

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 615.225.2:616.12-008.331.1(075.8)

ББК 52.81я73

О-75

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.10.2024 г., протокол № 2

Авторы: С. А. Мацкевич, И. С. Романова, О. Ф. Кардаш, Т. А. Чак

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней, кардиологии и ревматологии с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета А. М. Пристром; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Основные группы лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии : учебно-методическое пособие / С. А. Мацкевич, И. С. Романова, О. Ф. Кардаш, Т. А. Чак. – Минск : БГМУ, 2025. – 36 с.

ISBN 978-985-21-1850-7.

Представлены классификация и клинико-фармакологическая характеристика основных групп антигипертензивных лекарственных препаратов.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного факультета.

УДК 615.225.2:616.12-008.331.1(075.8)

ББК 52.81я73

Учебное издание

Мацкевич Светлана Александровна

Романова Ирина Сергеевна

Кардаш Ольга Фёдоровна

Чак Татьяна Анатольевна

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. С. Романова

Старший корректор А. В. Царь

Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 24.04.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,73. Тираж 59 экз. Заказ 309.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1850-7

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АТ — ангиотензин
БАБ — бета-адреноблокаторы
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ВСМА — внутренняя симпатомиметическая активность
ГХТЗ — гидрохлортиазид
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ЛП — лекарственные препараты
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЧСС — частота сердечных сокращений
ESH — European Society of Hypertension (Европейское общество по диагностике и лечению артериальной гипертензии)

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 3 ч.

АГ на сегодня является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в мире. По данным ВОЗ, распространенность АГ в мире достигла 1,28 млрд среди взрослого населения 30–79 лет, при этом показатель контроля АГ составил 23 % у женщин и 18 % у мужчин.

Современная тактика лечения АГ направлена на контроль уровня АД, а также на предотвращение тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и влияния на прогноз заболевания в целом. Фармакотерапии АГ придается важное значение как руководству по лечению пациентов в реальной практике. Рекомендации ESH 2023 г. подтверждают доказанную значимость 5 основных классов антигипертензивных препаратов: иАПФ, БРА, тиазидных/ тиазидоподобных диуретиков, антагонистов кальция и БАБ.

Цель занятия: изучить клинико-фармакологическую характеристику, осложнения, нежелательные реакции, токсические эффекты различных классов антигипертензивных ЛП, особенности применения для лечения АГ.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с основными группами антигипертензивных ЛП, принципами их классификации и механизмом действия.
2. Изучить фармакокинетические и фармакодинамические свойства, принципы применения, нежелательные реакции, токсические эффекты различных классов антигипертензивных ЛП.
3. Ознакомиться с принципами современной фармакотерапии АГ.
4. Закрепить практические навыки по выписке рецептов на антигипертензивные ЛП в различных лекарственных формах.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы следует повторить:

- общий осмотр, осмотр области сердца и крупных сосудов;
- пальпацию области сердца;
- исследование артериального пульса;
- технику измерения АД;
- перкуссию и аускультацию сердца;
- из гистологии и анатомии человека: строение и функции сердечно-сосудистой системы, почек;
- из нормальной физиологии: регуляцию АД; образование ренина и основные функции РААС;
- из патологической физиологии: причины и механизм повышения АД.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение и функции сердечно-сосудистой системы.
2. Строение и функции почек.
3. Основные причины и механизмы развития АГ.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Классификация антигипертензивных ЛП.
2. Фармакодинамика и фармакокинетика антигипертензивных ЛП.
3. Основные нежелательные реакции антигипертензивных ЛП.
4. Клиническое применение антигипертензивных ЛП.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ESH (2023) и Европейское общество кардиологов (2024) рекомендуют использовать 5 основных групп антигипертензивных ЛП: иАПФ, БРА, тиазидные/тиазидоподобные диуретики, БКК и БАБ. Первые четыре являются препаратами первой линии для начала лечения АГ у населения в целом. БАБ (предпочтительно второго и третьего поколения) могут быть добавлены при наличии у пациента стенокардии или сердечной недостаточности, после инфаркта миокарда или для контроля ЧСС. Однако БАБ менее

эффективны, чем иАПФ, БРА, БКК или диуретики, в профилактике инсульта и имеют более высокую частоту прекращения приема из-за нежелательных реакций. А эффект блокаторов РААС и БКК на профилактику повреждения органов-мишеней превосходит таковой БАБ. Кроме того, БАБ не следует назначать пациентам с изолированной систолической гипертензией, поскольку они увеличивают ударный объем.

Когда терапия вышеупомянутыми классами ЛП недостаточна для достижения целевых показателей АД, можно использовать другие классы препаратов для лечения гипертензии: спиронолактон, альфа-адреноблокаторы, гидралазин, миноксидил, калийсберегающие диуретики и препараты центрального действия.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

К наиболее широко используемым антигипертензивным ЛП относятся иАПФ, что обосновано доказательствами в большом количестве рандомизированных клинических исследований и метаанализов по оценке их эффективности как по снижению уровня АД, так и по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с АГ.

Первый представитель этой группы (каптоприл) используется в клинической практике с 1979 г.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия иАПФ:

- подавляют активность ангиотензинпревращающего фермента (кининазы II), что снижает активность РААС и симпатической нервной системы;
- снижают концентрацию АТ II в крови и в тканях;
- уменьшают синтез и высвобождение альдостерона из надпочечников;
- повышают уровень брадикинина (а именно накопление брадикинина в эндотелии при снижении скорости его деградации), что вызывает снижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, а также способствует высвобождению эндотелийрелаксирующих факторов — оксида азота и простагландина E₂;
- уменьшают высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон;
- уменьшают образование эндотелина-1 в эндотелии сосудов, приводящее к повышению высвобождения оксида азота, улучшают функции эндотелия.

Однако брадикинин непосредственно вызывает снижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, а также способствует высвобождению эндотелийрелаксирующих факторов — оксида азота и простагландина E₂, что обуславливает падение перфузионного давления в почках и увеличение образования ренина, а это вызывает феномен «ускользания» — уменьшение гипотензивного действия иАПФ в течение первых 7–10 суток. Повышение концентрации ренина ведет к увеличению концентрации АТ I. В таких условиях скорость потребления ангиотензиногена преобладает над скоростью его синтеза в печени, что приводит к снижению уровня ангиотензиногена. При дальнейшем приеме иАПФ снижается образование альдостерона, усиливается выведение натрия и воды, что стабилизирует антигипертензивное действие ЛП.

Таким образом, иАПФ препятствуют вазоконстрикторному эффекту АТ II: вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации АТ II, препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляются вазопрессорный, антидиуретический и антинатрийуретический эффекты АТ II, усиливается сосудорасширяющее и натрийуретическое действие брадикинина (рис. 1).

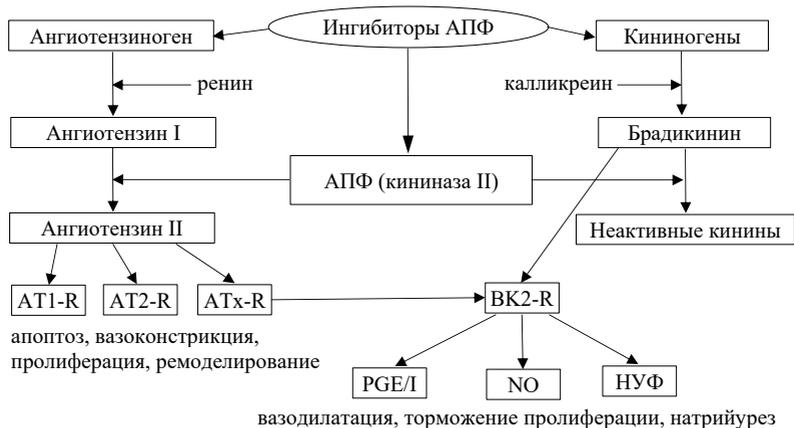


Рис. 1. Механизм действия иАПФ (АТ1-R — ангиотензиновый рецептор 1; АТ2-R — ангиотензиновый рецептор 2; BK2-R — брадикининовый рецептор 2; PGE — простагландин E; NO — оксид азота; HУФ — натрийуретический фактор)

Известно, что иАПФ уменьшают тонус сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижается АД и ОПСС, а соответственно уменьшается постнагрузка. Уменьшение уровня альдостерона приводит к снижению концентрации натрия, к задержке калия (при применении ЛП в больших дозах).

