

Тема лекции:
«Антигипертензивные средства»

Артериальная гипертензия

Антигипертензивные средства – это препараты, снижающие артериальное давление (АД) вне зависимости от его исходного уровня

Артериальная гипертензия (АГ) – это стойкое повышение АД (более 140/90) у лиц, которые не принимают антигипертензивные препараты, зарегистрированное не менее, чем при двух врачебных осмотрах, при которых АД измеряли как минимум дважды.

Величина систолического АД зависит от ударного объема левого желудочка, максимальной скорости изгнания крови, эластичности аорты.

Величина диастолического АД зависит от общего периферического сопротивления, числа сердечных сокращений в минуту.

Артериальная гипертензия

Виды АГ:

1. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) – состояние, при котором повышенное АД является основным симптомом заболевания

2. Симптоматическая гипертензия – симптом, возникающий на фоне других заболеваний (заболеваний почек, эндокринной системы, при поражении ЦНС и др.)

Основными звеньями патогенеза АГ является повышение активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к увеличению сердечного выброса, сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови.

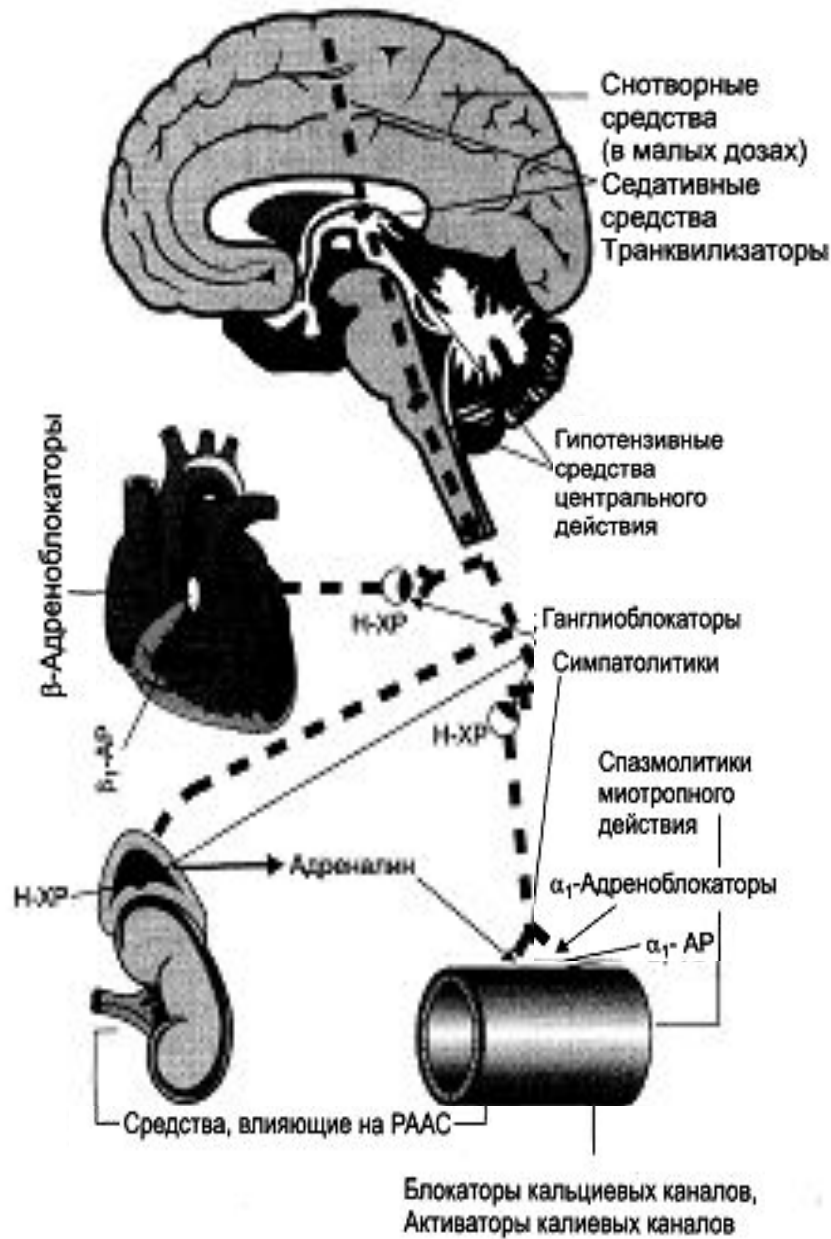
Снижение повышенного АД и поддержание на нормальном уровне позволяет предупредить повреждение органов-мишеней: левого желудочка, сосудов сетчатки, почек, сосудов.

