

Вещества, вливающие на сосудистый тонус

д.м.н., профессор Ларионов Л.П.

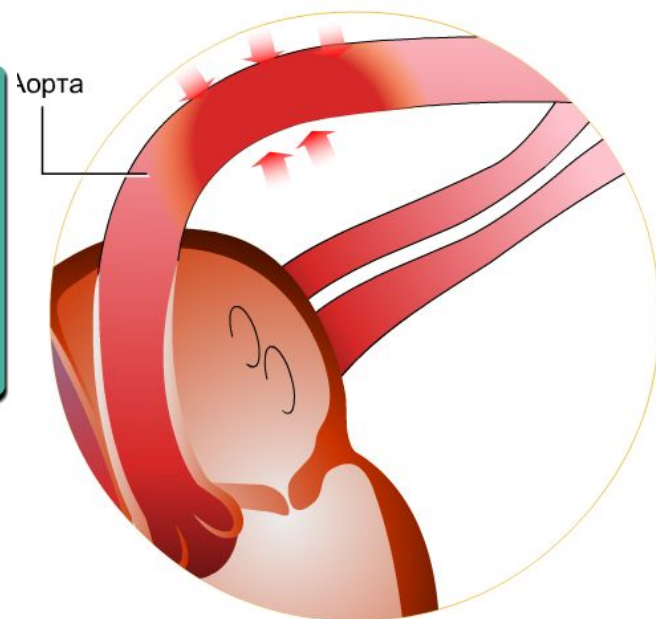


Артериальное давление (АД)

– это сила, с которой кровь давит на стенку артерий

120 = Систолическое давление
80 = Диастолическое давление

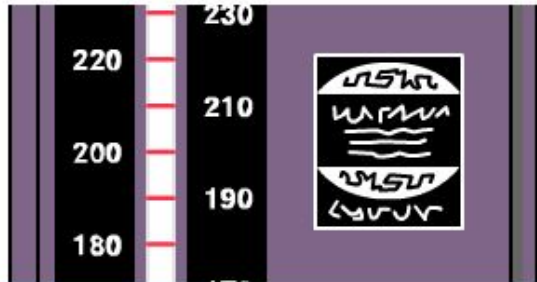
- Систола = сокращение
- Диастола = расслабление
- Возникают тоны сердца