В отличие от многих других вазодилататоров, иАПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилататор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия иАПФ расширяют и венозные сосуды, уменьшая возврат крови к сердцу (уменьшение преднагрузки) и давление в малом круге кровообращения.

Стойкий антигипертензивный эффект возникает при длительном (в течение нескольких месяцев) приеме иАПФ и обусловлен их способностью снижать выраженность гипертрофии мышечного слоя миокарда и сосудистой стенки. При торможении роста, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в меди артерий происходит увеличение их просвета, восстанавливается или улучшается эластичность артериальной стенки. Восстановление структуры миокарда способствует нормализации центральной гемодинамики и снижает уровень ОПСС путем рефлекторных механизмов.

Почечные эффекты иАПФ:

– блокируют внутрипочечный синтез АТ II и снижают активность тромбоцитов;

– ренопротективный эффект: снижение внутриклубочкового давления за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол, что приводит к уменьшению проницаемости базальной мембраны для белков и подавлению пролиферации мезангиума, в итоге замедляется развитие гломерулосклероза;

– увеличивают кровоток в мозговом слое почек;

– усиливают диурез и натрийурез.

Почечные эффекты иАПФ обусловлены не только снижением концентрации АТ II, но и увеличением уровня брадикинина и простагландинов.

Классификации

Общепринятой классификации иАПФ нет, но иАПФ можно классифицировать:

1) по химическому строению;

2) механизму действия;

3) пути элиминации;

4) продолжительности клинического эффекта.

По *химической классификации* иАПФ подразделяются на четыре основные группы в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активном центре ангиотензинпревращающего фермента:

– ЛП, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, метиоприл);

– ЛП, содержащие карбоксилалькильную группу (лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, эналаприл и др.);

- ЛП, содержащие фосфонильную группу (фозиноприл, церонаприл);
- ЛП, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Однако химическая классификация иАПФ не нашла практического применения, так как основные фармакокинетические и фармакодинамические особенности иАПФ не зависят от того, какая химическая группа в их молекуле воздействует с активным центром ангиотензинпревращающего фермента.

Классификация иАПФ по *механизму действия* (фармакокинетическая классификация):

- активные лекарственные формы (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства (все остальные иАПФ).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Пролекарства всасываются из ЖКТ путем активного транспорта с помощью транспортера I олигопептидов, а затем превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи в энтероцитах и гепатоцитах (например, эналаприл превращается в эналаприлат). Поэтому тяжелые заболевания печени могут существенно снижать образование активных форм иАПФ из пролекарств и их эффективность. Пролекарства отличаются от активных лекарственных форм более отсроченным началом действия и большей продолжительностью эффекта. Действие пролекарств развивается медленнее и длится дольше.

Биодоступность карбоксиалкилдипептидов (лизиноприл, рамиприл и эналаприл) и фозиноприла не зависит от приема пищи, в то время как всасывание каптоприла, мозексиприла и периндоприла при одновременном приеме пищи уменьшается, поэтому эти ЛП следует принимать натощак за 1–1,5 ч до приема пищи.

В соответствии с *растворимостью* выделяют липофильные и гидрофильные иАПФ:

1) первый класс: липофильные иАПФ, обладают фармакологической активностью и метаболизируются в печени (каптоприл);

2) второй класс: липофильные пролекарства, становятся активными после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, мозексиприл, трандолаприл, фозиноприл). Второй класс разделен на три подкласса:

– II А — ЛП с преимущественно почечной элиминацией (более 60 %: периндоприл, эналаприл);

– II В — ЛП с двумя основными путями элиминации (мозексиприл, рамиприл, фозиноприл);

– II С — ЛП с преимущественно печеночной элиминацией (более 60 %: трандолаприл);

3) третий класс: гидрофильные ЛП, обладают фармакологической активностью, не метаболизируются в организме, выводятся почками в неизменном виде (лизиноприл).

Классификация иАПФ в зависимости от *путей элиминации*:

- ЛП, имеющие почечный путь выведения;
- ЛП, имеющие печеночный и почечный пути выведения.

Основной путь элиминации всех известных иАПФ и их активных метаболитов — это почечная экскреция. У пациентов с наличием почечной недостаточности терапию иАПФ рекомендуется начинать с назначения более низких доз, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Среди иАПФ есть несколько ЛП с двумя путями элиминации или с преимущественно печеночной элиминацией: рамиприл (60 % выделяется с мочой, 40 % — посредством печеночной элиминации), фозиноприл (50 % — почками, 50 % — с желчью и калом), трандолаприл (около 33 % выделяется с мочой, 66 % — с желчью и калом), мозексиприл (13 % выделяется с мочой, 53 % — посредством печеночной элиминации).

Для клиницистов значение имеет продолжительность гипотензивного действия иАПФ, от которой зависит кратность приема этих ЛП в течение суток.

Продолжительность действия иАПФ определяется временем создания максимальной концентрации ЛП, периодом полувыведения, а также степенью связывания с белками плазмы крови (чем выше процент связывания, тем продолжительнее действие).

В соответствии с *продолжительностью действия* выделяют иАПФ:

- ЛП короткого действия, рекомендуются для купирования гипертонического криза (каптоприл);
- ЛП средней продолжительности действия, назначаются 1–2 раза в сутки (рамиприл, эналаприл, фозиноприл);
- ЛП длительного действия, назначаются 1 раз в сутки (лизиноприл, периндоприл, трандолаприл).

Однако в литературе можно встретить разночтения по продолжительности антигипертензивного действия различных иАПФ. Вероятно, это можно объяснить тем, что обычно в исследованиях назначались разные дозы ЛП и использовались разные методы оценки. Так, например, антигипертензивный эффект мозексиприла в дозе 15 мг сохраняется в течение 24 ч, тогда как эффект этого ЛП в дозе 7,5 мг значительно меньше — не более 14 ч. Суточную дозу рамиприла, равную 5 мг, следует принимать однократно, 10 мг — как однократно, так и разделять ее на два приема. Но с позиций комплаентности предпочтительным является однократный прием этого ЛП. В то же время возможность назначения рамиприла два раза в сутки существенно облегчает индивидуальный подбор дозы и ее коррекцию для исключения возможной гипотонии.

Основные фармакокинетические характеристики и режим дозирования иАПФ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные фармакокинетические свойства иАПФ

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Связь с белками, %	Длительность гипотензивного действия, ч	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Каптоприл	75	1,9	25–30	6–8	25–50	150
Эналаприл	40	11	60	12–24	5–20	40
Периндоприл	65–70	1–3–5	20	24	4	8
Лизиноприл	29	12	–	24	10	80
Рамиприл	45	13–17	73	12–24	2,5	10
Фозиноприл	36	11,5	98	12–24	10	80
Трандолаприл	10	0,7–1,3	80–94	24 и более	2–4	4
Моэксиприл	13	10	50	24	3,75	30
Спироприл	50	40	90	24	3	6

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Всем иАПФ свойственны такие нежелательные реакции, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, нарушение функции почек, сухой кашель и ангионевротический отек.

