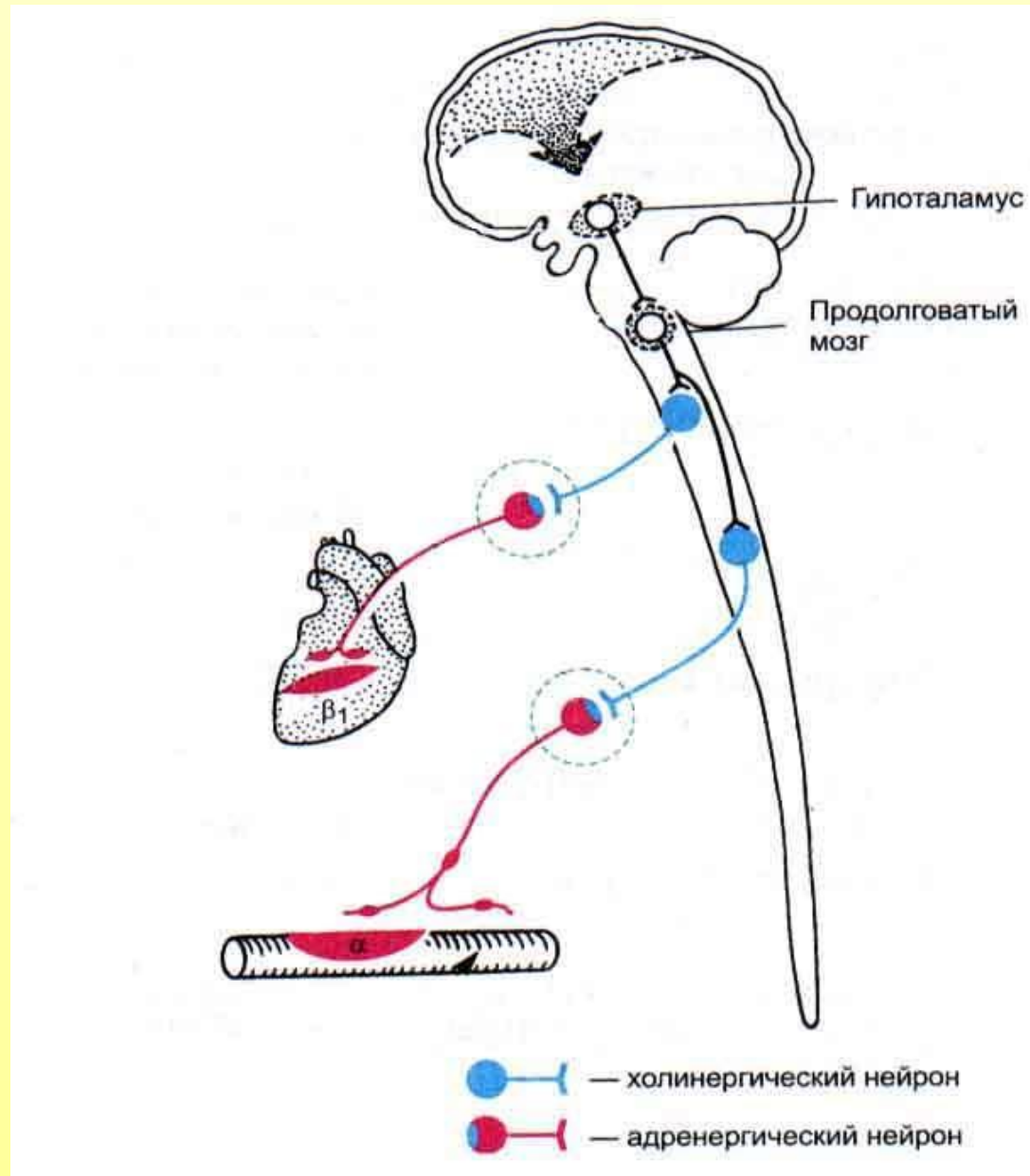
## На АД влияют:

1. Сосудистый тонус.
2. Насосная функция сердца.
3. Реологические свойства крови (ОЦК+вязкость).

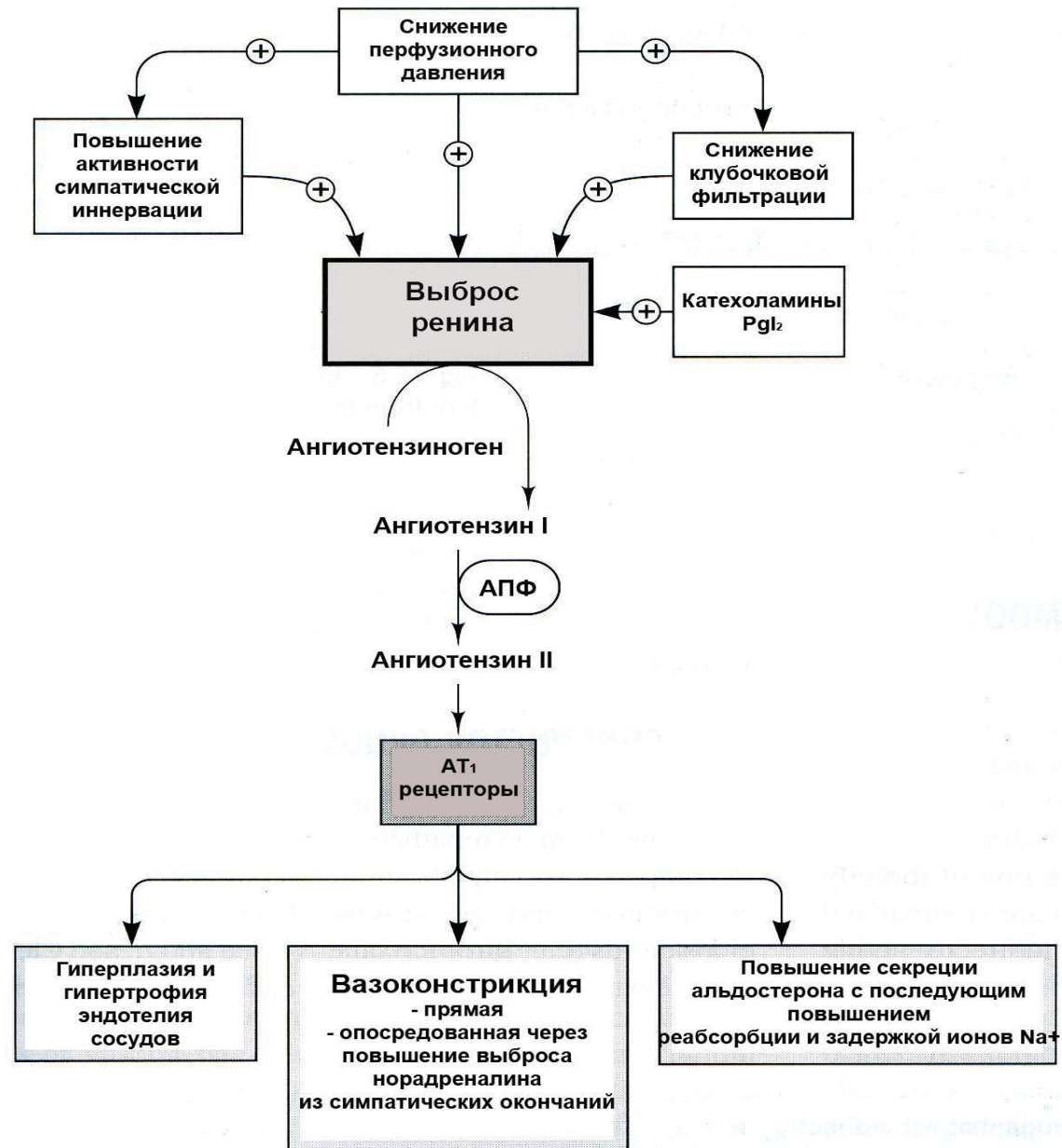
# Локализация действия антигипертензивных средств:



# Нейрогенные механизмы регуляции АД



# Гуморальные механизмы регуляции АД



# КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

## 1. Средства, снижающие тонус симпатической иннервации

### *1.1. Средства, угнетающие сосудодвигательный центр*

#### 1.1.1. Агонисты $\alpha_2$ - адренорецепторов

- Клонидин (Клофелин)
- Гуанфацин (Эстулик)
- Метилдофа (Допегит)

#### 1.1.2. Агонисты $I_1$ - имидазолиновых рецепторов

- Моксонидин (Физиотенз)
- Рилменидин (Альбарел)

#### 1.2. Ганглиоблокаторы

- Азаметония бромид (Пентамин)

### *1.3. Симпатолитики\**

- Раувольфии алкалоиды (Раунатин)
- Резерпин+ Гидрохлортиазид+ Калия хлорид (Адельфан Эзидрекс)

### *1.4. Средства, блокирующие адренорецепторы*

#### 1.4.1. $\beta$ -Адреноблокаторы

- Метопролол (Эгилок)
- Бисопролол (Конкор)
- Небиволол (Небилет)

#### 1.4.2. $\alpha$ -Адреноблокаторы

- Празозин (Минипресс)
- Доксазозин (Тонокардин)
- Урадипил (Эбрантил)

#### 1.2.3. Смешанные ( $\alpha, \beta$ ) адреноблокаторы

- Карведилол (Акридилол)

## **2. Блокаторы кальциевых каналов**

### *2.1. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов*

- Дилтиазем (Диазепам)
- Верапамил (Изоптин)

### *2.2. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов*

- Нифедипин (Коринфар)
- Амлодипин (Норваск)
- Фелодипин (Плендил)



### **3. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему**

#### *3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)*

- Каптоприл (Капотен)
- Эналаприл (Энап)
- Лизиноприл (Диротон)
- Периндоприл (Престариум)

#### *3.2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов*

- Лозартан (Лозап)
- Валсартан (Диован)
- Кандесартан (Атаканд)

#### *3.3. Ингибиторы ренина*

- Алискирен (Расилез)

#### **4. Миотропные спазмолитики**

- Бендазол (Дибазол)
- Папаверин (Папаверина гидрохлорид)

#### **5. Диуретики**

- Индапамид (Арифон)
- Гидрохлортиазид (Гипотиазид)
- Фуросемид (Лазикс)
- Хлорталидон (Оксодолин)