Антигипертензивные средства

Классификация антигипертензивных средств:

1. β -адреноблокаторы, α и β -адреноблокаторы
2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
3. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
4. Блокаторы медленных кальциевых каналов
5. Диуретики
6. Агонисты имидазолиновых рецепторов
7. α_1 -адреноблокаторы
8. Центральные α_2 -адреномиметики
9. Вазодилататоры
10. Ганглиоблокаторы
11. Симпатолитики

Локализация действия антигипертензивных средств:



Адреноблокаторы: β -адреноблокаторы

Механизм гипотензивного действия:

- снижение сердечного выброса за счет блокады β_1 -адренорецепторов сердца за счет снижения сократимости миокарда и уменьшения ЧСС
- уменьшение симпатической стимуляции периферических сосудов за счет блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов и уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон;
- торможение секреции ренина почками.

При АГ преимущественно используются длительно действующие кардиоселективные β -адреноблокаторы – атенолол, метопролол, бисопролол.

Адреноблокаторы: α и β -адреноблокаторы

Лабеталол (Labetalolum, табл. по 100 и 200 мг), карведилол (Carvedilolum, табл. по 12,5 и 25 мг) вызывают длительное гипотензивное действие за счет неселективной блокады β -адренорецепторов и селективной блокады α_1 -адренорецепторов:



- блокада β -адренорецепторов сердца приводит к снижению сердечного выброса;
- блокада α_1 -адренорецепторов уменьшает тонус периферических сосудов.

↓ АД
без рефлекторного
↑ ЧСС

Дополнительными эффектами карведилола являются антиоксидантное действие и снижение уровня атерогенных липопротеинов плазмы крови.

Адреноблокаторы: α_1 -адреноблокаторы

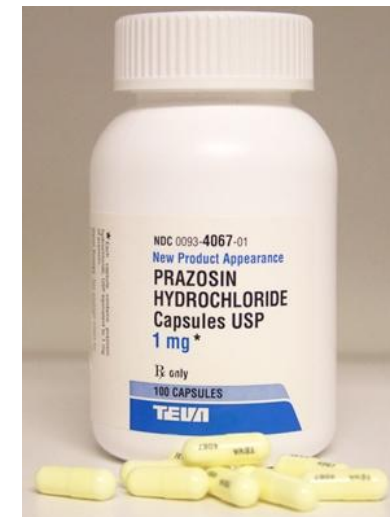
Селективная блокада α_1 -адренорецепторов вызывает:

- расширение артериальных и венозных сосудов, уменьшение общего периферического сопротивления, венозного возврата крови к сердцу, в результате снижется АД, возможна рефлекторная тахикардия;
- нормализацию липидного состава крови: снижают количество липопротеинов низкой плотности и повышают количество липопротеинов высокой плотности;
- снижение тонуса гладких мышц шейки мочевого пузыря, простаты.

Препараты:

Доксазозин (Doxazosinum, табл. по 4 мг),

Празозин (Prazosinum, табл. по 1 и 5 мг)



Центральные α_2 -адреномиметики

Стимуляция α_2 -адренорецепторов ЦНС:

- приводит к повышению активности блуждающего нерва и угнетению активности сосудодвигательного центра, в результате снижается сила и ЧСС, расширяются сосуды и снижается артериальное давление;
- оказывает болеутоляющее действие.



Клофелин (Clorhelinum, табл. по 0,075 мг) кроме активации α_2 -рецепторов ЦНС стимулирует пресинаптические α_2 -рецепторы окончаний адренергических нейронов, уменьшая выделение норадреналина и таким образом снижая влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды, что приводит к снижению АД. Применяют для терапии гипертонического криза, при глаукоме, для потенцирования наркоза. Побочное действие: ортостатическая гипотензия, синдром отмены, сухость во рту, сонливость, вялость.

Центральные α_2 -адреномиметики

Метилдофа (Methyldopa, табл. по 250 мг) является пролекарством, в ЦНС превращается в активный метаболит (метилнорадреналин), которые стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы, вследствие чего снижается активность сосудодвигательного центра и тонус симпатической нервной системы.

По эффективности уступает клофелину.

Назначают при АГ, в том числе при беременности.

Побочное действие: вялость, сонливость, головная боль, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, нарушение функции печени, ортостатическая гипотензия.