Артериальная гипотензия развивается обычно после приема первой дозы иАПФ у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка, которые принимают диуретики. Связано это с тем, что прием диуретиков увеличивает выведение натрия с мочой и приводит к возрастанию синтеза ренина и активации РААС. В таких случаях диуретики за 24–72 ч до начала приема иАПФ следует отменить. К развитию гипотонии после первой дозы предрасполагают пожилой возраст, стеноз почечной артерии (в том числе нераспознанный) и заболевание почек.

Появление сухого кашля, а также ангионевротического отека (отека Квинке) связано со способностью иАПФ повышать уровень брадикинина и субстанции Р, которые раздражают окончания чувствительных волокон блуждающего нерва, что требует отмены препарата. Кашель, как правило, не зависит от дозы препарата, рецидивирует при повторном назначении того же или другого иАПФ. Сухой кашель обычно возникает в течение 1-го месяца от начала терапии иАПФ, ангионевротический отек — в течение 1-й недели.

У пациентов с сердечной недостаточностью (реже — с АГ) иАПФ могут ухудшать клубочковую фильтрацию. Чаще всего это происходит на фоне скрытой патологии почек, включая двустороннее поражение почечных артерий и/или у пациентов, принимающих диуретики и НПВП, так как иАПФ блокируют действие АТ II на выносящий сосуд. В результате расширения эфферентной артерии клубочка кровотоки в нем повышаются, а внутриклубочковое давление и гломерулярная фильтрация снижаются. В случае двустороннего стеноза (или одностороннего — при сниженной функции второй почки) выделительная функция почек значительно снижается.

Реже иАПФ могут вызвать цитопению (чаще лейкопению, реже тромбо- и панцитопению). При приеме иАПФ могут также развиваться и такие неспецифичные нежелательные реакции, как головокружение, головная боль, утомляемость, слабость, диспепсические явления (тошнота, диарея), снижение быстроты реакций и способности к концентрации, кожные высыпания. При приеме каптоприла может быть нарушение вкусовых ощущений (объясняется это наличием в молекуле каптоприла сульфгидрильной группы).

Показания и противопоказания

Основные показания к назначению иАПФ у пациентов с АГ:

- АГ любой этиологии;
- купирование гипертонических кризов (для каптоприла).

Противопоказания к применению иАПФ:

1. Абсолютные:

- аллергические реакции;
- непереносимость иАПФ;
- беременность и лактация;
- двусторонний стеноз почечных артерий, тяжелая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности), выраженная гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л);
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, констриктивный перикардит, трансплантация внутренних органов.

2. Относительные:

- гипотония;
- умеренная почечная недостаточность, умеренная гиперкалиемия (5–5,5 ммоль/л), подагрическая почка (обладающая урикозурическим действием, иАПФ могут ускорить рост уратных камней);
- цирроз печени, хронический активный гепатит;
- облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
- тяжелые обструктивные заболевания легких.

Прием иАПФ во II и III триместрах беременности приводит к развитию артериальной гипотензии, гипоплазии черепа, анурии, обратимой и необратимой почечной недостаточности плода и даже его смерти. Кроме того, у плода возможны уменьшение количества околоплодной жидкости, развитие контрактур суставов, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Сочетанное применение иАПФ с тиазидными или петлевыми диуретиками является рациональной комбинацией, поскольку иАПФ уменьшают риск развития гипокалиемии и гиперурикемии, сопровождающих терапию тиазидными и петлевыми диуретиками.

Комбинация иАПФ с БКК также является эффективной при лечении АГ, так как имеет место суммация гипотензивного эффекта препаратов. Кроме того, БКК уменьшают частоту возникновения сухого кашля, часто возникающего при приеме иАПФ.

Антациды, содержащие гидроокись алюминия и/или магния, нарушают всасывание из пищеварительного тракта каптоприла и фозиноприла.

Иммунодепрессанты, цитостатики, прокаинамид повышают риск развития лейкопении.

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками или препаратами калия возможно развитие гиперкалиемии, поскольку иАПФ уменьшают содержание альдостерона, что приводит к задержке калия в организме.

НПВП повышают риск развития нарушений функции почек и уменьшают антигипертензивное действие иАПФ. В отличие от высоких доз ацетилсалициловой кислоты, ее низкие дозы не влияют на гипотензивный эффект антигипертензивных средств, включая комбинации с иАПФ.

При одновременном применении со средствами для наркоза возможно развитие тяжелой артериальной гипотензии.

При одновременном применении с инсулинами, гипогликемическими средствами производными сульфонилмочевины возможно развитие гипогликемии за счет снижения толерантности к глюкозе.

При одновременном применении с циклоспорином возможно развитие острой почечной недостаточности, олигурии.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА

Первый клинически значимый БРА для перорального применения (лорзантан) был синтезирован в 1995 г. ВОЗ с 1999 г. рекомендовала БРА в качестве средств для длительной терапии АГ.

При сравнении эффективности и переносимости применения иАПФ и БРА у пациентов с АГ (F. H. Messerli и соавт., 2018 г.) не выявлено различий в эффективности в отношении суррогатной конечной точки АД. Однако сравнение переносимости иАПФ и БРА в рандомизированных клинических исследованиях с плацебо выявило значительно более низкую частоту отмены БРА из-за нежелательных реакций.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия БРА обусловлен действием на РААС и симпатическую нервную систему — основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса. БРА конкурентно ингибируют рецепторы АТ II, опосредуемые через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников: прямое блокирующее влияние на АТ1-рецепторы и косвенное стимулирующее влияние на АТ2-рецепторы. БРА также взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель. Действие БРА приводит к системной вазодилатации, снижению ОПСС, натрийуретическому и диуретическому эффектам, способствует ремоделированию сосудистой стенки и миокарда. БРА не оказывают прямого действия на ангиотензинпревращающий фермент, поэтому не обладают непосредственным влиянием на брадикинин. БРА способны увеличивать высвобождение оксида азота и подавлять его разрушение, что также усиливает вазодилатацию. Благоприятные сосудистые эффекты БРА обусловлены их плеiotропной активностью: положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, агрегацию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты.

Таким образом, БРА понижают концентрацию альдостерона в плазме, уменьшают ОПСС, постнагрузку на сердце, системное АД и давление в малом круге кровообращения. БРА не влияют на киназу II, разрушающую брадикинин и участвующую в образовании АТ II.

БРА действуют постепенно, после однократного приема максимальный эффект развивается через 2–3–6 ч.

Классификация

Существует несколько классификаций БРА:

- 1) по химической структуре;
- 2) фармакокинетическим особенностям;
- 3) механизму связывания с рецепторами.

По химической структуре БРА можно разделить на группы:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан, тазосартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

По фармакологической активности БРА разделяют:

- на активные лекарственные формы (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан);
- пролекарства (лозартан, кандесартана цилексетил, азилсартана медоксомил). Пролекарства становятся активными после ряда метаболических превращений в печени.

По механизму связывания с рецепторами БРА разделяют:

- на конкурентные — при определенных условиях, например при повышении уровня АТ II в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови, могут вытесняться из мест связывания (лозартан и эпросартан);
- неконкурентные — связываются с рецепторами необратимо (валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан).

На сегодня существует 2 поколения БРА:

- I поколение БРА: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан;
- II поколение БРА: телмисартан, азилсартана медоксомил.

БРА I поколения оказывают влияние только на РААС, блокируя АТ1- рецепторы. БРА II поколения — это бифункциональные ЛП, которые блокируют АТ1-рецепторы и оказывают влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов и липидов. Родоначальник II поколения БРА — телмисартан. Телмисартан, как все БРА II поколения, обладает двумя механизмами действия: избирательной блокадой АТ1-рецепторов и частичной активацией рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором γ (PPAR- γ -рецепторов), которые играют важную роль в регуляции метаболизма углеводов, процессов атерогенеза. ЛП, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличить чувствительность тканей к инсулину, уменьшить уровень триглицеридов и снизить риск развития атеросклероза. К тому же активация PPAR- γ -рецепторов оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с небольшой периферической вазодилатацией.