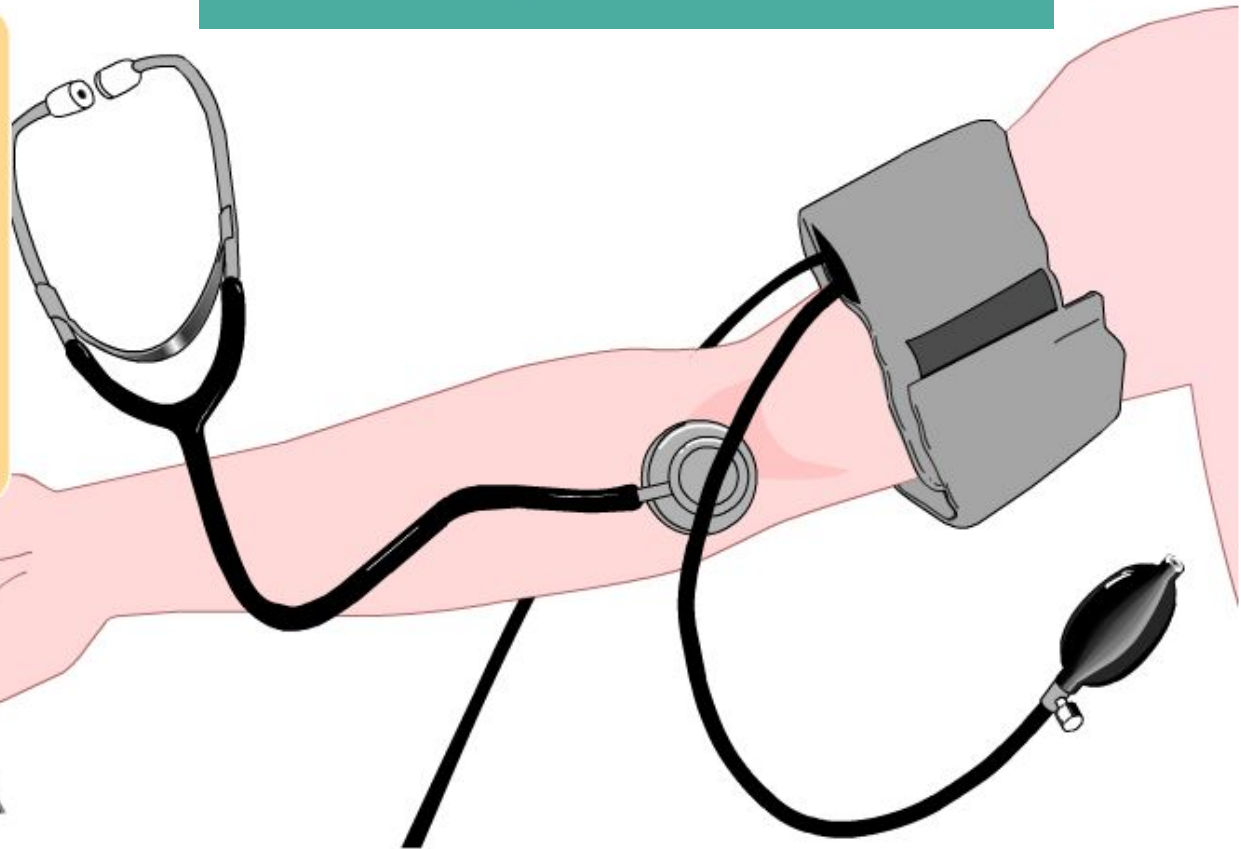
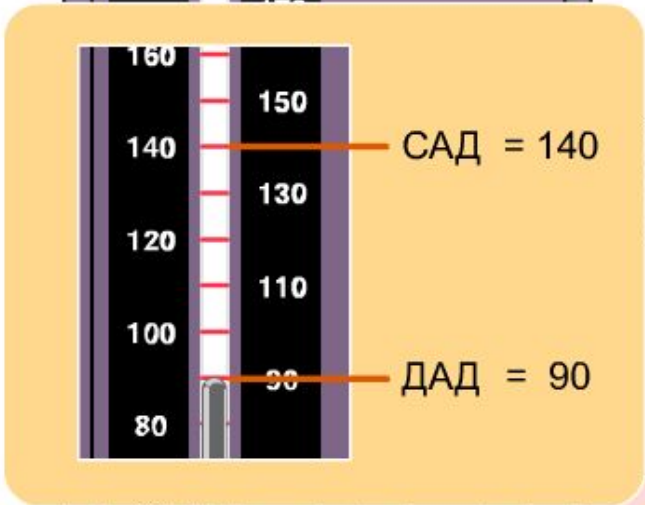
На АД влияют:

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

Измерение артериального давления



3 измерения АД	$\frac{140}{90}$	$\frac{127}{88}$	$\frac{159}{98}$
Среднее =	$\frac{142}{92}$	Гипертензия	