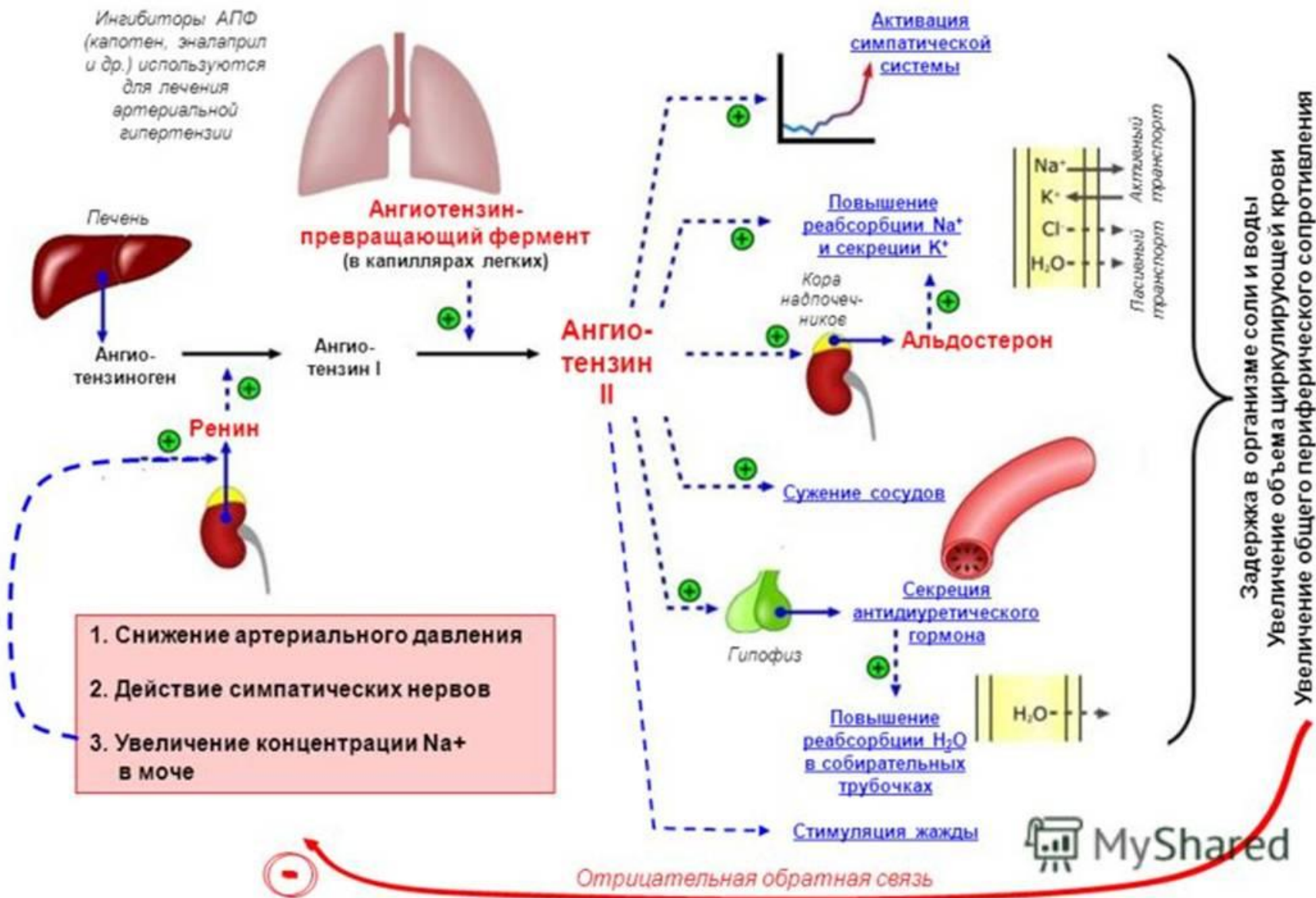
Средства, снижающие активность РААС

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – физиологическая гуморальная система регуляции сосудистого тонуса, с повышением активности которой связано развитие АГ.

Лекарственные средства, снижающие активность РААС:

1. β -блокаторы – угнетают секрецию ренина
2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) нарушают образование ведущего гормона РААС ангиотензина II
3. Блокаторы ангиотензиновых AT_1 -рецепторов препятствуют действию ангиотензина II

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Ингибиторы АПФ

Механизм действия – ингибирование синтеза ангиотензина II

Основные фармакологические свойства

1. Влияние на сердечно-сосудистую систему:

- антигипертензивное действие вследствие блокады выработки ангиотензина II и альдостерона, активации эндотелий-релаксирующего фактора, снижения уровня гипертрофии сосудистой стенки;
- регрессия гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности;
- антиангинальное действие вследствие снижения пре- и постнагрузки, расширением коронарных сосудов, образованием новых капилляров в сердце, торможением агрегации тромбоцитов и усилением фибринолитической активности.