Кроме того, БРА различаются в зависимости от наличия или отсутствия у них активных метаболитов. У лозартана и тазосартана имеются активные метаболиты, которые обладают более сильным и продолжительным действием, чем сами препараты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все БРА хорошо всасываются в ЖКТ и спустя несколько часов вызывают длительный гипотензивный эффект, что позволяет применять их 1 раз в сутки. Большинство веществ липофильны, имеют высокий процент связывания с белками. Элиминация БРА осуществляется путем метаболизма в печени и выделения с мочой через почки. БРА можно принимать вне зависимости от приема пищи. Основные фармакокинетические характеристики и режим дозирования БРА для лечения пациентов с АГ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные фармакокинетические свойства БРА

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Связь с белками, %	Длительность гипотензивного действия, ч	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Лозартан	33	2–6	99	12–24	50	200
Валсартан	23	6–10	94–97	24	80	320
Ирбесартан	60–80	11–15	96	24	150	300
Кандесартан	40	9	99	24–48	8	32
Телмисартан	50	20–24	99,5	24	40	80
Эпросартан	13	5–9	98	24	300	600
Азилсартана медоксомил	60	11	99	24	40	80
Олмесартана медоксомил	25,6	10–15	99,7	24	10	40

Все БРА при приеме 1 раз в сутки равномерно снижают АД на протяжении 24 ч. Кандесартан обладает весьма длительным антигипертензивным действием — до 36–48 ч. Максимальный антигипертензивный эффект БРА достигается не ранее 4–8 недель после начала терапии.

Показания к применению иАПФ и БРА аналогичны. Оба класса ЛП обеспечивают снижение АД у пациентов с АГ, замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности и осуществляют защиту органов-мишеней.

Показания и противопоказания

Основные показания к назначению БРА у пациентов с АГ:

- АГ любой этиологии;
- диабетическая ангиопатия (для замедления прогрессирования диабетической нефропатии).

- Противопоказания к применению БРА:
- индивидуальная гиперчувствительность;
 - беременность и лактация;
 - двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки;
 - выраженная гипотония;
 - тяжелые нарушения функции печени;
 - выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л);
 - детский возраст.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Частота нежелательных реакций при использовании БРА даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо. Распространенные нежелательные реакции: головная боль, головокружение. Тяжелые нежелательные реакции: токсичность для плода, гиперкалиемия, острое повреждение почек. БРА не вызывают кашель, реже развивается ангионевротический отек.

БРА обычно назначают 1 раз в день, но при развитии нежелательных реакций, таких как головокружение в результате гипотонии, возникающих после однократной большой суточной дозы, можно рассмотреть прием дозы 2 раза в день в более низкой дозировке.

Лекарственные взаимодействия БРА с другими ЛП схожи с таковыми у иАПФ.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

БАБ применяются в клинической практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний начиная с 60-х годов прошлого века.

В рекомендациях ESH 2023 г. положительно освещена роль БАБ с вазодилатирующим действием, и поэтому класс БАБ был восстановлен в качестве потенциального варианта первой линии лечения АГ наряду с иАПФ, БРА, антагонистами кальция и диуретиками. БАБ представляют неоднородный класс ЛП с наличием ряда фармакологических различий, среди которых особый интерес представляют β 1-селективность и дополнительное прямое вазодилатирующее свойство. БАБ 3-го поколения, такие как небиволол или карведилол, проявляют прямые сосудорасширяющие свойства, а также обладают ангиогенной, антиоксидантной, антипролиферативной, антигипертрофической и антиапоптотической активностью.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Выделяют три типа β -адренорецепторов (β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторы), которые отличаются структурно-функциональными особенностями и распределением в тканях: β_1 -адренорецепторы доминируют в структурах сердца, островковой ткани поджелудочной железы, юкстагломерулярном аппарате почек, в то время как β_2 -рецепторы — в гладкомышечных клетках, β_3 -рецепторы — в жировой ткани. Кардиальные фармакодинамические эффекты БАБ связаны с блокадой преимущественно β_1 -адренорецепторов сердца. БАБ, связываясь с β_1 -адренорецепторами сердца, препятствуют действию на них катехоламинов с последующим снижением активности аденилатциклазы. Снижение активности фермента приводит к уменьшению синтеза циклического аденозинмонофосфата и угнетению поступления ионов кальция в кардиомиоциты, невозможности образования комплекса «кальций – тропонин С», актино-миозинового комплекса и, как следствие, снижению силы (отрицательный инотропный эффект) и частоты сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект). Уменьшение содержания кальция в юкстагломерулярном аппарате почек сопровождается угнетением секреции ренина и, соответственно, уменьшением образования АТ II, что ведет к снижению АД и определяет эффективность БАБ как антигипертензивных ЛП (рис. 2).



Рис. 2. Механизм антигипертензивного действия β_1 -адреноблокаторов

Таким образом, механизм антигипертензивного действия БАБ заключается:

- в блокаде β 1-адренорецепторов сердца со снижением силы сердечных сокращений и ЧСС, уменьшением сердечного выброса и снижением систолического АД;

- блокаде β 1-адренорецепторов ЮГА, уменьшающей выделение ренина и снижающей активность РААС;

- уменьшении вазоконстрикторного действия АТ II, что ведет к расширению кровеносных сосудов, снижению ОПСС и диастолического АД;

- блокаде пресинаптических β 2-адренорецепторов, уменьшающей высвобождение норадреналина из окончаний симпатических волокон, уменьшающей адренергическую иннервацию кровеносных сосудов;

- восстановлении чувствительности барорецепторного депрессорного рефлекса.

Антиангинальный эффект БАБ проявляется уменьшением силы сердечных сокращений и урежением ЧСС, что снижает потребность миокарда в кислороде, удлинением диастолы, что определяет увеличение доставки кислорода. Антиаритмический эффект БАБ обоснован угнетением проводимости и автоматизма.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основываясь на фармакодинамических эффектах, БАБ принято подразделять на неселективные (неизбирательные), блокирующие β 1- и β 2-адренорецепторы (пропранолол, пиндолол, тимолол, надолол, карведилол, соталол), и кардиоселективные (избирательные), преимущественно блокирующие β 1-адренорецепторы (бисопролол, ацебутолол, талинолол, атенолол, метопролол, бетаксол).

Некоторые β -адреноблокаторы обладают собственной ВСМА, что обеспечивает их способность частично стимулировать β -адренергические рецепторы. Таким образом, эти БАБ действуют одновременно и как антагонисты, и как агонисты рецепторов, уменьшая негативные эффекты блокады β -адренорецепторов: снижение сердечного ритма, повышение тонуса бронхов и др. Этот эффект может быть полезен для пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, брадикардией. К таким БАБ относятся пиндолол, ацебутолол, талинолол. Они в меньшей степени снижают ЧСС и сократимость миокарда в покое, не оказывают негативного влияния на липидный обмен, у них слабее выражен синдром отмены.

Выделяют также БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами. К ним относятся неселективные БАБ — карведилол, пиндолол и лабеталол, а также кардиоселективные БАБ — проксодолол, небиволол.

Вазодилатация может быть обусловлена четырьмя основными механизмами (по отдельности и в комбинации друг с другом):

- 1) выраженной ВСМА в отношении β_2 -адренорецепторов сосудов (пиндолол);
- 2) сочетанием β -адреноблокирующей и α -адреноблокирующей активности (карведилол, лабеталол);
- 3) высвобождением из эндотелиальных клеток оксида азота, обладающего вазодилатирующими свойствами (небиволол);
- 4) прямым сосудорасширяющим действием.