#### **6. Другие средства**

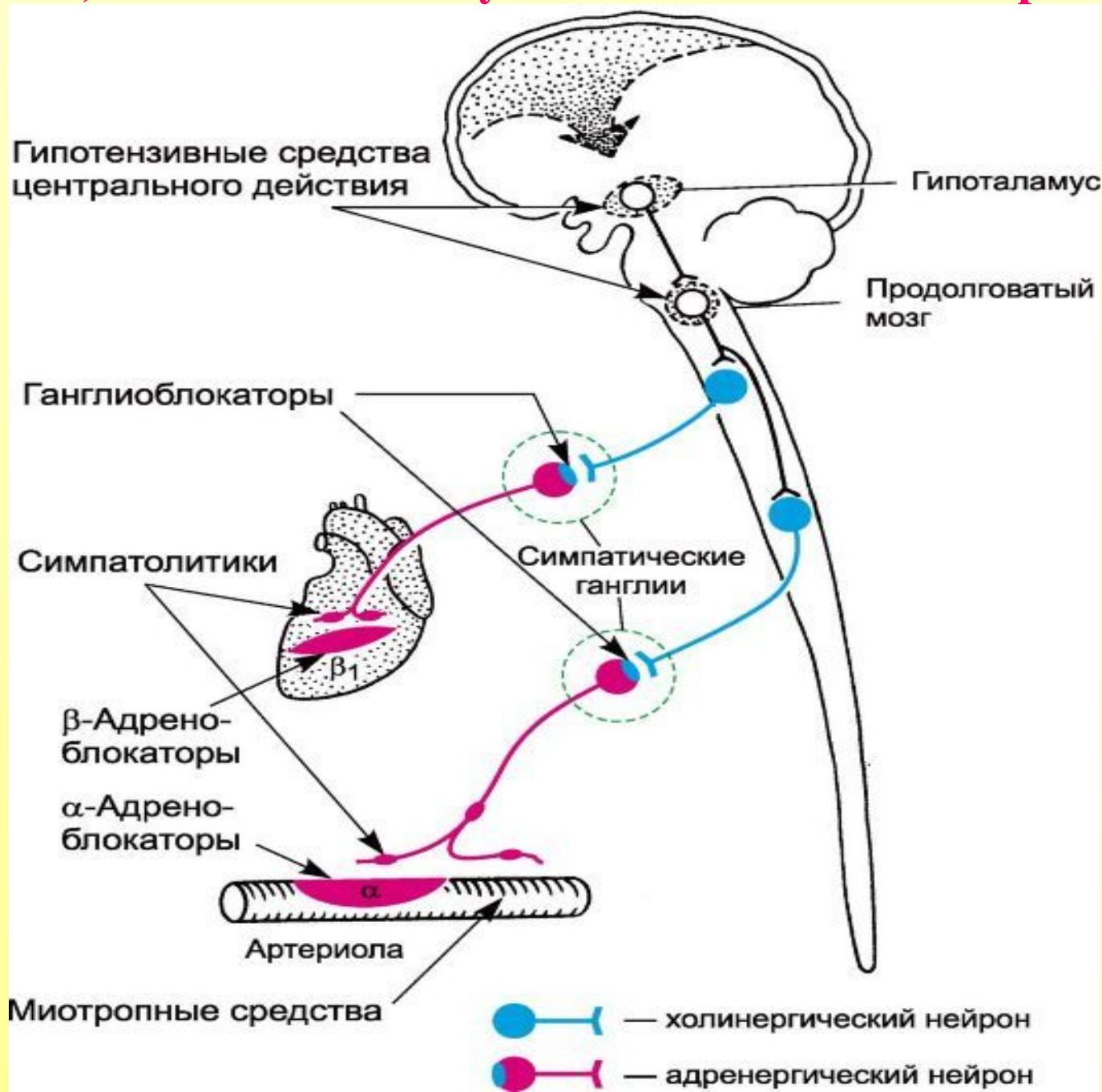
- Магния сульфат

## 7. Комбинированные средства

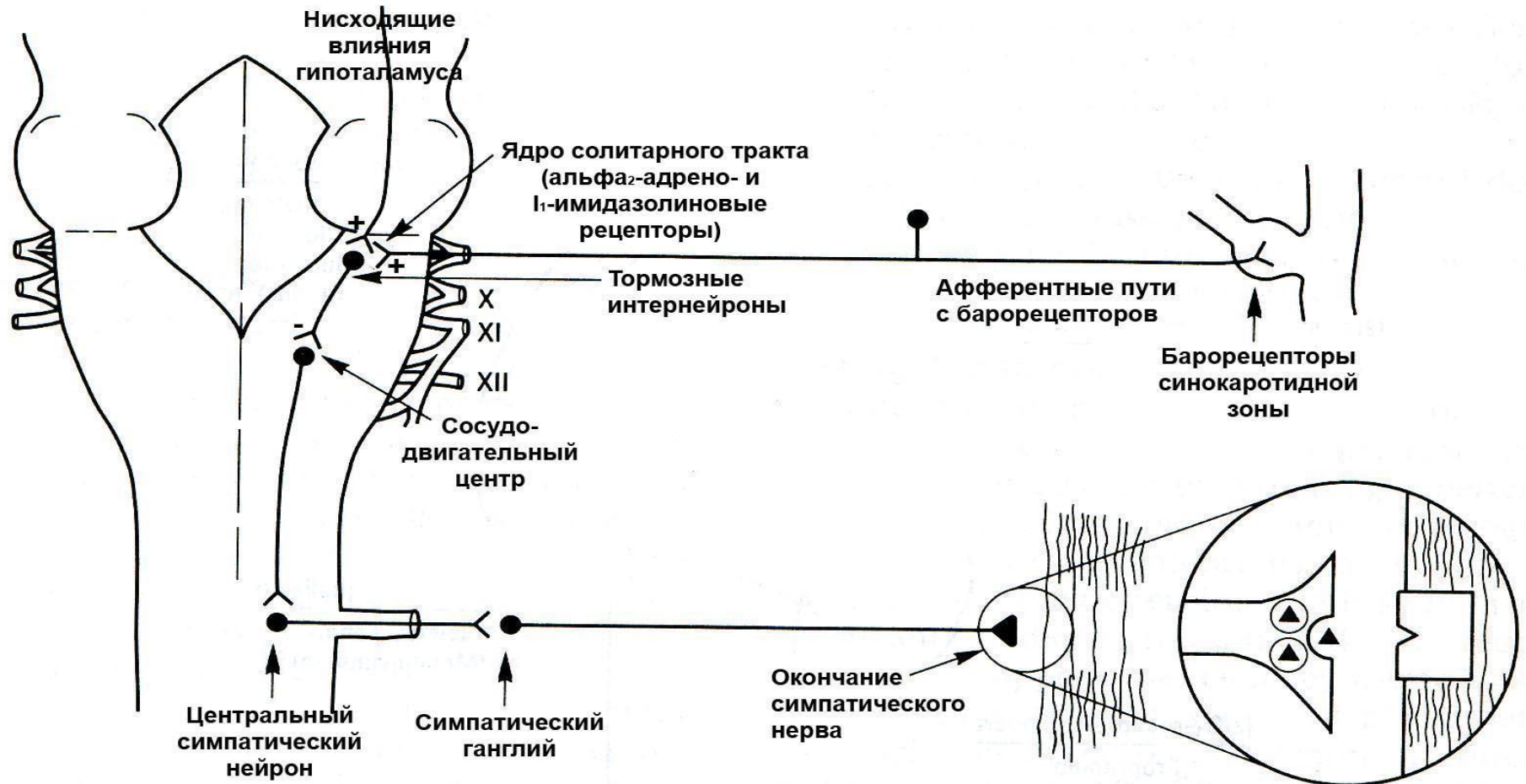
- Эналаприл+ Гидрохлортиазид (Ко-Ренитек)
- Лозартан+ Гидрохлортиазид (Козаар)
- Бисопролол+ Гидрохлортиазид (Бипрол плюс)
- Амлодипин+ Атенолол (Теночек)
- Амлодипин+ Лизиноприл (Экватор)
- Амлодипин+ Валсартан+ Гидрохлортиазид (Ко-Эксфордж)

\* - не рекомендованы для лечения артериальной гипертензии.

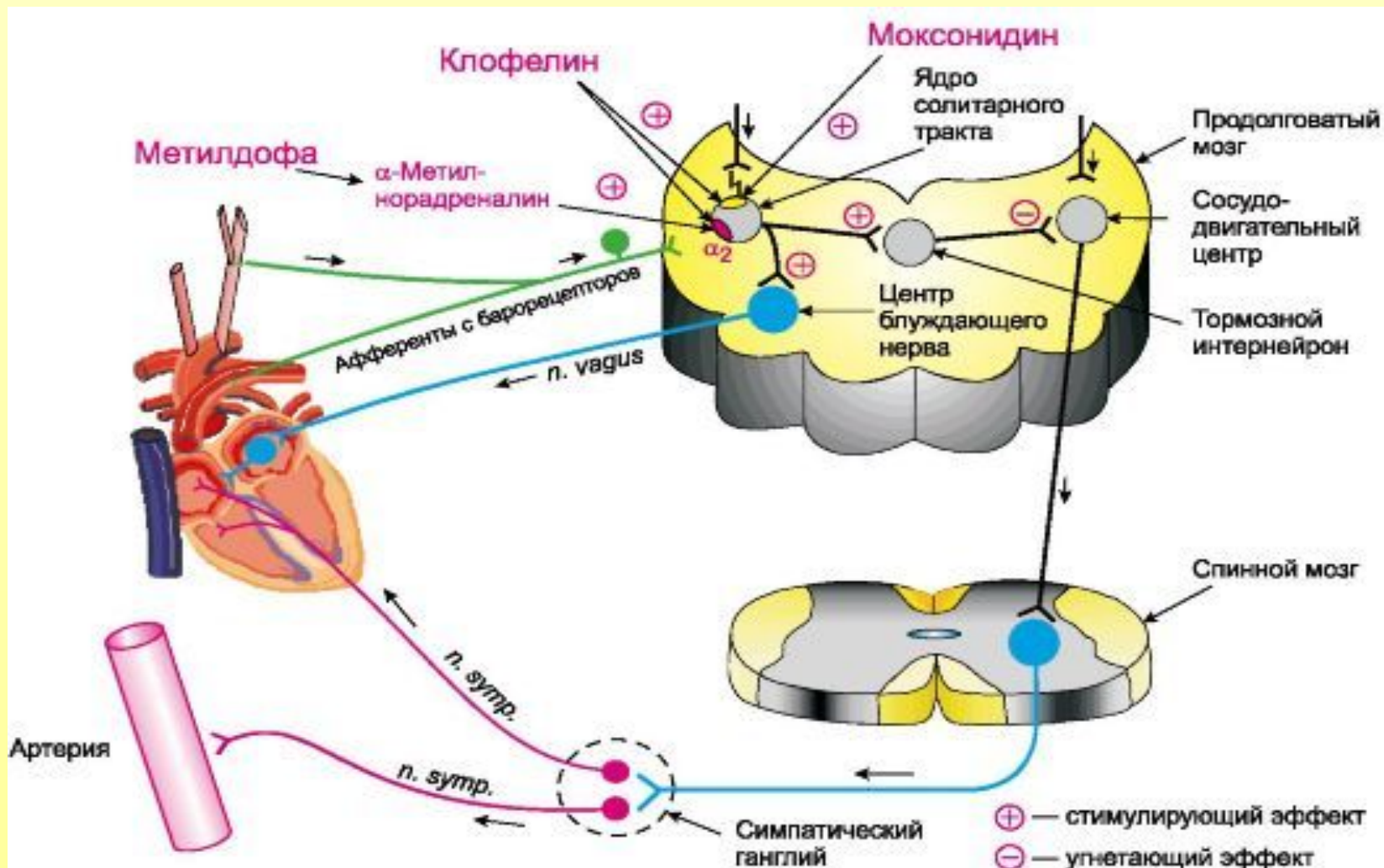
# Средства, снижающие тонус симпатической иннервации