Ингибиторы АПФ

Механизм действия – ингибирование синтеза ангиотензина II

Основные фармакологические свойства

2. Внекардиальное влияние:

- нефропротективное действие вследствие нормализации внутриклубочковой фильтрации и снижения протеинурии при гломерулонефрите;
- снижение тканевой резистентности к инсулину, предупреждение диабетических нейро- и ангиопатий;
- антиатеросклеротическое действие за счет снижения проницаемости эндотелия артерий и их инфильтрации липопротеинами;
- урикозурическое действие;
- канцеропротективное и цитопротективное действие

Ингибиторы АПФ

Каптоприл (Captoprilum, табл. по 25 и 50 мг) – 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 (Enalaprilum, табл. по 5, 10 и 20 мг) обладает высокой эффективностью и безопасностью. Является пролекарством: в печени превращается в эналаприлат, обладающий высокой степенью связывания с АПФ.



Ингибиторы АПФ

Лизиноприл (Lisinoprilum, табл. по 2,5; 5 и 10 мг) – активный метаболит эналаприла, выражено ингибирующий АПФ.

Периндоприл (Perindoprilum, табл. по 5 и 10 мг) 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.



Ингибиторы АПФ

Основные побочные эффекты:

- наиболее частый, встречается примерно у 25 % пациентов – сухой кашель (связан с повышением уровня брадикинина)
- остальные встречаются у 1-3 % пациентов – гиперкалиемия, диспептические явления, головная боль, ортостатическая гипотензия, аллергические реакции.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АТ)

Препараты этой группы препятствуют действию ангиотензина II на АТ₁-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.

Препараты:

Лозартан (Losartanum, табл. по 12,5; 25; 50 и 100 мг);

Валсартан;

Ирбесартан



Блокаторы медленных (L) кальциевых каналов

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

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

Диуретики

Основной механизм гипотензивного действия:

- увеличение экскреции Na^+ , уменьшение объема плазмы крови, снижение сердечного выброса (ранний период действия);
- снижение периферического сосудистого сопротивления из-за уменьшения концентрации 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.

Агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов

Моксонидин (Moxonidinum, табл. по 0,2 и 0,4 мг) избирательно стимулирует I₁-имидазолиновых рецепторов и в меньшей степени α₂-адренорецепторы в продолговатом мозге, в связи с чем тормозит активность сосудодвигательного центра.

Моксонидин уменьшает гипертрофию левого желудочка, улучшает капиллярное кровоснабжение миокарда, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшает содержание ренина и ангиотензина II.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, не метаболизируется при первом прохождении через печень; назначают 1-2 раза в сутки.

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



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 (Reserpinum, табл. по 0,1 и 0,25 мг) 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.



Периферические сосудорасширяющие средства (вазодилататоры)

Препараты этой группы действуют непосредственно на гладкомышечные волокна кровеносных сосудов, вызывая их расслабление, что влечет за собой снижение АД.

Натрия нитропруссид (*Natrii nitroprussidum*, порошок в амп. по 25, 30 и 50 мг)

Расширяет артериальные и венозные сосуды, оказывает быстрый и непродолжительный антигипертензивный эффект, снижает нагрузку на сердце и потребность сердца в кислороде.

Препарат вводят только внутривенно под контролем АД, растворяют перед применением, т.к. он на свету не стабилен. Применяют для купирования гипертонического криза, при острой сердечной недостаточности, отеке легких, для создания управляемой гипотонии.

Побочное действие: головная боль, головокружение, тошнота, потеря сознания, выраженная гипотензия, тахикардия.



Периферические сосудорасширяющие средства (вазодилататоры)

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.



Ганглиоблокаторы

При блокаде вегетативных ганглиев уменьшается поток импульсов от ЦНС к сосудам, что приводит к снижению их тонуса.

Вследствие выраженных побочных эффектов ганглиоблокаторы находят ограниченное применение для купирования гипертонического криза.

Препараты:

- длительного действия (6-12 ч):

Бензогексоний (Benzohexonium, 2,5 % р-р в амп. по 1 мл);

- средней длительности действия (2-2,5 ч):

Пентамин (Pentaminum, 5 % р-р в амп. по 1 и 2 мл);

- короткого действия (10-20 мин):

Гигроний (Hygronium, порошок во флаконах по 100 мг)