Кардиоселективные БАБ в низких дозах мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими β_2 -адренорецепторами (секреция инсулина, тонус бронхов и артерий, мобилизация глюкозы из печени, сократительная активность матки при беременности), что делает возможным их назначение (осторожное) для лечения пациентов с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, выраженными нарушениями периферического кровообращения (синдром Рейно и перемежающаяся хромота), а также во время беременности. Кроме того, кардиоселективные БАБ в минимальной степени ограничивают физическую активность, поскольку, в отличие от неселективных БАБ, они не вызывают сужения сосудов скелетной мускулатуры, поэтому при их применении реже наблюдаются повышенная утомляемость и мышечная слабость. При применении кардиоселективных БАБ у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения физическая работоспособность может даже увеличиться.

Классификация БАБ *по поколениям*:

- I поколение — неселективные β_1/β_2 -адреноблокаторы: пропранолол, тимолол;
- II поколение — кардиоселективные β_1/β_2 -адреноблокаторы: атенолол, метопролол, бисопролол;
- III поколения — БАБ с вазодилатирующим эффектом: карведилол, небиволол.

Классификация БАБ *по селективности*:

- 1) некардиоселективные (β_1 - и β_2 -адреноблокаторы):
 - без ВСМА: пропранолол, надолол, соталол;
 - с ВСМА: пиндолол;
 - некардиоселективные средства (β_1 - и β_2 -адреноблокаторы) с α_1 -адреноблокирующей активностью: карведилол;
- 2) кардиоселективные (β_1 -адреноблокаторы):
 - без ВСМА: атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксол, эсмолол;
 - с ВСМА: ацебутолол;
 - с вазодилатирующим действием: небиволол.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Особенности фармакокинетики БАБ в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку БАБ подразделяются на липофильные, гидрофильные, амфифильные (липо- и гидрофильные).

Липофильные БАБ (бетаксол, карведилол, метопролол, окспренолол, пропранолол, тимолол) быстро и полностью (около 90 %) всасываются в ЖКТ, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, что сопровождается повышением частоты нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы: бессонница, общая слабость, сонливость, депрессия, кошмарные сновидения, галлюцинации; подвергаются метаболической трансформации в печени. Поэтому у пациентов со сниженным печеночным кровотоком (у пожилых людей, при выраженной сердечной недостаточности, заболеваниях печени) дозы БАБ должны быть снижены. Липофильные БАБ могут замедлять выведение из крови других ЛП, которые метаболизируются в печени (теофиллин, лидокаин, гидралазин). Липофильные БАБ интенсивно связываются с белками плазмы крови (пропранолол — на 80–93 %), имеют большой объем распределения.

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол) не полностью (30–70 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно в незначительной степени (до 20 %) метаболизируются в печени. Они выводятся почками в неизменном виде (40–70 %) либо в виде метаболитов. Гидрофильные БАБ имеют более продолжительный период полувыведения (от 6 до 24 ч), чем липофильные. Период полувыведения гидрофильных БАБ увеличивается у пациентов со сниженной СКФ, то есть при почечной недостаточности, а также у пожилых лиц, поэтому таким пациентам следует уменьшить суточную дозу БАБ. Поскольку выведение гидрофильных БАБ мало зависит от функции печени, они не взаимодействуют с ЛП, которые метаболизируются в печени, и более предпочтительны у пациентов с заболеваниями печени.

Амфифильные БАБ (биспролол, пиндолол) выводятся в равной степени как печенью после биотрансформации (40–60 %), так и почками в неизменном виде. Эти БАБ, как правило, имеют небольшой период полувыведения (от 3 до 12 ч). Но эффекты, обусловленные блокадой β -адренорецепторов, могут быть продолжительными, причем они являются дозозависимыми. Основные фармакокинетические характеристики и режим дозирования БАБ для лечения пациентов с АГ представлены в табл. 3.

Основные фармакокинетические свойства БАБ

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Связь с белками, %	Длительность гипотензивного действия, ч	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Атенолол	40–50	6–7	5–16	24	50	100
Метопролол	50	3–7	5–10	6	25–50	200
Бисопролол	90	10–12	30	24	2,5	20
Карведилол	25	6–10	95	12–24	12,5	50
Небиволол	12	10–24	98	24	5	10

Показания и противопоказания

Важнейшее показание к назначению БАБ — АГ. Доказано, что БАБ обеспечивают снижение АД, уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений, снижают гипертрофию миокарда, уменьшают смертность, увеличивают продолжительность жизни пациентов с АГ. При лечении АГ рекомендуется отдавать предпочтение БАБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол), поскольку у большинства пациентов увеличено ОПСС.

Кроме того, уместно делать выбор в пользу кардиоселективных БАБ (бисопролол, метопролол, бетаксол, атенолол), поскольку они оказывают менее выраженное негативное влияние на тонус периферических сосудов по сравнению с неселективными БАБ.

Противопоказания к применению БАБ:

1. Абсолютные: кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), брадикардия при ЧСС ниже 50 в минуту, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, тяжелые нарушения периферического кровообращения.

2. Относительные: бронхиальная астма и тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность, инсулинозависимый сахарный диабет, перемежающаяся хромота и синдром Рейно.

Нежелательные лекарственные реакции

Системное действие БАБ, особенно неселективных, может сопровождаться развитием клинически значимых нежелательных реакций — кардиальных и экстракардиальных.

Кардиальные нежелательные реакции:

- ухудшение насосной функции сердца с появлением симптомов сердечной недостаточности (чаще у пожилых людей с атеросклерозом периферических сосудов или энтертериитом);

- брадикардия и блокады сердца (синоатриальная, атриовентрикулярная);
- избыточное снижение АД с развитием гипотензии.

Экстракардиальные нежелательные реакции:

- психоэмоциональные расстройства (сонливость, депрессия, нарушения сна, парестезии);

- респираторные нарушения (бронхоспазм, нарушение бронхиальной проходимости);

- ухудшение общего периферического кровообращения (синдром Рейно, похолодание конечностей, перемежающаяся хромота) (кроме небиволола);

- мышечная слабость, нарушение толерантности к нагрузке;

- ухудшение функции почек вследствие снижения почечного кровотока;
- нарушение липидного обмена (повышение содержания триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности);

- аллергические реакции;

- бессонница, сексуальные расстройства, импотенция;

- диспепсические расстройства;

- синдром отмены.

В клинических рекомендациях по лечению АГ (ESH, 2023) представлены дополнительные обоснования по более благоприятному профилю нежелательных реакций у бисопролола и небиволола, имеющих высокую β_1 -селективность, и наличие у небиволола дополнительной вазодилатации за счет повышенного высвобождения оксида азота по сравнению с другими БАБ, включая менее неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При одновременном применении неселективных БАБ с инсулином, пероральными гипогликемическими лекарственными средствами их гипогликемизирующее действие усиливается.

При совместном применении с антигипертензивными ЛП разных групп или нитратов происходит усиление гипотензивного действия.

При одновременном назначении ателолола с метилдопой, клонидином, верапамилом возможно возникновение выраженной брадикардии.

При одновременном применении БАБ и сердечных гликозидов повышается риск развития брадикардии и нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Одновременное применение БАБ и верапамила (или дилтиазема) может вызвать взаимное усиление кардиодепрессивного действия. Гипотензивный

эффект ослабляют эстрогены (задержка натрия) и НПВП, глюкокортикоиды. Одновременное внутривенное введение верапамила и дилтиазема может спровоцировать остановку сердца; нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

Одновременное применение с лидокаином может уменьшить его выведение и повысить риск токсического действия лидокаина.

При совместном применении с эуфиллином и теофиллином возможно взаимное подавление терапевтических эффектов.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы вследствие значительного усиления гипотензивного действия.