Другие приборы для измерения АД

Измеритель давления с ручным нагнетанием



Автоматический измеритель



Кистевой измеритель

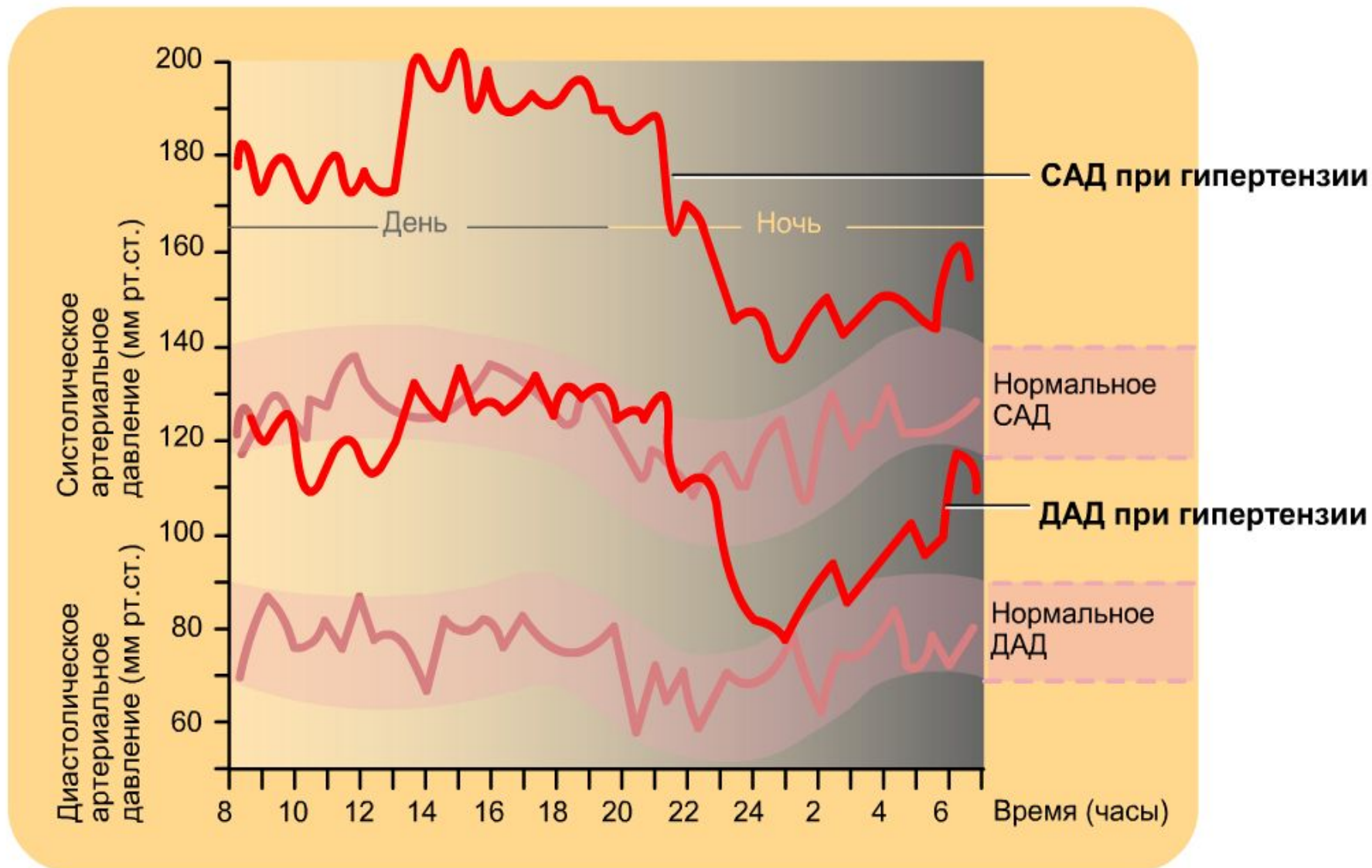


Пальцевой измеритель



Мониторирование АД

Измерение артериального давления в течение суток

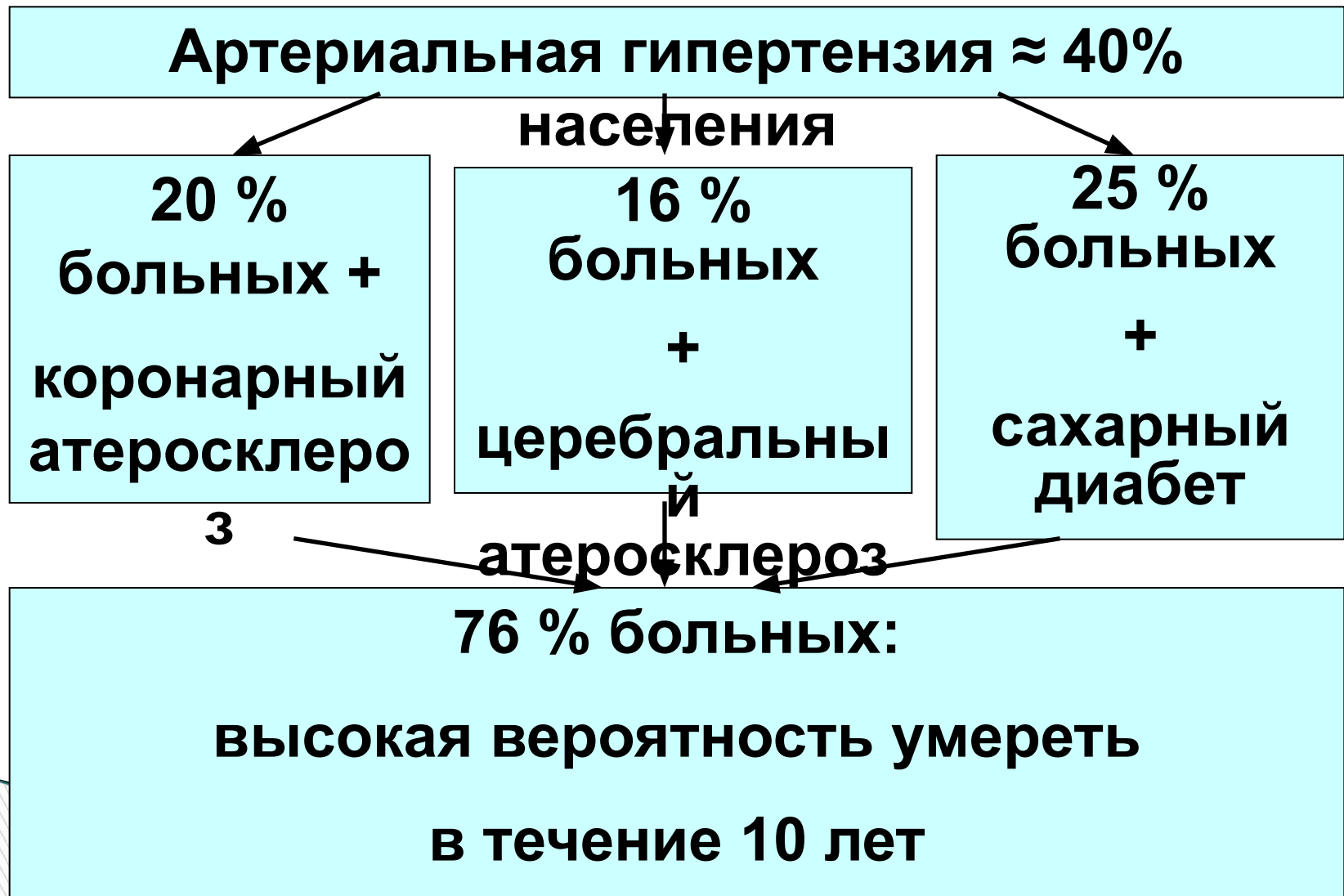


Классификация АГ по уровню АД (ВОЗ-МОГ, 1999)

Категория	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	< 130	< 85
Высокое нормальное	130 – 139	85 - 89
Гипертония 1-й степени (мягкая)	140 – 159	90 - 99
Подгруппа: пограничная	140 - 149	90 - 94
Гипертония 2-й степени (умеренная)	160 – 179	100 - 109
Гипертония 3-й степени (тяжелая)	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥140	< 90

Эпидемиология АГ

Россия: популяция высокого риска



Артериальная гипертензия

Типы гипертензии

Первичная гипертензия

Вторичная гипертензия

Факторы, способствующие развитию гипертонической болезни

Гипертоническая болезнь («эссенциальная АГ»)