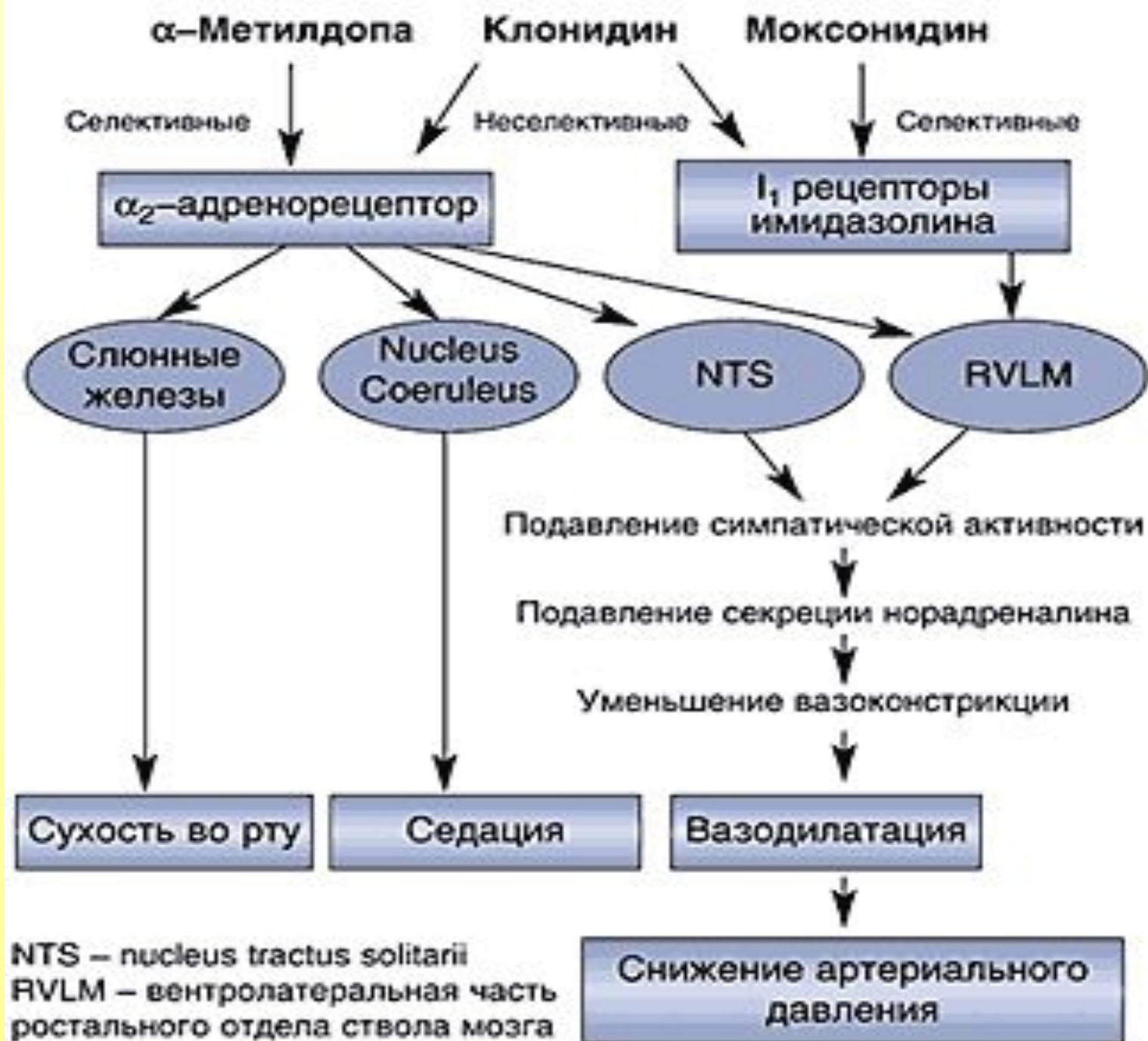


# Антигипертензивные средства центрального действия



# Антигипертензивные средства центрального нейротропного действия





## **Фармакологические эффекты:**

- Снижение АД
- Брадикардия
- Увеличение ударного объёма крови
- Снижение аппетита

## **Показания к применению:**

- Артериальная гипертензия,
- Сахарный диабет II типа,
- ХСН.

## **Побочные реакции:**

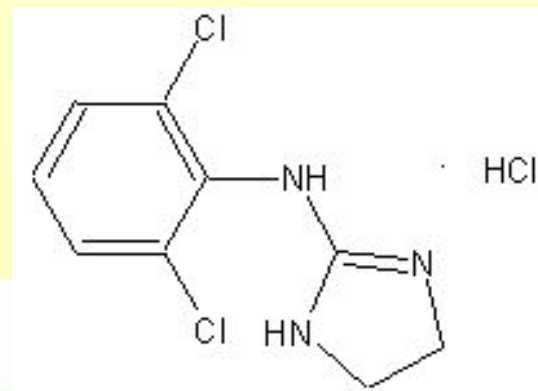
сухость во рту, головная боль, головокружение, астения, периферические отеки, аллергические реакции, тошнота, запор, сонливость.



# Фармакологические эффекты клонидина гидрохлорида:

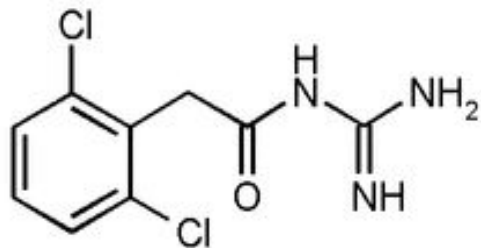
- сужение сосудов при в/в введение (кратковременно)
- расширение сосудов, снижение АД
- седативный, снотворный
- снижение температуры тела
- повышение аппетита
- снижение ЧСС, проводимости

Используется для купирования гипертонических кризов, при открытоугольной глаукоме, как анальгетик (при инфаркте миокарда), при абстинентном синдроме.



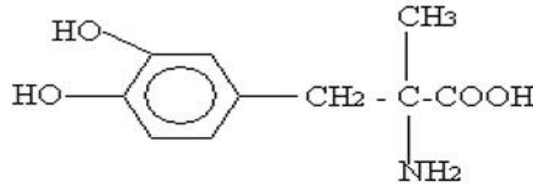
- Побочные эффекты:** Ортостатический коллапс, м.б. наоборот первоначальное повышение АД, усиление секреции желез желудка, увеличение массы тела, задержка жидкости в организме, потенциирование эффектов снотворных, алкоголя, наркотических анальгетиков, синдром отмены.

# Гуанфацин (Эстулик)



- По химической структуре и механизму действия гуанфацин близок к клофелину. Подобно клофелину, он является стимулятором (агонистом) центральных α<sub>2</sub>-адренорецепторов, уменьшает поток симпатических импульсов из ЦНС. Применяют для лечения гипертонической болезни. Латентный период длительный и действует 24 часа – при хронических формах. Препарат резерва.

# Метилдопа (Допегит)



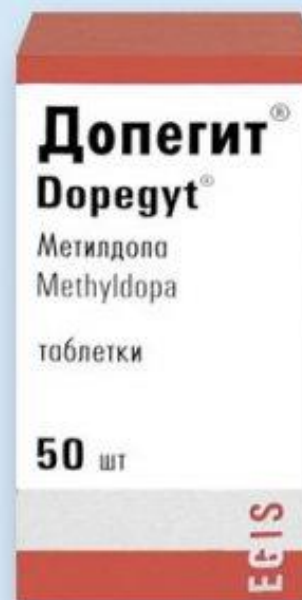
- Влияет на

центральные механизмы регуляции АД.

Метилдопа превращается в **альфа-метилнорадреналин**, который стимулирует альфа<sub>2</sub>-адренорецепторы пресинаптической мембраны нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и тормозит симпатическую импульсацию к сосудам.

# Фармакологические эффекты:

- Расширение сосудов
- Снижение сердечного выброса (в начале)
- Успокаивающий эффект



- Показания к применению:
- Артериальная гипертония.



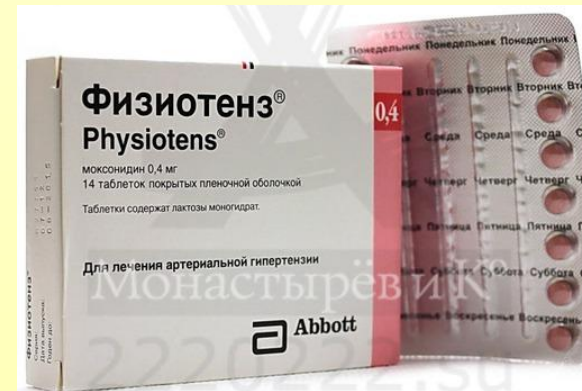
Препарат выбора для лечения гипертонии у беременных женщин.

### **Побочные эффекты:**

- › ортостатическая гипотензия, брадикардия, периферические отеки, покраснение верхней половины туловища; редко - миокардит, перикардит.
- › *Со стороны ЦНС:* сонливость, вялость, заторможенность, синдром паркинсонизма, пошатывание при ходьбе, головная боль, головокружение.

# Агонисты $I_1$ -имидазолиновых рецепторов

Моксонидин (Физиотенз), Рилменидин (Альбарел) избирательно стимулируют  $I_1$ -имидазолиновые рецепторы и в меньшей степени  $\alpha_2$ -адренорецепторы в продолговатом мозге, в связи с чем тормозят активность сосудодвигательного центра.



Уменьшают гипертрофию левого желудочка, улучшают капиллярное кровоснабжение миокарда, снижают общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшают содержание ренина и ангиотензина II.

**Побочное действие:** повышенная утомляемость, сухость во рту, головные боли, головокружения, нарушение сна, замедление скорости психических и физических реакций.

# МОКСОНИДИН





# Механизм действия рилменидина- селективного агониста имидазолиновых рецепторов ствола мозга и почек



# Ганглиоблокаторы.

- **Ганглиоблокаторы** блокируют на уровне ганглиев стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды.
- Это ведет к уменьшению работы сердца и расширению кровеносных сосудов — артериальное давление снижается. Расширяют и венозные и артериальные сосуды.
- Ганглиоблокаторы — активные гипотензивные средства, однако они вызывают выраженные побочные явления: ортостатический коллапс, атонию кишечника и мочевого пузыря, нарушения аккомодации, сухость во рту и др.

# Симпатолитики

- Тормозят передачу возбуждения с окончаний постганглионарных адренергических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора в синаптической щели, в результате устраняется влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды: уменьшается сила и ЧСС, сосуды расширяются, АД снижается.
- В результате начинает преобладать парасимпатическая иннервация: усиление моторики ЖКТ, секреции экзокринных желез, которые устраняются атропином.
- Вызывают компенсаторное увеличение количества адренорецепторов на постсинаптической мембране эффекторных клеток, поэтому на фоне приема симпатолитиков адреномиметики оказывают более выраженное и продолжительное действие.
- В настоящее время практически не применяются вследствие недостаточной эффективности и выраженной токсичности.

# Симпатолитики

**Резерпин** нарушает процесс депонирования норадреналина и дофамина в везикулах варикозных утолщений синапса, в цитоплазме пресинаптической мембраны медиаторы разрушаются МАО. Применяется для лечения артериальной гипертензии, входит в состав комбинированного препарата «Адельфан». В связи со снижением уровня дофамина в ЦНС оказывает слабый антипсихотический эффект.



# β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Блок β-адрено-рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек

Уменьшение секреции ренина

Блок пресинаптических β-адрено-рецепторов сосудов

Снижение тонуса периферических сосудов

Угнетение центральных звеньев симпатической нервной системы

**ГИПОТЕНЗИВНЫЙ<sup>1</sup> ЭФФЕКТ**

Блок β-адренорецепторов сердца

Уменьшение силы и частоты сердечных сокращений

Уменьшение ударного и минутного выброса

Уменьшение потребности сердца в кислороде

**АНТИАНГИНАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ**

Понижение автоматизма, проводимости<sup>2</sup> и возбудимости миокарда

**ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

<sup>1</sup> Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов недостаточно ясен.