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии.

Средства для ингаляционного наркоза (производные углеводов) повышают риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии.

Амиодарон повышает риск развития брадикардии и угнетения атрио-вентрикулярной проводимости.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические ЛП (нейролептики), этанол, седативные и снотворные лекарственные средства усиливают угнетение центральной нервной системы.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

БКК, или антагонисты кальция, — гетерогенная группа ЛП, различающихся по химической структуре, сродству к определенным подтипам кальциевых каналов, селективности воздействия на различные отделы сердечно-сосудистой системы, времени создания (поколения). Первый представитель БКК (верапамил) был синтезирован в 1959 г., на 10 лет раньше, чем появился термин «антагонисты кальция». С 1963 г. начато использование верапамила для лечения стенокардии напряжения, а с 70-х годов XX века были созданы и начали применяться в клинической практике два других представителя БКК — нифедипин и дилтиазем.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия БКК заключается в блокаде медленных кальциевых каналов L-типа, ингибировании транспорта ионов кальция через мембрану кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов без влияния

на концентрацию кальция в плазме, но с уменьшением накопления кальция внутри клеток. К тому же в присутствии ионов кальция происходит взаимодействие актина и миозина, обеспечивающих сократимость миокарда и гладкомышечных клеток. Кроме того, кальциевые каналы задействованы в генерации пейсмекерной активности клеток синусового узла и проведении импульса по атриовентрикулярному узлу. БКК — мощные вазодилататоры, они снижают потребность миокарда в кислороде и расширяют коронарные артерии. Расширение артерий и артериол обуславливает уменьшение ОПСС, снижение АД и нагрузки на сердце.

Основными эффектами БКК являются:

1) снижение силы сокращения миокарда и потребности сокращающегося сердца в кислороде;

2) снижение тонуса гладкой мускулатуры стенок сосудов преимущественно артериол, зависящее от ионов кальция, в свою очередь снижает сопротивление в большом круге кровообращения, что уменьшает постнагрузку на сердце;

3) увеличение коронарного кровотока в ишемизированных участках, опосредованное уменьшением коронарospазма и вазодилатацией коллатерального ложа;

4) замедление частоты спонтанных возбуждений синоатриального узла сердца, а также скорости атриовентрикулярного проведения (антиаритмические свойства верапамила и дилтиазема);

5) угнетение агрегации тромбоцитов и снижение образования тромбосана;

6) ограничение перекисного окисления липидов, что предупреждает образование свободных радикалов;

7) антиатерогенные свойства: на ранних стадиях атеросклероза препятствуют образованию новых атеросклеротических бляшек;

8) торможение стенозирования коронарных артерий вследствие подавления пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Другие экстракардиальные эффекты БКК — снижение давления в легочной артерии в сочетании с дилатацией бронхов, воздействие на мозговое кровообращение.

Классификация

БКК подразделяются *по поколениям*:

– первое поколение: верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин, исрадипин, никардипин, нитрендипин;

– второе поколение (модифицированного высвобождения): верапамил SR, дилтиазем CD, нифедипин XL, фелодипин ER, исрадипин ER;

– третье поколение (препараты пролонгированного действия): амлодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин и др.

БКК можно также разделить на 2 группы: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые (производные дифенилалкиламина и бензотиазепина). Производные дифенилалкиламина (группа верапамила) и бензотиазепина (группа дилтиазема) оказывают влияние на сосуды и на сердце. Эти БКК угнетают автоматизм синусового узла, удлиняют атриовентрикулярную проводимость, повышают рефрактерность атриовентрикулярного соединения, снижают сократимость миокарда, уменьшают ОПСС, снижают АД, предупреждают спазм коронарных артерий. БКК этих групп снижают ЧСС, для верапамила более характерен отрицательный инотропный эффект. Недигидропиридиновые БКК имеют частотнозависимый эффект: чем чаще открываются кальциевые каналы, тем лучше проникновение недигидропиридиновых БКК к местам связывания. Это объясняет их влияние на ткани атриовентрикулярного узла при пароксизмальных тахикардиях. Таким образом, БКК группы верапамила и дилтиазема обладают антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным действием.

Наиболее обширной группой БКК являются производные дигидропиридина. Эти БКК селективно блокируют находящиеся в гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов кальциевые каналы II класса, не обладают негативным дромотропным эффектом и лишь в небольшой степени снижают сократительную способность миокарда. Дигидропиридиновые БКК обладают менее выраженным кардиодепрессивным действием и не влияют на синусовый и атриовентрикулярный узлы. Снижение постнагрузки и коронарная вазодилатация наиболее выражены в этой группе. Короткодействующий нифедипин используется сегодня в основном для купирования гипертонических кризов, в то время как другие пролонгированные формы нифедипина в числе других БКК рекомендуются для длительного лечения пациентов с АГ.

С практической точки зрения дигидропиридиновые БКК можно условно разделить на короткодействующие препараты (нифедипин, исрадипин, никардипин), период полувыведения которых составляет от 2–4 до 8 ч, и ЛП пролонгированного действия с периодом полувыведения от 13–19 до 24–48 ч и более. К последним относятся как специальные лекарственные формы короткодействующих БКК (преимущественно нифедипина и исрадипина), обеспечивающие замедленное высвобождение препарата в кишечнике, так и производные дигидропиридина длительного действия: амлодипин, фелодипин, лацидипин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Будучи липофильными соединениями, при приеме внутрь большинство БКК быстро абсорбируются. БКК активно связываются с белками плазмы крови (70–98 %) и в разной степени подвергаются эффекту «первого

прохождения», в связи с чем биодоступность очень вариабельна и варьирует в широких пределах — от 20 до 90 %. Исключение составляют амлодипин, исрадипин и фелодипин, которые медленно всасываются. При сублингвальной приеме максимальная концентрация (C_{\max}) достигается в течение 5–10 мин.

В среднем период полувыведения из крови для БКК I поколения составляет 3–7 ч, для БКК II поколения — 5–11 ч. БКК хорошо проникают в органы и ткани, объем распределения — 5–6 л/кг.

БКК практически полностью биотрансформируются в печени, метаболиты обычно неактивны. Выводятся преимущественно почками (80–90 %), частично через печень.

Основные фармакокинетические характеристики и режим дозирования БКК для лечения пациентов с АГ представлены в табл. 4.

Таблица 4

Основные фармакокинетические свойства БКК

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Связь с белками, %	Длительность гипотензивного действия, ч	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Нифедипин	50	2–5	92–98	4–6	40	80
Верапамил	22–32	3–7	90	8–10	240–360	360
Дилтиазем	60	3–6	80–85	8–12	180	360
Амлодипин	64–80	35–50	97,5	24	5	10

Показания и противопоказания

Показания для назначения БКК у пациентов с АГ: АГ различного генеза (в том числе в составе комбинированной терапии).

Противопоказания к применению:

- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- инфаркт миокарда, кардиогенный шок, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта;
- брадикардия менее 50 уд/мин, атриовентрикулярная блокада II–III степени (верапамил, дилтиазем);
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- выраженный аортальный стеноз;

- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IIБ–III степени;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к БКК.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Нежелательные лекарственные реакции:

- снижение сократительной функции миокарда, брадикардия и блокады сердца (синоатриальная, атриовентрикулярная) для недигидропиридиновых БКК;
- избыточное снижение АД с развитием гипотензии;
- появление отеков лодыжек и нижней части голеней;
- развитие или увеличение сердечной недостаточности;
- развитие тахикардии, внезапно появляющееся чувство жара и гиперемия кожи лица и верхней части плечевого пояса (преимущественно для БКК группы дигидропиридинов, связано с их вазодилатирующими свойствами);
- аллергические реакции;
- диспепсические расстройства;
- синдром отмены;
- транзиторное повышение печеночных ферментов;
- импотенция, гинекомастия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Верапамил повышает концентрацию дигоксина на 50–70 %, в то время как другие БКК не влияют на фармакокинетику сердечных гликозидов.