Возраст



Пол



Генетика

Артериальная гипертензия

Типы гипертензии

Первичная гипертензия

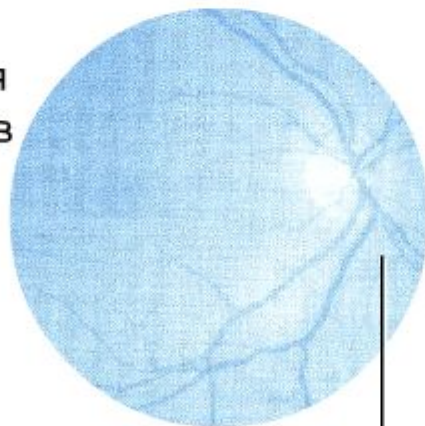
Вторичная гипертензия

Фоновые состояния или заболевания

● Заболевание почек



● Нарушение развития кровеносных сосудов



Сужение артерий

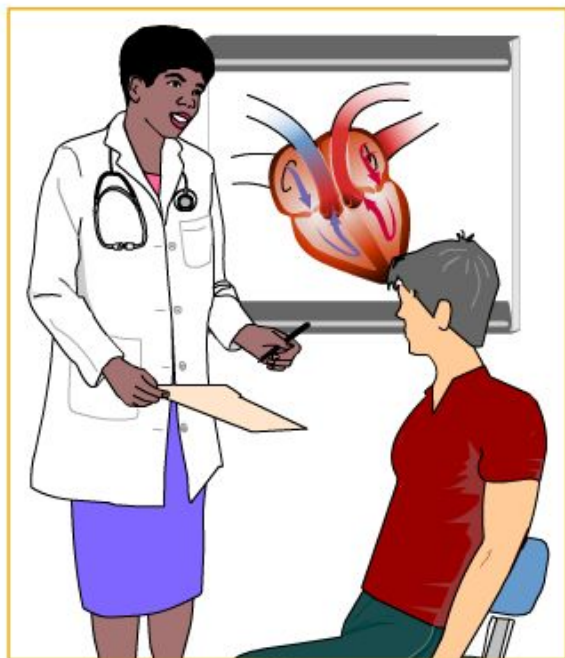
● Гормональное нарушение

● Беременность



Исследование причин изменения АД

Физикальное обследование



Другие симптомы

- Отеки рук или ног
- Отклонения биохимических показателей крови

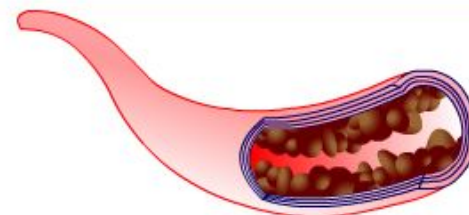
Изменения глаза



Изменения тонов сердца

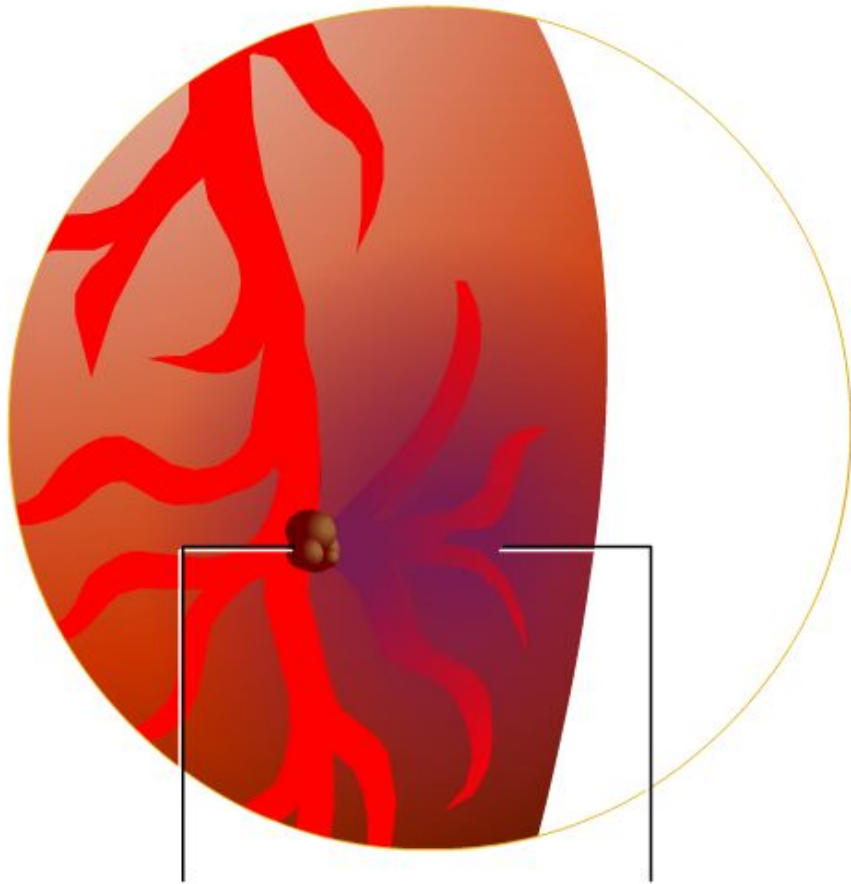


Изменения артерий



Осложнения (следствия) АГ

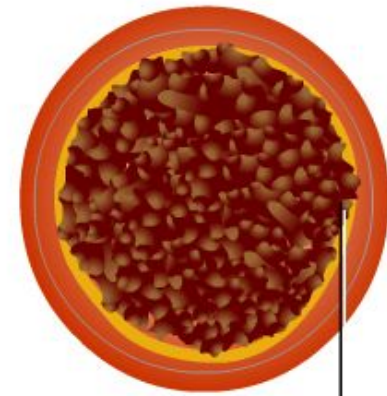
Стенокардия



Коронарный
атеросклероз

Инфаркт миокарда
(сердечный приступ)