<sup>2</sup> В терапевтических дозах не все β-адреноблокаторы снижают проводимость.

# **Фармакокинетика**

*β-адреноблокаторы различаются по способности растворяться в липидах*

## *Липофильные*

- Метопролол (беталок),
  - пропранолол (анаприлин),
  - окспренолол (тразикор)
- проникают в ЦНС и могут вызывать сонливость, заторможенность,*
- метаболизируются печенью, не назначать больным с нарушением ее функции.*

## *Гидрофильные*

- Атенолол (тенормин),
  - ацебуталол (сектраль),
- не проникают через ГЭБ и не влияют на ЦНС;*
- выделяются почками в неизменном виде, не назначать при почечной недостаточности*

## Типы $\beta$ -адренорецепторов, их основная локализация и эффекты стимуляции:

Тип рецепторов	Преимущественная локализация	Эффекты стимуляции
$\beta_1$	кардиомиоциты	усиление сократимости миокарда (+ инотропное действие)
	клетки проводящей системы сердца	улучшение а/в проводимости, повышение ЧСС, (+ дромо- и хронотропное действие)  повышение автоматизма миокарда (+ батмотропное действие)
	почки	выделение ренина

## Типы $\beta$ -адренорецепторов, их основная локализация и эффекты стимуляции:

Тип рецепторов	Преимущественная локализация	Эффекты стимуляции
$\beta_2$	бронхи сосуды матка поджелудочная железа печень	расслабление расслабление расслабление повышение секреции инсулина гликогенолиз
$\beta_3$	жировая ткань	липолиз



# Фармакологические свойства:

- Кардиоселективность- кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы взаимодействуют преимущественно с  $\beta_1$ -адренорецепторами, некардиоселективные- связываются со всеми типами  $\beta$ -адренорецепторов.
- Наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСА)- играет довольно важное значение. Так, препарат, обладающий свойствами полного антагониста рецепторов, полностью блокирует последний (т.е. не дает взаимодействовать с ним природным стимулирующим веществам, в данном случае- катехоламинам). В ответ на это организм, пытаясь компенсировать недостающие физиологические эффекты, начинает образование новых рецепторов. Прекращение приема  $\beta$ -блокаторов (являющихся полными антагонистами) зачастую сопровождается развитием синдрома отмены (тахикардия, повышение АД и пр.) Это происходит потому что циркулирующие в крови в норме эндогенные катехоламины взаимодействуют с большим количеством  $\beta$ -адренорецепторов (образовавшихся компенсаторно) *и эффекты их, соответственно, будут более выражены.*

# Фармакологические свойства:

Вазодилатирующие свойства препаратов III-го поколения реализуются несколькими механизмами:

- за счет блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов: лабеталол и карведилол
- за счет агонизма к  $\beta_2$ -адренорецепторам резистивных сосудов: целипролол
- за счет стимуляции высвобождения NO (эндотелиального релаксирующего фактора): небиволол.

# β-БЛОКАТОРЫ

## Классификация и фармакологические свойства:

Препарат	Блокада Рецепторов	ВСА	Мембраностабилизи- рующая активность
Атенолол*	$\beta_1$	-	-
Ацебутолол	$\beta_1$	+	+
Бисопролол	$\beta_1$	-	-
Карведилол	$\beta_1\beta_2$	-	+
Метопролол	$\beta_1$	-	-
Надолол*	$\beta_1\beta_2$	-	-
Оксспренолол	$\beta_1\beta_2$	+	+
Пиндолол	$\beta_1\beta_2$	+	+
Пропранолол	$\beta_1\beta_2$	-	+
Соталол*	$\beta_1\beta_2$	-	-
Тимолол	$\beta_1\beta_2$	-	-

**Примечание:** \*- препараты, обладающие гидрофильностью

# Побочное действие:

- Брадикардия вплоть до а/в блока (остановка сердца)- вследствие блокады  $\beta$ -адренорецепторов проводящей системы сердца
- Спазм периферических сосудов- вследствие чего наблюдаются похолодание конечностей, а у лиц с сосудистой патологией, обостряются перемежающаяся хромота и синдром Рейно
- Бронхоспазм- преимущественно у лиц с бронхообструктивными заболеваниями (БА, ХОБЛ). Связан с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов
- Метаболические нарушения: увеличение в крови атерогенных фракций липидов, гипергликемия
- Побочные эффекты со стороны ЦНС (слабость, депрессия, сонливость, головокружение и пр.)- связаны с проникновением препаратов через ГЭБ. Этот эффект характерен преимущественно для липофильных  $\beta$ -блокаторов.

- Эректильная дисфункция. Эффект характерен преимущественно для некардиоселективных препаратов, поскольку они, блокируя  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов, приводят к спазму последних. При этом нарушается приток крови к пещеристым телам полового члена и ослабляется эрекция.
- Диспепсические явления (тошнота, рвота)- связаны с преобладанием вагусных реакций после блокады  $\beta$ -адренорецепторов
- Синдром отмены

# НЕБИВОЛОЛ:

- Высокоселективный бета-1 адреноблокатор с сосудорасширяющим эффектом, которое реализуется за счет модулирующего действия в отношении эндотелия сосудов (высвобождение оксида азота с последующей физиологической вазодилатацией).
- Понижение АД обусловлено понижением сердечного выброса, ОЦК, ОПСС, торможением образования ренина, частичной потерей чувствительности барорецепторов.
- Не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен.

К  $\alpha_1$ -адреноблокаторам относятся празозин (минипресс, польпрессин), теразозин (корнам), доксазозин (тонокардин). Расширяют артериальные и венозные сосуды; снижают артериальное давление.

$\alpha_1$   $\alpha_2$  -Адреноблокатор фентоламин блокирует постсинаптические  $\alpha_1$  -адренорецепторы и внесинаптические  $\alpha_2$  -адренорецепторы. Фентоламин снижает стимулирующее влияние симпатической иннервации и циркулирующих в крови адреналина и норадреналина на кровеносные сосуды.

# $\alpha$ , $\beta$ -Адреноблокаторы

- К веществам этой группы относятся лабеталол и карведилол, которые блокируют  $\beta_1$   $\beta_2$  - адренорецепторы и в меньшей степени  $\alpha_1$ -адренорецепторы.
- В связи с блокадой  $\alpha_1$ -адренорецепторов эти препараты быстро снижают артериальное давление, а в связи с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов не вызывают тахикардии.



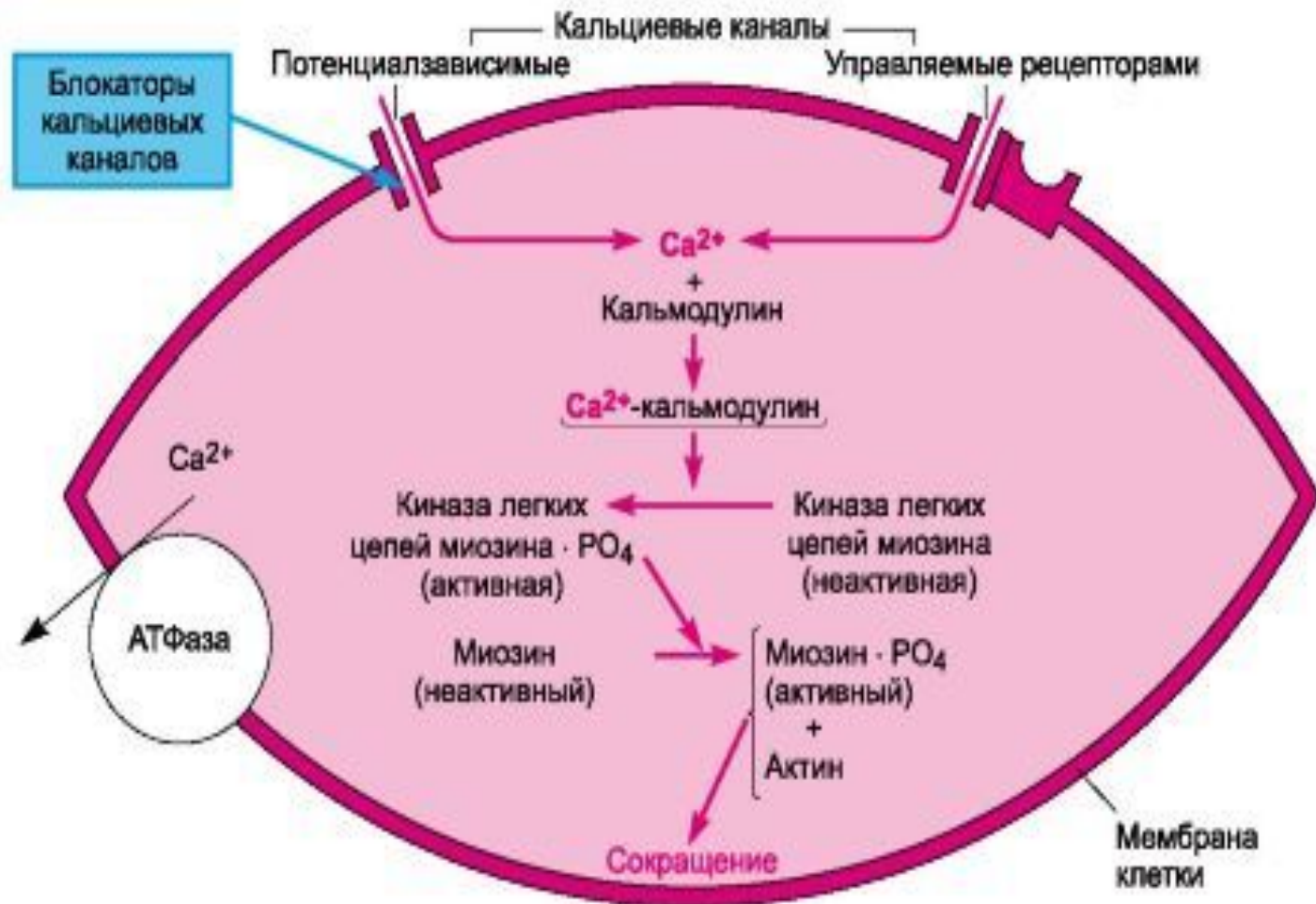


# Блокаторы медленных (L) кальциевых каналов

Основной механизм действия – блокада тока  $\text{Ca}^{2+}$  через L-каналы мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов.

Дополнительные эффекты: регрессия гипертрофии миокарда при АГ; антиангинальное действие и антиагрегационная активность.

БКК в мембранах клеток связываются с L-потенциалзависимыми Ca-каналами, по которым  $Ca^{2+}$  поступают во внутриклеточное пространство в сердечной мышце, проводящей системе сердца, гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также гладких мышц бронхов, ЖКТ, МПС, матки, тромбоцитах.