Верапамил (в меньшей степени дилтиазем) в комбинации с БАБ оказывает синергический эффект на сократительную способность миокарда, проводящую систему сердца и функцию синусового узла.

Верапамил в комбинации с дизопирамидом усиливают негативный инотропный эффект, свойственный этим ЛП, поэтому такое сочетание считается опасным.

БКК усиливают проаритмогенные свойства антиаритмических ЛП.

Ингибиторы микросомального окисления могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови, усиливая риск развития нежелательных реакций, а индукторы микросомальных ферментов печени могут снижать данный показатель.

При совместном применении БКК с теофиллином, празозином, циклоспирином возможно повышение концентрации этих веществ в плазме крови.

При совместном применении БКК с миорелаксантами возможно усиление миорелаксирующего действия.

При совместном применении с рифампицином, фенобарбиталом возможно снижение концентрации в плазме крови и ослабление действия БКК. Препараты кальция могут снижать эффект БКК.

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при АГ обосновано патогенетически, поскольку в механизмах повышения АД одну из центральных ролей играет увеличение объема циркулирующей крови и задержка в организме ионов натрия. В клинических рекомендациях по лечению АГ (ESH, 2023) диуретики рассматриваются как одна из групп антигипертензивных ЛП первой линии, которые эквивалентны по своей эффективности другим основным фармакологическим классам антигипертензивных ЛП.

Тиазидные диуретики, основным представителем которых является ГХТЗ, действуют в основном на клетки дистального извитого канальца изнутри, где блокируют реабсорбцию хлорида натрия. Это приводит к снижению объема циркулирующей крови, сердечного выброса и уровня АД. Этот эффект наступает в течение 1–2 ч и длится, как правило, до 12–18 ч. Несмотря на значительное снижение уровня АД на фоне диуретиков, точный механизм действия тиазидных диуретиков до сих пор остается неизвестным. Снижение АД на протяжении первых 3–4 недель приема ЛП связано с диуретикиндуцированным уменьшением объема циркулирующей крови и сердечного выброса (с незначительным повышением ОПСС). В дальнейшем (после 6–8-й недели лечения) происходит снижение ОПСС, что ведет к стойкому снижению АД. При этом сердечный выброс возвращается к норме, но плазменный объем остается незначительно сниженным.

Тиазидоподобные диуретики, к которым относятся индапамид и хлорталидон, по структуре схожи с тиазидными диуретиками, при этом наряду с невыраженной диуретической активностью дают выраженный антигипертензивный эффект за счет снижения ОПСС. В группе тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, отличающийся своими антигипертензивными свойствами, метаболической нейтральностью, а также способностью улучшать прогноз и благоприятно влиять на жесткие конечные точки в виде показателей смертности у пациентов с АГ. Индапамид относится к диуретикам, поскольку его применение в высоких дозах усиливает натрийурез и диурез. Однако в малых дозах, назначаемых для лечения АГ (0,625–2,5 мг/сут), он действует в основном как вазодилататор, при этом суточный объем мочи почти не изменяется. При длительной терапии индапамидом отмечаются регресс гипертрофии мышечного слоя артерий и снижение сосудистого тонуса, то есть развивается периферическая вазодилатация. Тиазидоподобные

диуретики обладают минимальными калийвыводящими свойствами. К тому же индапамид, являясь слабым антагонистом кальция, способен оказывать прямое сосудорасширяющее действие на системные и почечные артерии, а именно: усиливает защитную функцию эндотелия, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает чувствительность сосудистой стенки к прессорным аминам и влияет на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, то есть обеспечивает комплексную вазопротекцию. Важной особенностью индапамида является наличие дополнительных плейотропных свойств: некоторый антагонизм по отношению к ионам кальция, благоприятное влияние на состояние сосудистой стенки. Индапамид обеспечивает комплексную органопротекцию на уровне сердца, сосудов, почек и головного мозга.

Важным является тот факт, что тиазидные/тиазидоподобные диуретики снижают АД только у гипертензивных пациентов, практически не оказывая гипотензивного действия у нормотензивных лиц.

Считается, что ГХТЗ имеет дозозависимый характер влияния на уровень офисного АД, у индапамида такой зависимости не выявлено, в то время как для хлорталидона предполагается наличие как дозозависимого, так и дозозависимого механизмов действия.

Тиазидные диуретики оказывают неблагоприятное влияние на углеводный обмен (ухудшение показателей гликемии) и на липидный обмен в виде повышения содержания в крови общего холестерина и триглицеридов. К тому же хлорталидон и ГХТЗ, в отличие от индапамида, оказывают более выраженное влияние на метаболические параметры, в частности на уровень мочевой кислоты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики имеют высокую биодоступность. Благодаря значительной липофильности и умеренной способности связываться с белками они глубоко проникают в органы и ткани. ГХТЗ и хлорталидон слабо метаболизируются в печени и выводятся с мочой в почти неизменном виде. Индапамид почти полностью метаболизируется в печени, небольшая часть активного препарата выводится почками. Эти особенности нужно учитывать при выборе диуретика на фоне сопутствующей патологии.

Тиазидоподобные диуретики имеют больший период полувыведения по сравнению с тиазидными. Биодоступность и период полувыведения объясняют различия в фармакокинетике диуретиков. Время полувыведения ГХТЗ составляет 6–14 ч, что позволяет эффективно назначать его 1 раз в сутки, причем период полувыведения коррелирует с клиренсом креатинина. Основные фармакокинетические характеристики и режим дозирования диуретиков для лечения пациентов с АГ представлены в табл. 5.

**Основные фармакокинетические свойства тиазидных
и тиазидоподобных диуретиков**

Препарат	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Связь с белками, %	Длительность гипотензивного действия, ч	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
ГХТЗ	60–80	6–14	40	6–12	25–100	100
Хлорталидон	60–65	40–60	75	48–72	12,5–50	200
Индапамид	93	14–18	71–79	24	2,5	10

Биодоступность ГХТЗ значительно снижается при застойной сердечной недостаточности или нарушении функции почек (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Хлорталидон является гораздо более длительнодействующим ЛП с периодом полувыведения 40–60 ч, что делает его более эффективным, чем ГХТЗ. Кроме того, хлорталидон имеет большой объем распределения за счет проникновения в эритроциты, но высвобождение из эритроцитов в плазму осуществляется медленно, что обеспечивает постепенную экскрецию почками.

Тиазидоподобный диуретик индапамид абсорбируется очень быстро, достигая пика концентрации в сыворотке в течение 1 ч после введения. Однако его форма SR (sustained release — замедленное высвобождение) обеспечивает более медленное его выведение (17–27 % в первые 4 ч, 35–55 % в течение 8 ч, более 70 % после 16 ч приема), в связи с чем при использовании такой формы индапамида можно избежать резких колебаний концентрации препарата, улучшается соотношение эффективность/переносимость: при меньшей дозе индапамида эффективность остается такой же, однако количество нежелательных реакций гораздо меньше (в частности, меньше риск развития гипокалиемии).

Положительным свойством диуретиков является их способность усиливать действие других антигипертензивных ЛП при использовании их в комбинации.

Показания и противопоказания

Показания к применению у пациентов с АГ: АГ — в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными ЛП. Хлорталидон — в терапии АГ, эссенциальной, нефрогенной или изолированной систолической при клиренсе креатинина > 30 мл/мин.

Противопоказания к применению:

- анурия;
- повышенная чувствительность к производным сульфонамида;
- одновременный прием ЛП, удлиняющих интервал QT;
- печеночная или почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- резистентные к терапии гипокалиемия или гиперкальциемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- возраст до 18 лет;
- симптоматическая гиперурикемия (подагра);
- беременность, период лактации.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Большинство нежелательных реакций на фоне терапии диуретиками связаны с их дозировкой и длительностью использования.