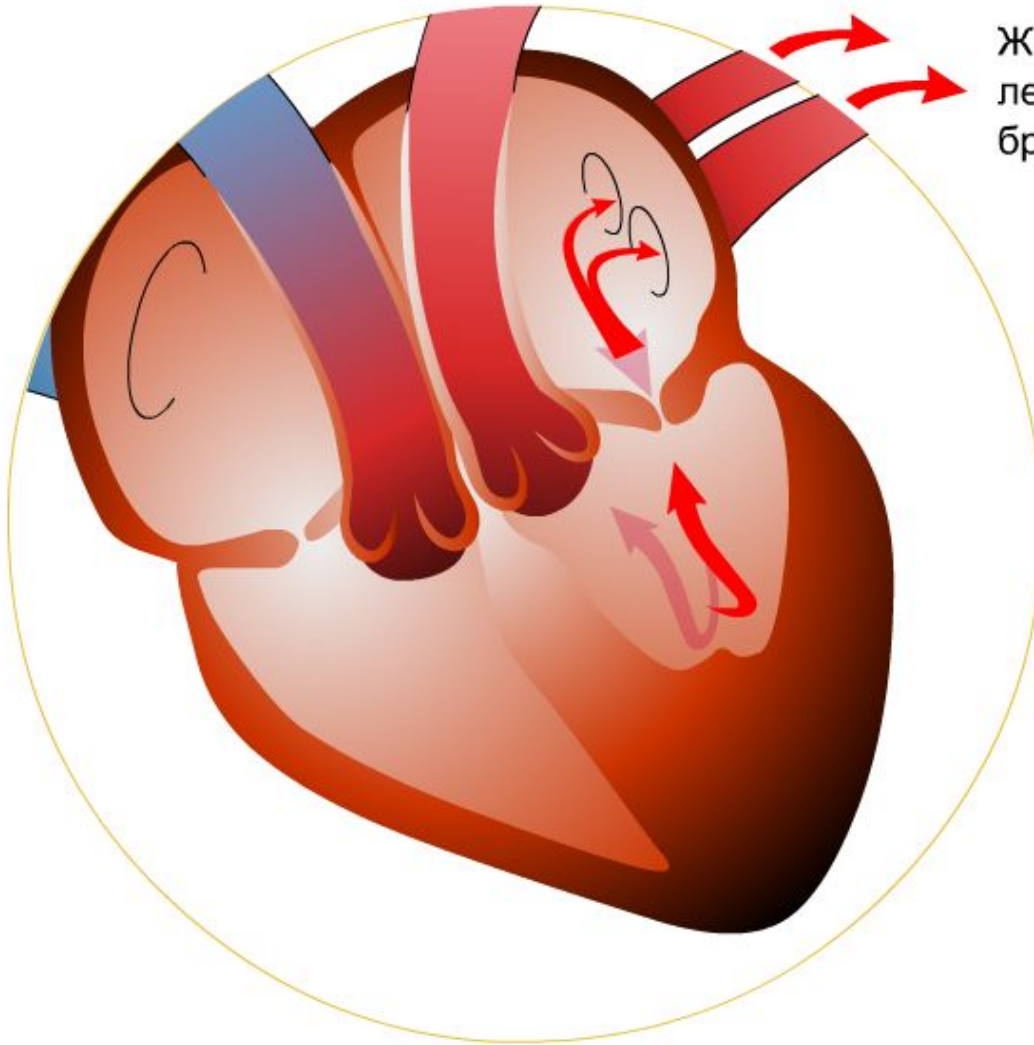
Поперечный разрез
коронарной артерии



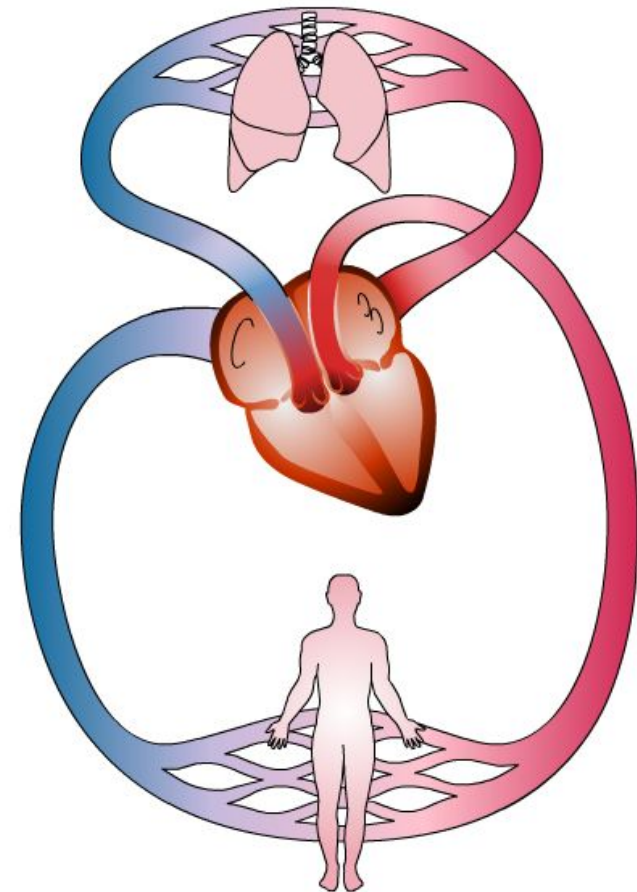
Бляшка

Осложнения (следствия) АГ