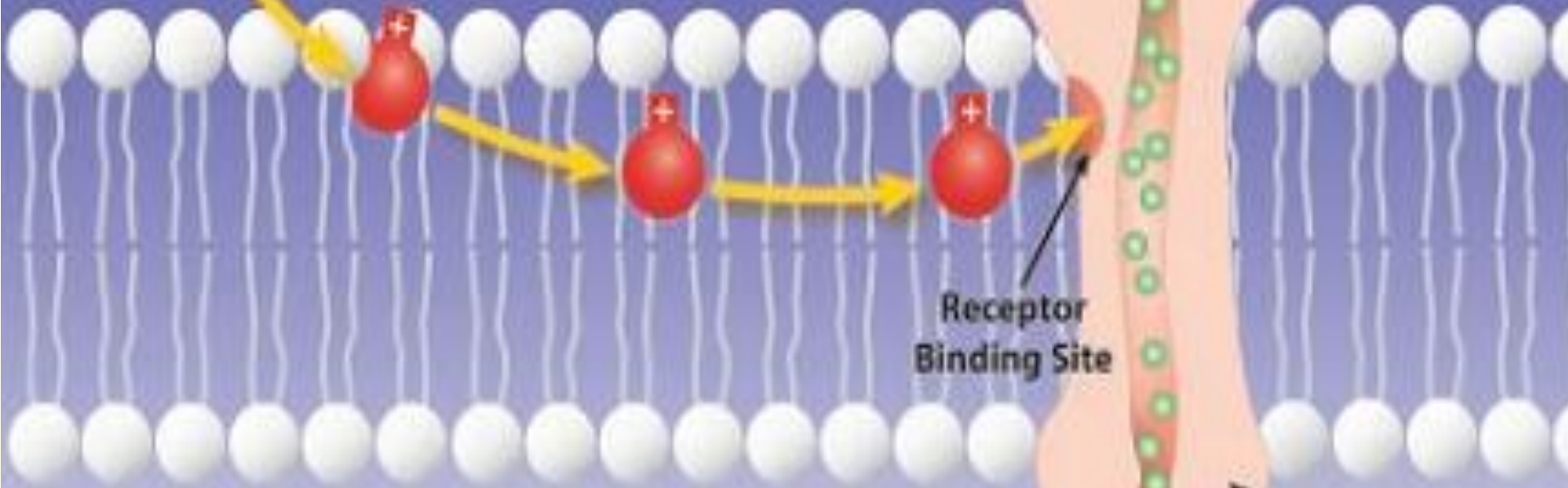


Cell Plasma Membrane

Calcium Ions

Angiotensin

**БКК**



Phospholipid Bilayer

Receptor  
Binding Site

L-type Calcium  
Channel

# Роль ионов кальция

- Ионы кальция играют важную роль в сердечно-сосудистой системе.
- Они обеспечивают пейсмекерную активность синусного узла и проведение электрического импульса
- Участвуют в поддержании потенциала действия мышечных волокон
- Необходимы для сопряжения процессов возбуждения и сокращения в мышечной клетке

# L-тип кальциевых каналов

- Впервые был выделен из ткани миокарда
- Впоследствии был обнаружен в гладкомышечных клетках сосудистой стенки (артериолы и вены) и несосудистой гладкой мускулатуре: в бронхах, ЖКТ , мочеполовом тракте, а также в несократительных тканях (поджелудочная железа, паращитовидные и слезные железы, надпочечники, лейкоциты и тромбоциты)

□ При гипертонической болезни плотность кальциевых каналов L-типа увеличена, повышено поступление кальция в клетки в обмен на ионы натрия, снижено его депонирование в саркоплазматическом ретикулуме, поэтому применение антагонистов кальция при АГ обосновано патогенетически.

# АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

## Классификация

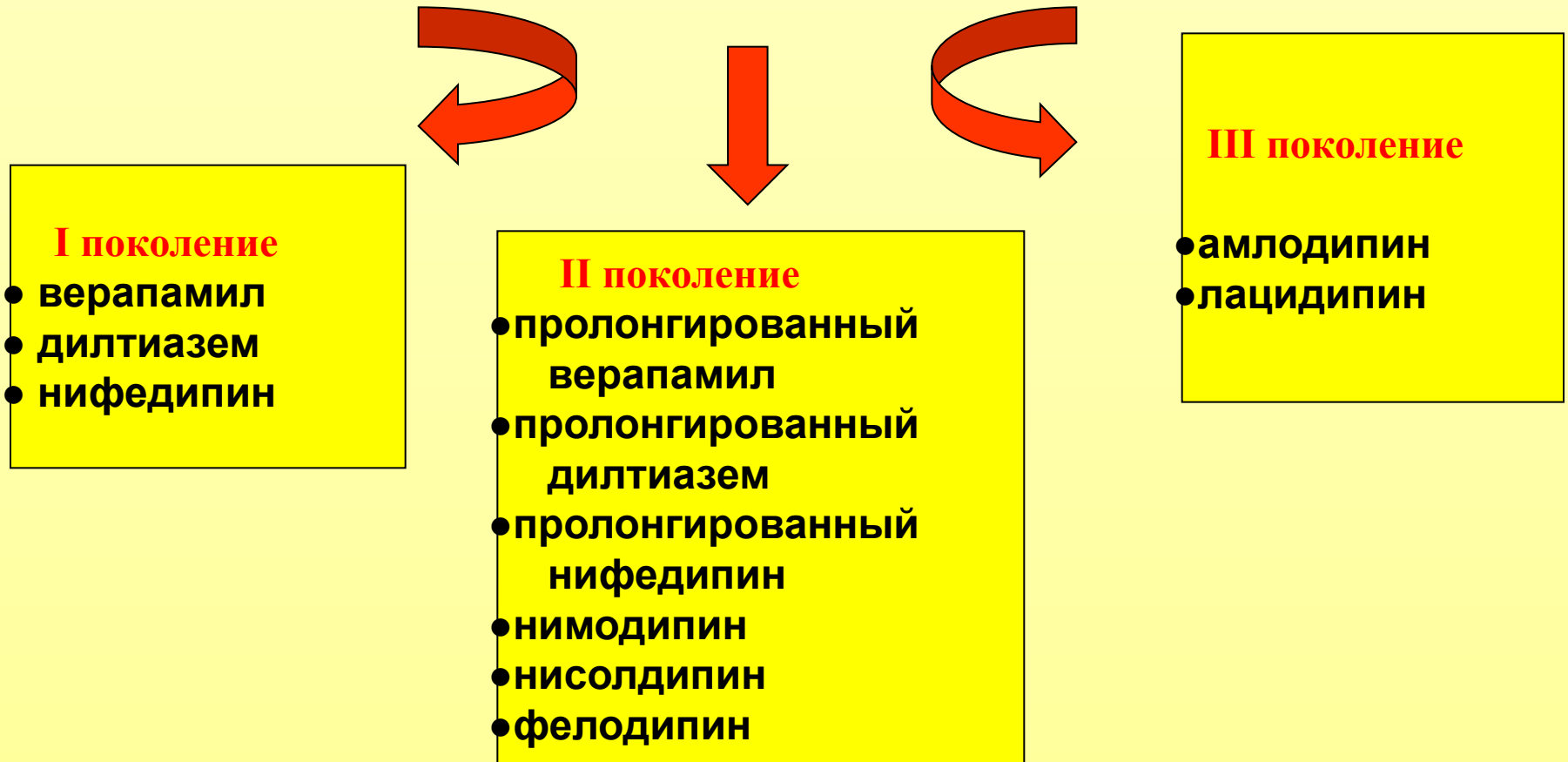
### 1. По химической структуре:



# АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

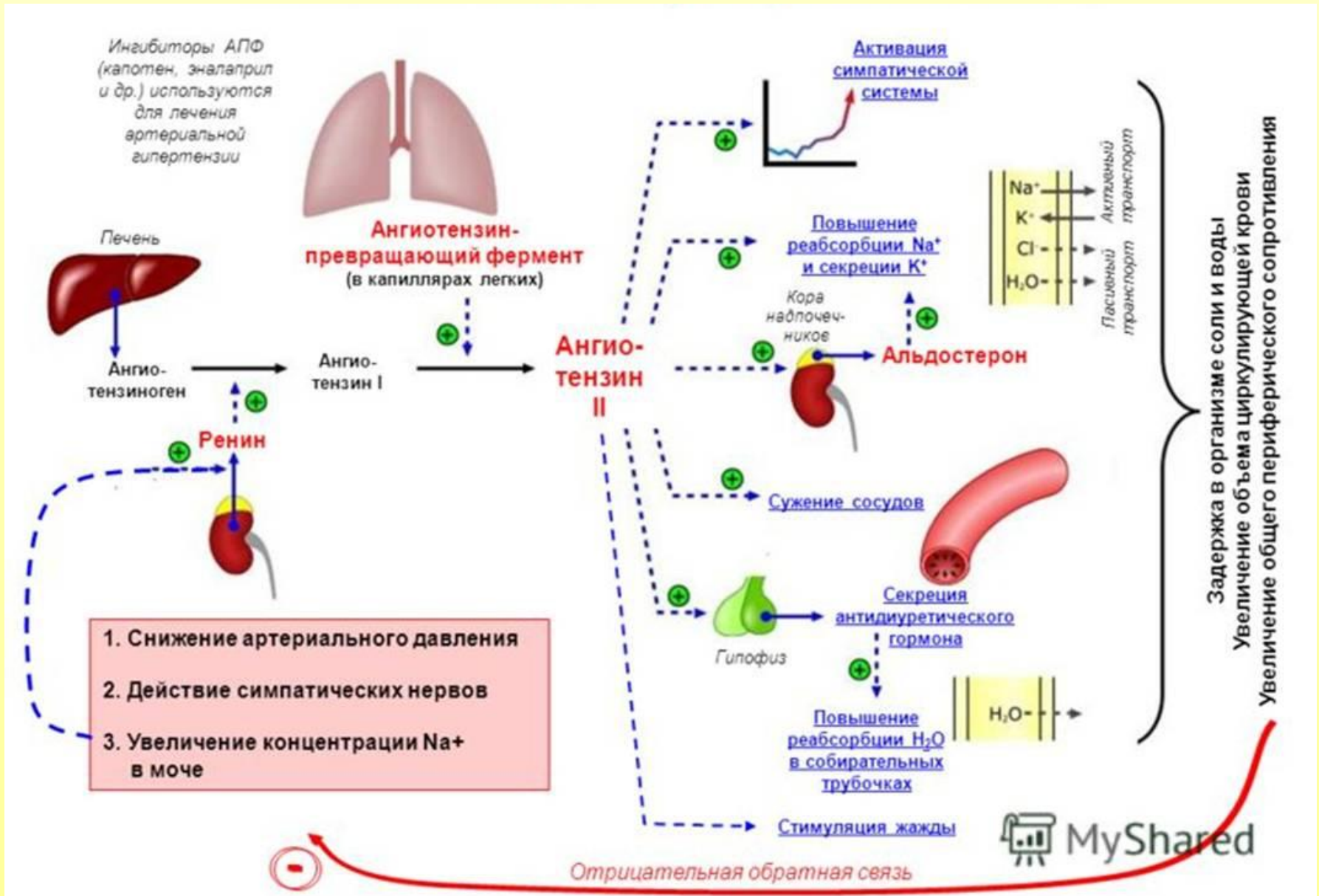
## Классификация

### 2. По поколениям:





# Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



# Общее свойство всех ингибиторов АПФ - влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы регуляции артериального давления



# Первичные фармакологические реакции

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

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

## 2. Дозозависимый характер угнетения АПФ.

Периндоприл в дозе 2 мг ингибирует АПФ на 80% на пике действия и на 60% - через 24 часа. В дозе 8 мг ингибирующая способность возрастает до 95% и 75% соответственно.

## 3. Уменьшение уровня ангиотензина II в плазме.

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

## 4. Снижение активности кининазы.

Стимуляция брадикининовых рецепторов способствует высвобождению ЭРФ и вазодилатирующих ПГ ( $E_2$ ,  $I_2$ ).