Нежелательные реакции, которые возникают:

1. Часто: пятнисто-папулезная сыпь, низкое содержание калия в крови.
2. Нечасто: рвота, пурпура, удлинение интервала QT на электрокардиограмме.
3. Редко: головокружение, чувство усталости, головная боль, парестезии, тошнота, запоры, сухость в ротовой полости.
4. Очень редко: уменьшение количества клеток крови, анемия, расстройство сердечного ритма, артериальная гипотензия, панкреатит, почечная недостаточность, нарушения функции печени, вазомоторный отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, высокий уровень кальция в крови.
5. С неизвестной частотой: печеночная энцефалопатия на фоне печеночной недостаточности, обострение системной красной волчанки, фотосенсибилизация, низкое содержание натрия в крови, дегидратация, ортостатическая гипотензия, метаболический алкалоз, высокий уровень мочевой кислоты и глюкозы в крови, гипокалиемия и гипомagneмия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Назначение диуретиков совместно с иАПФ или БРА может снижать случаи возникновения клинически значимой гипокалиемии. Поддержание калиевого гомеостаза является очень важным, так как с этим связаны нарушения метаболизма глюкозы, которые наблюдаются на фоне терапии тиазидными/тиазидоподобными диуретиками.

Назначение диуретиков совместно:

- 1) с препаратами лития: возможны симптомы передозировки;
- 2) антиаритмическими ЛП из классов Ia и IIIa (хининидин, гидрохининидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид); некоторыми антипсихотическими ЛП (производные фенотиазина: хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин; бензамиды: амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд; бутирофеноны: дроперидол, галоперидол); прочими (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин при внутривенном введении, галофантрин, пентамидин, мизоластин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин при внутривенном введении): возможно удлинение интервала QT, снижение ЧСС и появление аритмии, особенно на фоне низкого уровня калия в крови;
- 3) НПВП (при приеме внутрь), высокими дозами салицилатов (> 3 г/сутки): возможно снижение гипотензивного эффекта, повышение риска развития острой почечной недостаточности у обезвоженных пациентов. Рекомендован контроль функции почек;
- 4) метформин: возможно развитие ацидоза. Рекомендован контроль уровня креатинина в крови;
- 5) йодсодержащими рентгеноконтрастными средствами: на фоне обезвоживания, вызванного диуретиками, повышается риск развития острой почечной недостаточности;
- 6) трициклическими антидепрессантами, нейролептиками: усиление гипотензивного действия и риск развития ортостатической гипотензии;
- 7) солями кальция: снижение выведения кальция почками и риск повышения уровня кальция в крови. Рекомендован контроль уровня кальция в крови;
- 8) циклоспорином, такролимусом: риск повышения уровня креатинина в крови. Рекомендован контроль уровня креатинина в крови;
- 9) кортикостероидами, тетракозактидом (при приеме внутрь): снижение гипотензивного эффекта.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Задание № 1

Выписать в форме врачебных рецептов и указать показания к применению выписанных лекарственных форм:

1. Селективный БАБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом в таблетках.
2. Нифедипин.
3. Эналаприл в таблетках.

4. Лозартан.
5. Неселективный БАБ в таблетках.
6. Кандесартан.
7. Лизиноприл.
8. Индапамид.
9. ГХТЗ.
10. Амлодипин.

Задание № 2

Выписать в форме врачебных рецептов:

1. ЛП для лечения АГ из группы диуретиков.
2. ЛП для лечения АГ, учитывая наличие у пациента сахарного диабета.
3. ЛП для купирования гипертонического криза.

Тесты

1. К БАБ относятся:

- | | |
|----------------|----------------|
| а) бисопролол; | г) индапамид; |
| б) валсартан; | д) метопролол. |
| в) нифедипин; | |

2. Укажите противопоказания к назначению БАБ:

- а) выраженная брадикардия;
- б) совместный прием с органическими нитратами;
- в) АГ;
- г) артериальная гипотензия.

3. Рефлекторная тахикардия возникает при применении:

- | | |
|-----------------|-----------------|
| а) бисопролола; | в) метопролола; |
| б) нифедипина; | г) дилтиазема. |

4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента:

- а) блокируют рецепторы АТ II;
- б) стимулируют продукцию почечного альдостерона;
- в) блокируют переход неактивного АТ I в активный АТ II;
- г) неэффективны при сердечной недостаточности.

5. Нехарактерная для иАПФ нежелательная реакция:

- | | |
|----------------------------|-------------------|
| а) артериальная гипотония; | в) гипокалиемия; |
| б) сухой кашель; | г) гиперкалиемия. |

6. Механизм гипотензивного действия лозартана:

- а) конкурентный антагонизм альдостерону;
- б) блокада БАБ;
- в) блокада рецепторов АТ II;
- г) блокада ангиотензинпревращающего фермента.

7. Абсолютным противопоказанием к назначению БАБ является:

- а) сахарный диабет;
- б) атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени;
- в) тахикардия;
- г) сердечная недостаточность.

8. Для лечения АГ применяются:

- а) иАПФ;
- б) тиазидные диуретики;
- в) антагонисты кальция;
- г) все перечисленное.

9. Противопоказанием к назначению БРА является:

- а) сухой кашель;
- б) атриовентрикулярная блокада 2-й степени;
- в) гиперкалиемия;
- г) АГ.

10. К иАПФ относится:

- а) моксонидин;
- б) метопролол;
- в) эналаприл;
- г) индапамид;
- д) амлодипин.

11. При подагре противопоказано применение:

- а) тиазидных диуретиков;
- б) α -блокаторов;
- в) антагонистов кальция.

12. Укажите препараты, относящиеся к БАБ:

- а) карведилол;
- б) амлодипин;
- в) лозартан;
- г) празозин;
- д) атенолол.

Ответы: 1 — а, д; 2 — а, г; 3 — б; 4 — в; 5 — в; 6 — в; 7 — б; 8 — г; 9 — в; 10 — в; 11 — а; 12 — а, д.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Леонова, М. В.* Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции / М. В. Леонова // Медицинский Совет. – 2024. – № 5. – С. 30–39.
2. *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension* The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 41, iss. 12. – P. 1874–2071.
3. *2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO)* / J. W. McEvoy, C. P. McCarthy, R. M. Bruno [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178> (date of access: 01.09.2024).
4. *Реестр лекарственных средств Республики Беларусь* // УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – URL: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results (дата обращения: 01.09.2024).

Дополнительная

5. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?* / F. H. Messerli, S. Bangalore, C. Bavishi, S. F. Rimoldi // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, iss. 13. – P. 1474–1482.
6. *Башмаков, Ю. Э.* Бета-адреноблокаторы и хроническая болезнь почек : литературный обзор / Ю. Э. Башмаков, А. Н. Федосеев, В. Е. Денисова // *Качественная клиническая практика*. – 2023. – № 4. – С. 68–77.
7. *Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: как правильно сделать выбор?* / О. Д. Остроумова, О. А. Полякова, А. И. Листратов [и др.] // *Кардиология*. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 89–97.
8. *Кочетков, А. И.* Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? / А. И. Кочетков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 994–1001.
9. *Клинический протокол диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением* : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06 июня 2017 г. № 59 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/bolezni-sistemy-krovoobrashcheniya.php> (дата обращения: 01.09.2024).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	3
Антигипертензивные лекарственные препараты	4
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	5
Блокаторы рецепторов ангиотензина	12
Бета-адреноблокаторы	16
Блокаторы кальциевых каналов	23
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	28
Самоконтроль усвоения темы	32
Список использованной литературы	35