Застойная сердечная недостаточность

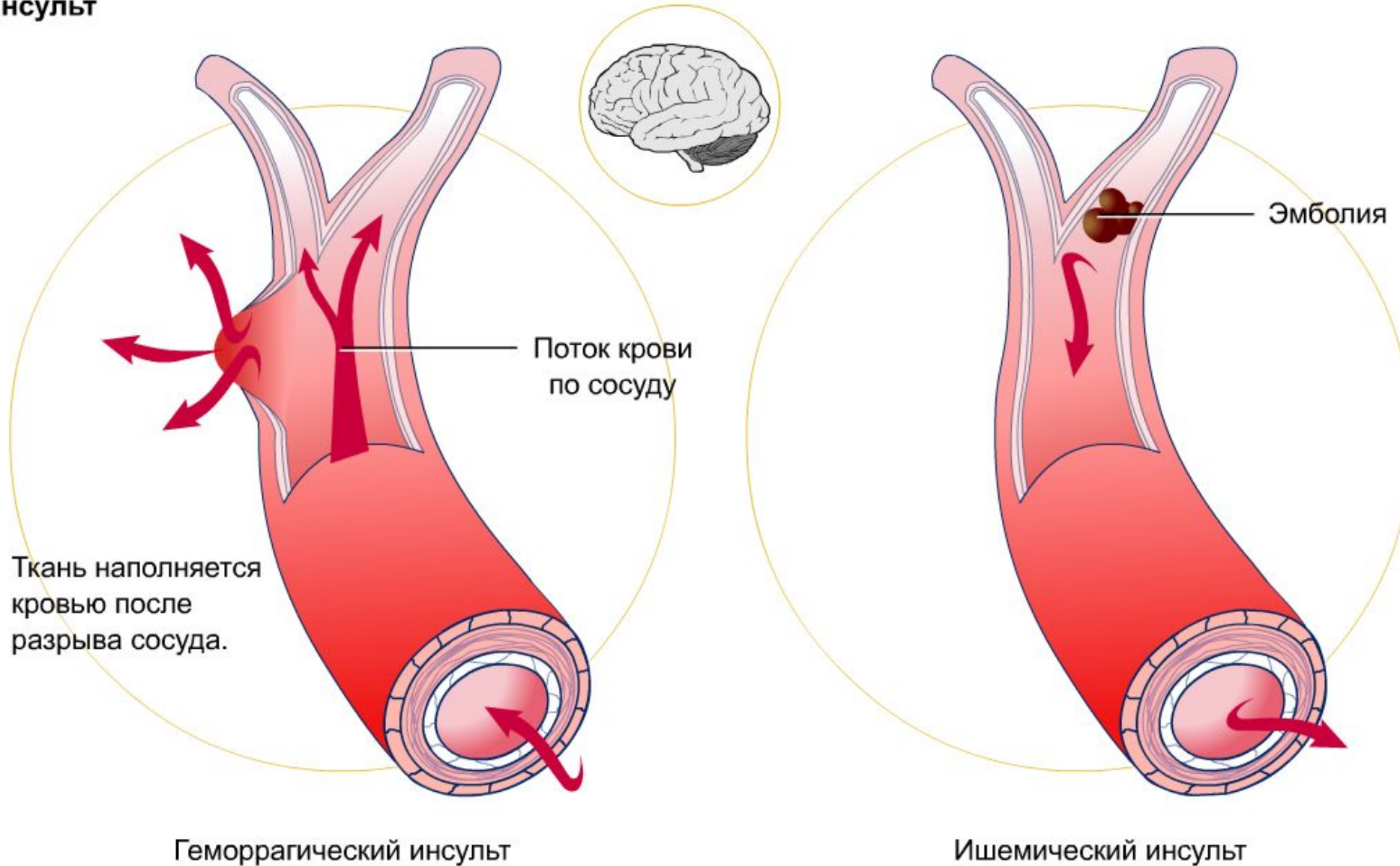


Жидкость застаивается в легких, конечностях и брюшной полости.