# Фармакологические эффекты ИАПФ

## 1. Сосудистые:

### Вазодилатация

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

### Вазопротекция

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

## 2. Органопротективные:

- Кардиопротекция - уменьшение гипертрофии миокарда с увеличением соотношения миоциты / коллаген
- Нефропротекция

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

отличаются друг от друга по:

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

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

## Классификация по химической структуре

Содержащие сульфгидрильную группу	Каптоприл
Содержащие карбоксильную группу	Эналаприл Лизиноприл Рамиприл Периндоприл Моэксиприл Трандолаприл
Содержащие фосфорильную группу	Фозиноприл

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

## Классификация по продолжительности действия

Препараты короткого действия, которые необходимо назначать <b>2-3</b> раза в сутки	Каптоприл
Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо назначать не менее <b>2</b> раз в сутки	Эналаприл Моэксиприл
Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев можно принимать <b>1</b> раз в сутки	Лизиноприл Фозиноприл Рамиприл

# ИНГИБИТОРЫ АПФ

## Классификация по фармакокинетическим особенностям

<p><b>Первая группа- первично активные препараты</b></p>	<p><b>Каптоприл Лизиноприл</b></p>
<p><b>Вторая группа- неактивные вещества, образующие активный метаболит после трансформации его в печени и/или в слизистой ЖКТ</b></p>	<p><b>Все остальные препараты</b></p>



# ИНГИБИТОРЫ АПФ

## Классификация по фармакокинетическим особенностям

<p>Препараты с преимущественной почечной элиминацией (более <b>60%</b>)</p>	<p>Каптоприл (90%) Эналаприл (90%) Лизиноприл (100%)</p>
<p>Препараты с двумя основными путями элиминации (почки, печень)</p>	<p>Рамиприл (60%/40%) Фозиноприл (50%/50%)</p>
<p>Препараты с преимущественной печеночной элиминацией</p>	<p>Моэксиприл (40%/60%)</p>

**Каптоприл** – первый ингибитор АПФ, обладает наименьшей продолжительностью действия и наиболее быстрым наступлением эффекта.



Применяется внутрь и сублингвально (для терапии гипертонических кризов), пища угнетает всасывание препарата.

Отличие от других препаратов этой группы – наличие в структуре SH-группы, определяющую его основные побочные эффекты: нефротоксичность, холестаза, нейтропению.

**Эналаприл** обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Является пролекарством: в печени превращается в эналаприлат, обладающий высокой степенью связывания с АПФ.



**Лизиноприл** – активный метаболит эналаприла, выражено ингибирующий АПФ.

**Периндоприл** является пролекарством: в печени 20 % от введенной дозы превращается в периндоприлат. Препарат активно снижает уровень гипертрофии сосудистой стенки и миокарда. Его длительное применение снижает риск развития ишемического инсульта головного мозга.



## Побочные эффекты:

- аллергические реакции (сухой кашель, ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь, гипотония и пр.)- вследствие повышения уровня брадикинина (одного из медиаторов аллергического воспаления)
- диспепсические явления
- нарушение функции почек (повышение уровня креатинина в крови)- как правило, отмечается при наличии единственной почки со стенозированной почечной артерией
- гиперкалиемия
- изменение вкусовых ощущений
- редко- изменения со стороны системы кроветворения (нейтропения)

## **Противопоказания для назначения:**

- двусторонний стеноз почечных артерий
- беременность
- гиперкалиемия

# Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АТ)

Препараты этой группы препятствуют действию ангиотензина II на АТ<sub>1</sub>-рецепторы сосудов и коры надпочечников, вследствие чего расширяют сосуды и уменьшают выделение альдостерона.

В отличие от ингибиторов АПФ не влияют на уровень брадикинина, поэтому не вызывают такие побочные эффекты, как кашель и ангионевротический отек.

Препараты хорошо переносятся, используются для длительного лечения АГ и хронической сердечной недостаточности.



## Физиологические эффекты А-II, опосредованные АТ1 и АТ2 рецепторами

АТ <sub>1</sub> -рецепторы	АТ <sub>2</sub> -рецепторы
<p>Вазоконстрикция; Стимуляция синтеза и секреции альдостерона; Реабсорбция натрия в почечных канальцах; Гипертрофия кардиомиоцитов; Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов; Усиление периферического действия норадреналина; Усиление активности центральных звеньев САС; Усиление высвобождения вазопрессина; Снижение почечного кровотока; Торможение секреции ренина.</p>	<p>Стимуляция апоптоза; Антипролиферативный эффект; Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей; Снижение пролиферации клеток эндотелия; Вазодилатация.</p>

# Классификация антагонистов ангиотензиновых рецепторов по химической структуре

1 – бифенильные производные тетразола:

Лозартан, Ирбесартан, Кандесартан, Тазосартан

2 – нететразоловые соединения:

Эпросартан, Телмисартан

3 – негетероциклические соединения:

Валсартан



# Классификация антагонистов ангиотензиновых рецепторов по характеру антагонизма к АТ<sub>1</sub>-рецепторам

- **Конкурентные антагонисты:**

Эпросартан, Тазосартан (активный метаболит энолтазосартан)

- **Неконкурентные антагонисты:**

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

**Алискирен** - селективный ингибитор ренина непептидной структуры.

У пациентов с артериальной гипертензией при применении препарата *Алискирен* в дозе 150 и 300 мг 1 раз/ в сутки отмечается дозозависимое продолжительное снижение как систолического, так и диастолического АД в течение 24 ч, включая ранние утренние часы.

Через 2 недели регулярного приема препарата отмечается снижение АД на 85-90% от максимального, гипотензивный эффект сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительного (до 1 года) применения.

После прекращения лечения препаратом *Алискирен* наблюдается постепенное возвращение АД к исходному уровню в течение нескольких недель, без развития синдрома отмены и повышения активности ренина плазмы крови.

При применении препарата впервые не наблюдается гипотензивной реакции (эффекта первой дозы) и рефлекторного увеличения ЧСС в ответ на вазодилатацию, реже наблюдается сухой кашель.

# ДИУРЕТИКИ

Мочегонные
<b>Тиазидные диуретики</b>
Гипотиазид
Хлорталидон
<b>Петлевые диуретики</b>
Фуросемид
<b>Калий-сберегающие диуретики</b>
Амилорид
Спиронолактон



# КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ (ПО ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ В НЕФРОНЕ)

1. *Диуретики действующие в клубочке (клубочковые диуретики)*
  - Аминофиллин (Эуфиллин)
2. *Диуретики действующие в проксимальном канальце*
  - 2.1. Осмотические диуретики
    - Маннитол (Маннит)
  - 2.2. Ингибиторы карбоангидразы
    - Ацетазоламид (Диакарб)
3. *Диуретики, действующие в восходящей части петли Генле (петлевые диуретики)*
  - Фуросемид (Лазикс)
  - Торасемид (Диувер)
  - Этакриновая кислота (Урегит)

## *4. Диуретики, действующие в начальной части дистального канальца*

### 4.1. Тиазидные диуретики

- Гидрохлортиазид (Гипотиазид)

### 4.2. Тиазидоподобные диуретики

- Хлорталидон (Оксодолин)
- Индапамид (Арифон)

## *5. Диуретики, действующие в конечной части дистального канальца и собирательных трубочках (калийсберегающие диуретики)*

### 5.1. Антагонисты альдостерона

- Спиронолактон (Верошпирон)
- Эплеренон (Инспра)

### 5.2. Блокаторы натриевых каналов

- Триамтерен
- Триамтерен+ Гидрохлортиазид (Триампур композитум)

*6. Растительные диуретики, с неуточненной локализацией действия в нефроне*

- Лист толокнянки
- Лист брусники
- Лист березы

## **Классификация диуретиков (по силе действия)**

*1. Сильные диуретики*

- Осмотические диуретики
- Петлевые диуретики

*2. Диуретики средней силы*

- Тиазидные диуретики
- Тиазидоподобные диуретики

*3. Слабые диуретики*

- Антагонисты альдостерона
- Блокаторы натриевых каналов
- Ингибиторы карбоангидразы
- Клубочковые диуретики
- Растительные диуретики

# Диуретики

Основной механизм гипотензивного действия:

- увеличение экскреции  $\text{Na}^+$ , уменьшение объема плазмы крови, снижение сердечного выброса (ранний период действия);
- снижение периферического сосудистого сопротивления из-за уменьшения концентрации  $\text{Na}^+$  в клетках гладких мышц сосудов (после двухмесячного приема).

Дополнительные эффекты:

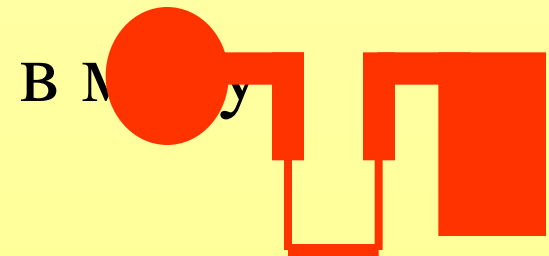
- регрессия гипертрофии миокарда при АГ;
- снижение вероятности мозгового инсульта;
- снижение вероятности застойной сердечной недостаточности;
- снижение риска развития ИБС.

Основной группой препаратов, применяемых для терапии АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные мочегонные средства, наиболее эффективным из которых является индапамид, обладающий прямым сосудорасширяющим действием на системные и почечные артерии.

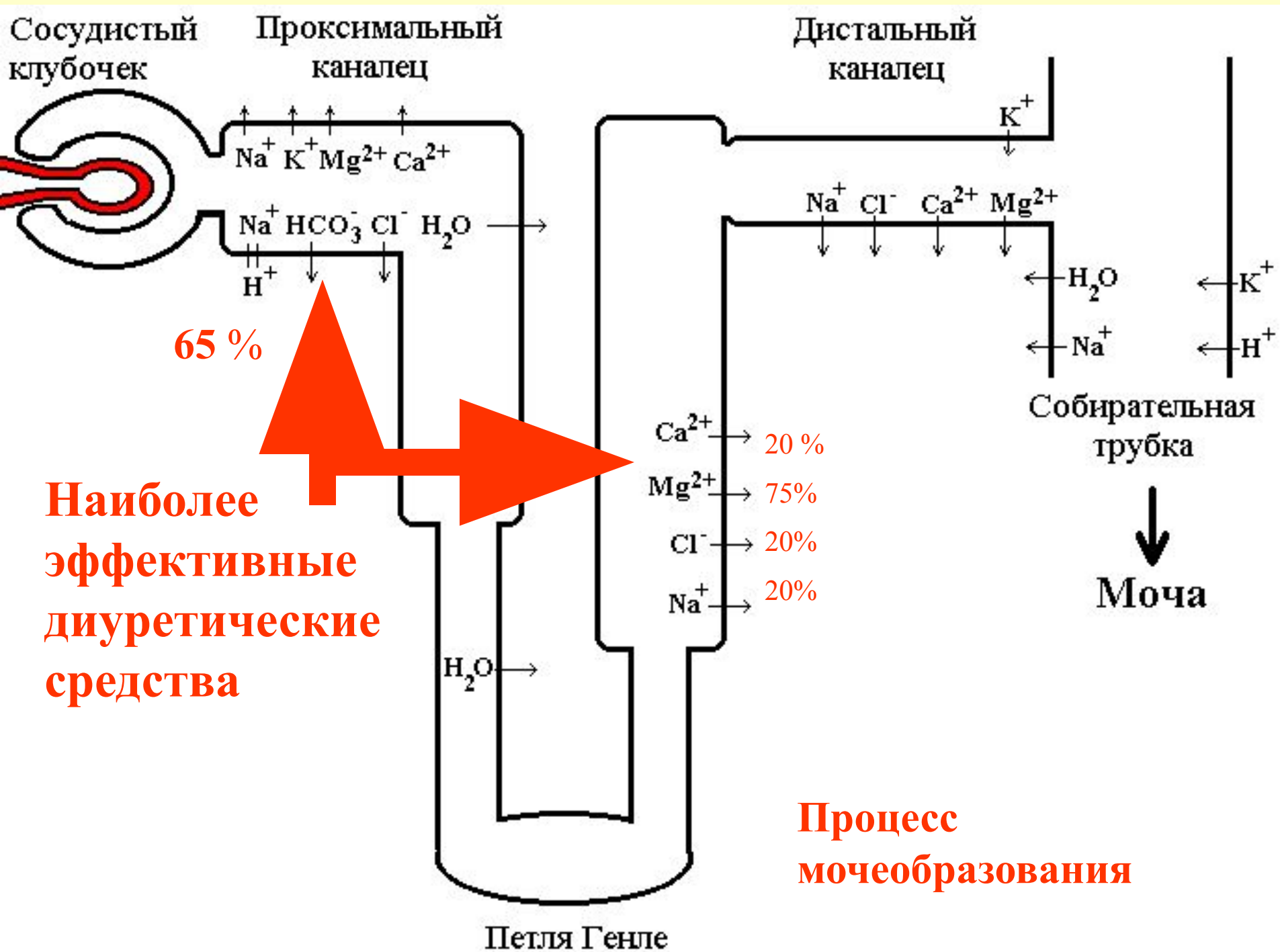
# ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ - НЕФРОН

Диуретики действуют на уровне нефрона (структурный элемент почки - около 1 млн. в каждой), в котором происходит 3 процесса мочеобразования:

- 1. Фильтрация** - образование первичной мочи из плазмы в клубочке нефрона (120 мл/кг/час).
- 2. Реабсорбция** - обратное всасывание жидкости из просвета канальцев
- 3. Секреция** - процесс, обратный реабсорбции - выделение различных веществ.







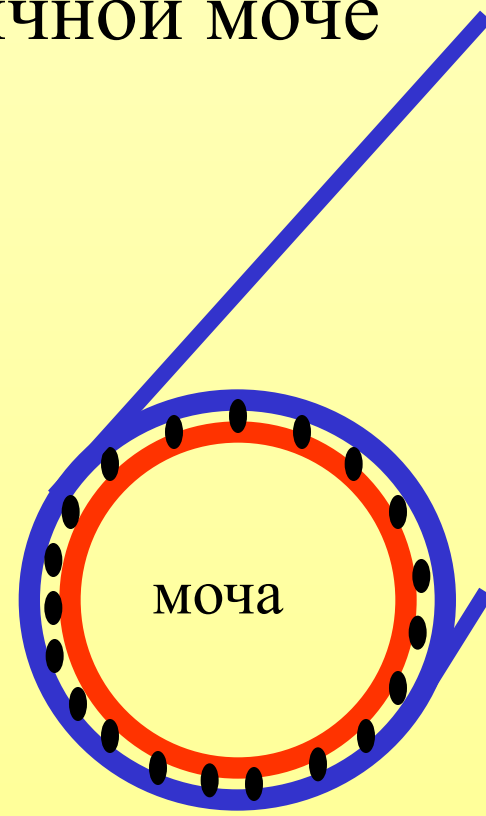
# ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ В НЕФРОНЕ - МЕМБРАНЫ

3 вида мембран нефроцита:

**1. Апикальная (люменальная) мембрана** -  
обращена в просвет канальцев к первичной моче

**2. Базальная мембрана** - обращена к  
интерстициальной жидкости

**3. Латеральные мембраны** - создают  
межклеточные щели.

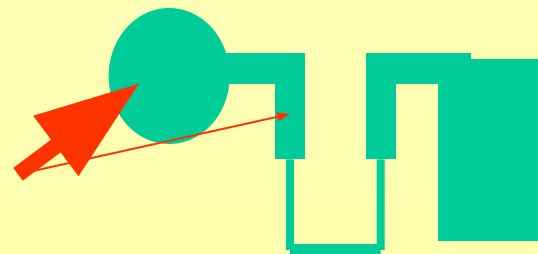


# 5 механизмов реабсорбции в почках

1. **Фильтрация** (воды)
2. **Простая диффузия** (липотропных веществ)
3. **Транспорт по ионным каналам** (по эл-хим град.)
4. **Облегченная диффузия** (белком-переносчиком)
  - а. **Унипорт** (по электро-химическому градиенту)
  - б. **Симпорт** (контр-транспорт) (общий белок для катиона и аниона, перенос в одном направлении)
  - в. **Антипорт** (анти-транспорт) (общий белок для ионов с одинаковым зарядом, перенос в разных направлениях)
5. **Активный транспорт в базальной мембране:**
  - Обмен  $3 \text{Na}^+$  на  $2 \text{K}^+$  ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -зависимая АТФ-аза)
  - Удаление  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  ( $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимые АТФ-азы)

# Диметилксантины (Эуфиллин)

увеличивают гемодинамику на уровне клубочкового аппарата и снижают реабсорбцию в проксимальном канальце ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .



# Повышают уровень цАМФ:

## 1. Малые и средние дозы -

блокатор А1-аденозиновых рецепторов →  
устраняет их тормозящее влияние на  
активность аденилатциклазы и синтез цАМФ

## 2. Большие дозы -

блокатор фосфодиэстеразы III, IV и V типа →  
тормозит инактивацию циклических  
нуклеотидов

# **1. Увеличивает кровоснабжение почек и клубочковую фильтрацию:**

- положительный инотропный эффект
- положительный хронотропный эффект
- расширяет приносящие артерии почек

# **2. Тормозит реабсорбцию воды в нисходящем колене петли нефрона**

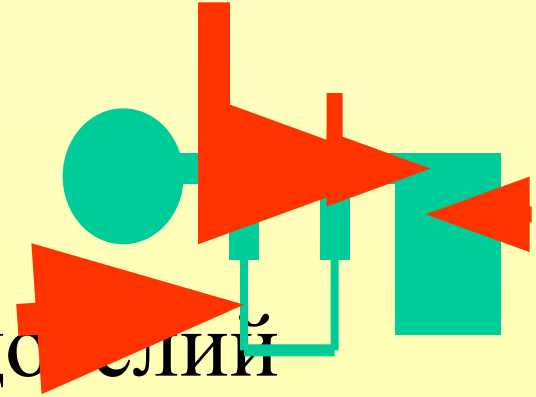
# **3. Подавляет реабсорбцию $\text{Na}^+$ в**

**проксимальных канальцах (цАМФ ингибирует симпорт  $\text{Na}^+$  -  $\text{HCO}_3^-$  в базальной мембране нефрона)**

# Осмотические диуретики

**Маннитол (Маннит)**

Хорошо проникают через эндотелий клубочков в просвет проксимального канальца и поддерживают высокое осмотическое давление в просвете нефрона, поскольку не способны реабсорбироваться.



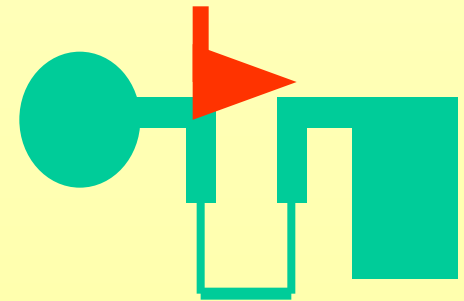
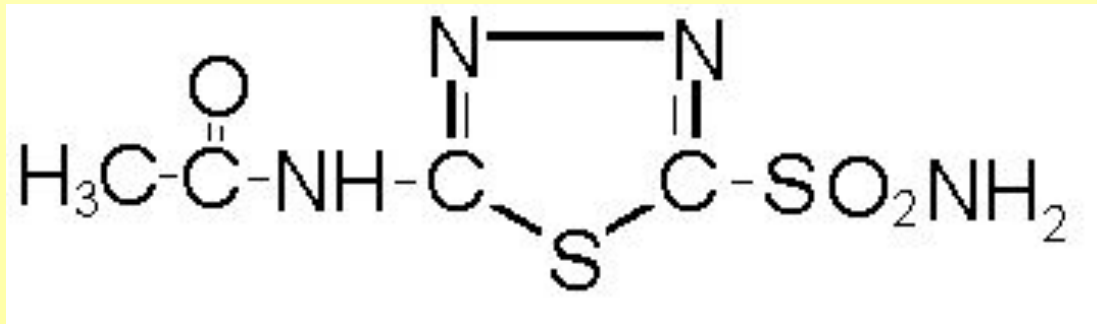
**Показания** (используются как дегидратирующие ср-ва)

1. ЧМТ, Отёк мозга,
2. Острые отравления
3. Острая застойная глаукома.



# ИКА - диуретики, действующие преимущественно на проксимальный почечный каналец

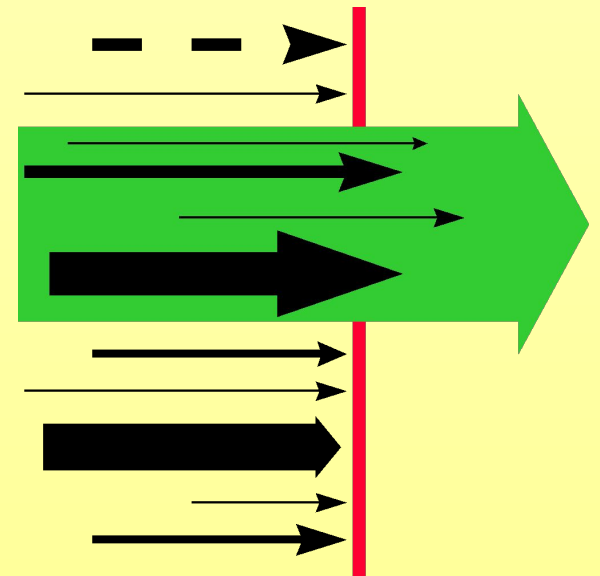
## Ацетазоламид (Диакарб)



Ацетазоламид - ингибитор фермента карбоангидразы апикальной мембраны проксимального канальца.

1. Нарушается процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальном канальце, что приводит к усилению бикарбонатного диуреза и истощению запасов бикарбонатов в крови и тканях.

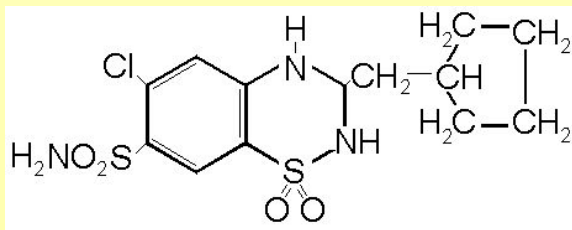
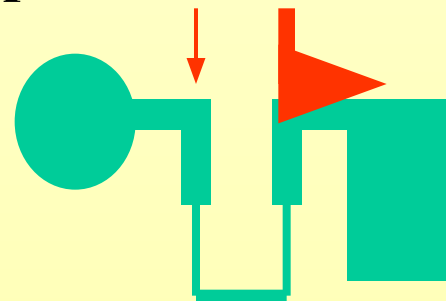
2. Вместе с тем, нарушается и реабсорбция ионов  $\text{Na}^+$  на уровне  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ -обменника апикальной мембраны.



**Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце**

***Тиазидовые диуретики***

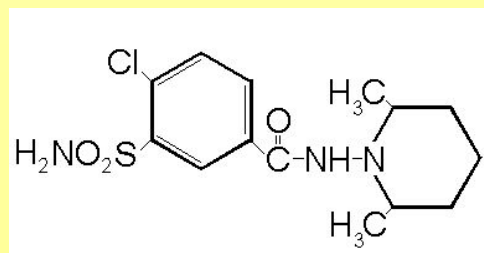
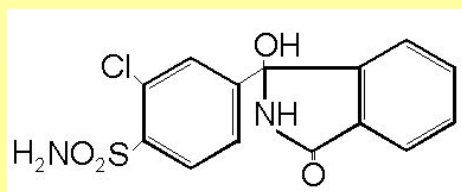
**Гидрохлоротиазид (Гипотиазид)**



***Тиазидоподобные (нетиазидовые) диуретики, производные сульфаниламида***

**Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05)**

**Клопамид (Бринальдикс)**



## Механизм действия

1. Подавляют транспорт ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану в дистальном извитом канальце.
2. Повышают реабсорбцию ионов  $\text{Ca}^{++}$ , что связано с понижением концентрации ионов  $\text{Na}^+$  в эпителиальных клетках канальца и активацией функции  $\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$ -АТФ-азы на базальной мембране.
3. Проявляют антикарбоангидразную активность и могут тормозить реабсорбцию гидрокарбонатного иона и ионов  $\text{K}^+$  в проксимальном канальце.

Препараты этой группы проявляют выраженное диуретическое действие и при ацидозе, и при алкалозе.

## Показания

1. Застойная сердечная недостаточность
2. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
3. Гипертоническая болезнь
4. Нефропатия, пре- и эклампсия
5. Нефролитиаз с явлениями гиперкальциурии
6. Несахарный (нефрогенный) диабет
7. Глаукома.

## **Побочные эффекты** (при длительном применении)

1. Гипокалиемия.
2. Гиперурикемия и учащение приступов подагры.

Иногда при приёме этих препаратов может отмечаться тошнота, понос, общая слабость и аллергические реакции.

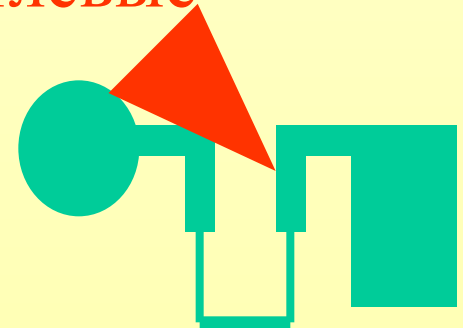
Различия между препаратами связаны с активностью и фармакокинетикой этих препаратов.

**Диуретические средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (петлевые салуретики)**

**Фуросемид (Лазикс),  
Буметанид (Буфенокс, Юринекс),  
Этакриновая кислота (Урегит)**

### Механизм действия

Подавляют транспорт ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле.



*Фуросемид*

Эффективны и при ацидозе и при алкалозе.

Наиболее мощные и быстрые диуретики

### Показания к назначению

1. Неотложные состояния (отёк лёгких, мозга)
2. Острые отравления (форсированный диурез)
3. Системная артериальная гипертензия
4. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
5. Хроническая и острая почечная недостаточность
6. Асцит, гидроторакс
7. Гиперкальциемия

Быстро всасываются при приеме внутрь.

Фуросемид проявляет своё действие через 0,5 часа (действует 5-6 часов), буметанид – спустя 30-40 минут (действует 4-6 часов), этакриновая кислота – через 1 час (действует 6-8 часов).

Выводятся преимущественно путём клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах (частично - ЖКТ).



Назначают петлевые диуретики натошак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

### **Побочные эффекты**

1. Увеличение экскреции ионов  $K^+$
2. Развитие гипокалиемического алкалоза
3. Гиперурикемия в связи с повышенной реабсорбцией мочевой кислоты в проксимальном канальце,
4. Гипомагниемия
5. Обратимая ототоксичность (шум в ушах)
6. Аллергические реакции.

# Диуретические средства, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки

(калийсберегающие диуретики)

Спиронолактон (Верошпирон)

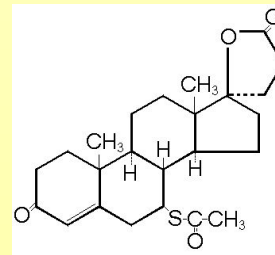
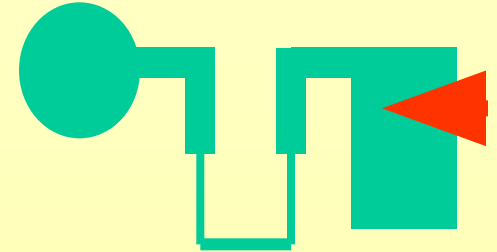
Триамтерен

Амилорид

Это - слабые диуретики

Способны усиливать выведение ионов  $\text{Na}^+$  без одновременной экскрецией с мочой ионов  $\text{K}^+$ .

Эти препараты не нарушают кислотно-щелочной баланс, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH.



Спиронолактон



Триамтерен

# Спиронолактон

**Механизм действия** - конкурентный антагонист минералокортикоидов -альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и собирательных трубочек.

Эффект выражен умеренно и начинает проявляться спустя 2-5 суток после начала приёма.

Метаболизм и инактивация спиронолактона осуществляется преимущественно в клетках печени.

# Триамтерен и амилорид

## Механизм действия

Понижают проницаемость апикальной мембраны и угнетают активный транспорт ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки.

Это снижает поступление ионов  $\text{K}^+$  через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в мочу.

Триамтерен и амилорид по сравнению со спиронолактоном всасываются и проявляют своё действие значительно быстрее (при приёме внутрь спустя 2-3 часа).

Диуретический эффект этих препаратов значительно уступает тиазидовым и петлевым салуретикам.

Продолжительность их натрийуретического и калийсберегающего действия составляет 10-12 часов (у амилорида он несколько более продолжителен (до 24 часов)).

Назначают эти диуретики обычно в несколько приёмов (от 2-х до 4-х раз в сутки).

Триамтерен метаболизируется главным образом в печени.

Метаболиты триамтерена и амилорид в неизменённом виде выводятся с мочой.

# Показания

1. Состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией минералокортикоидов,
2. Отёки сердечного происхождения,
3. Асцит,
4. Нефротический синдром,
5. Гипертоническая болезнь.

Применять препараты этой группы предпочтительно натошак в несколько приёмов в первой половине дня.

Часто входят в состав комбинированных препаратов (триампур, модуретин и др.)

## **Побочные эффекты (при длительном приеме)**

1. Гиперкалиемия,
2. Гиперхлоремический метаболический ацидоз,
3. Гиперурикемия.

Иногда в курсе лечения этими диуретиками может отмечаться тошнота, рвота, гипотония, явления гинекомастии (при использовании спиронолактона), кожные высыпания.

При совместном приеме с лекарственными средствами, подавляющими образование ренина или ангиотензина II ( $\beta$ -блокаторами, НПВС или ингибиторами АПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии

# Магния сульфат

- Магний является физиологическим антагонистом кальция и способен вытеснять его из мест связывания.
- Регулирует обменные процессы, нейрхимическую передачу и мышечную возбудимость
- Препятствует поступлению ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через пресинаптическую мембрану
- Снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и ЦНС.





**Магния сульфат** снижает АД при внутривенном и внутримышечном введении. При назначении внутрь гипотензивный эффект обычно не развивается, т.к. препарат плохо всасывается из ЖКТ.



Оказывает антигипертензивное, мочегонное, антиаритмическое, противосудорожное, спазмолитическое действие, в больших дозах – курареподобное.

*Антигипертензивное действие* обусловлено:

- седативным эффектом, связанным с влиянием на кору,
- снижением активности СДЦ,
- ганглиоблокирующим,
- прямым миотропным действием на сосуды.

### **Показания**

- гипертонический криз,
- эклампсия беременных.

### **Опасности:**

нарушают нервно-мышечную передачу, может привести к остановке дыхания

# Классификация противоподагрических средств

## 1. Ингибиторы ксантинооксидазы

- Аллопуринол (Милурит)
- Фебуксостат (Улорик)\*

## 2. Средства, способствующие выведению мочевой кислоты

- Калия натрия гидроцитрат (Уралит-У)

## 3. Препараты для купирования приступов подагры

- Нимесулид (Найз)
- Канакинумаб (Иларис)
- Колхицин (Колкрис)\*
- Глюкокортикоиды

## 4. Препараты других групп

- Цистон

\* - препарат не зарегистрирован в РФ

# Классификация гипохолестеринемических средств

## **1. Статины**

Симвастатин (Зокор)

Аторвастатин (Липримар)

Розувастатин (Крестор)

## **2. Фибраты**

Фенофибрат (Трайкор)

## **3. Блокаторы абсорбции холестерина**

Эзетимиб (Эзетрол)

Симвастатин+ Эзетимиб (Инеджи)

#### **4. Никотиновая кислота**

- Никотиновая кислота

#### **5. Полиненасыщенные жирные кислоты**

- Омега-3-триглицериды (Омакор)

#### **6. Ингибиторы синтеза аполипопротеина**

- Мипомерсен (Кинамро)\*

#### **7. Моноклональные антитела – ингибиторы гидролаз (PCSK9)**

- Алирокумаб (Пралуент)\*
- Эволокумаб (Репата)\*

# Классификация средств, влияющих преимущественно на сократительную активность миометрия

## 1. Усиливающие сократимость миометрия (утеростимулирующие средства)

### 1.1. *Гормоны задней доли гипофиза*

- Окситоцин
- Карбетоцин (Пабал)

### 1.2. Простагландины

- Простагландин F<sub>2α</sub> (Динопрост)
- Простагландин E<sub>2</sub> (Динопростон)

## **2. Ослабляющие сократимость миометрия (токолитики)**

### *2.1. $\beta$ 2-адреномиметики*

- Гексопреналин (Гинипрал)
- Фенотерол (Партусистен)
- Сальбутамол (Сальтос)

### *2.2. Блокаторы окситоциновых рецепторов*

- Атозибан (Трактоцил)

### *2.3. Разные средства*

- Магния сульфат
- Метоциния йодид (Метацин)
- Дротаверин (Но-Шпа)

# Классификация средств, влияющих преимущественно на тонус матки

*1. Средства, преимущественно повышающие тонус матки*

• Метилэргометрин (Метилэргобревин)

*2. Средства, понижающие тонус шейки матки*

• Дротаверин (Но-Шпа)

• Атропина сульфат



# Классификация венотропных (флеботропных) средств

## **1. Препараты конского каштана**

- Эсцин (Эскузан)

## **2. Препараты с Р-витаминной активностью**

- Троксерутин (Троксевазин)
- Винограда листьев экстракт (Антистакс)

## **3. Препараты глюкофуранозида**

- Трибенозид (Гливенол)

## **4. Препараты с поливалентным действием**

- Диосмин (Флебодиа 600)
- Гесперидин+Диосмин (Детралекс)

## **5. Антикоагулянты**

- Гепарин (Лиотон 1000)
- Надропарин кальция (Фраксипарин)

## **6. Веносклерозирующие средства**

- Лауромакрогол 400 (Этоксисклерол)