Осложнения (следствия) АГ

Инсульт

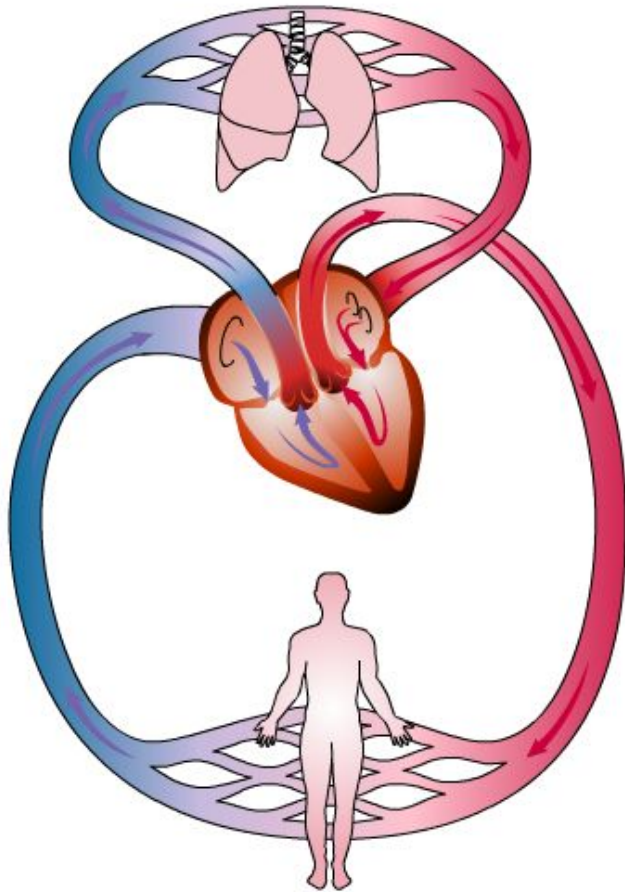


Цели лечения АГ:

1. У молодых людей и людей среднего возраста, а также больных сахарным диабетом - до оптимального АД (130/85 мм рт.ст.)
2. У больных пожилого возраста - до повышенного нормального АД (140/90 мм рт.ст.)

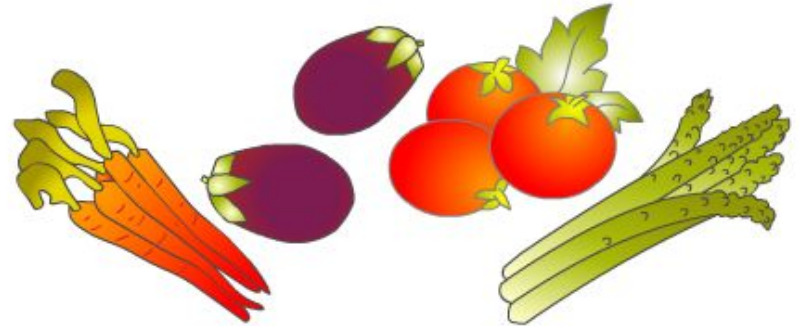
«Ступенчатое» лечение АГ

Холестерин крови



Ограничение NaCl –1 чайная ложка (6 г. натрия)

Диета



Лекарства



Лечение АГ

Физическая активность



Лечение АГ

Снижение стресса

Седативные ЛС
Транквилизаторы



Прекращение курения!

Избегайте стресса



Применяйте методы
релаксации



Приложение
к приказу Министерства
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
от 22.11.2004 г. N 254

СТАНДАРТ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: артериальная гипертония

Код по МКБ-10: I10

Фаза: первичная диагностика

Стадия: все стадии

Осложнение: любые осложнения

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь

1.1. ДИАГНОСТИКА

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.10.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.002	Визуальное исследование при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.003	Пальпация при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.004	Перкуссия при патологии сердца и перикарда	1	1
A01.10.005	Аускультация при патологии сердца и перикарда	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.26.003	Офтальмоскопия	1	1
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	1

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <****>
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,3		
	Диуретики		1		
		Гидрохлортиазид	0,5	23,44 мг	4218,75 мг
		Индапамид	0,5	2,50 мг	450,00 мг
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			0,9		
	Бета-адреноблокаторы		0,4		
		Атенолол	0,1	116,67 мг	21000,00 мг
		Бетаксоллол	0,3	11,67 мг	2100,00 мг
		Бисопролол	0,3	10,83 мг	1950,00 мг
		Карведилол	0,3	37,5 мг	6750,00 мг
	Ингибиторы АПФ		0,4		
		Каптоприл	0,4	125 мг	22500 мг
		Периндоприл	0,4	6 мг	1080,00 мг
		Эналаприл	0,2	20 мг	3600,00 мг
	Антагонисты кальция		0,2		
		Амлодипин	0,6	5 мг	900,00 мг
		Верапамил	0,4	240 мг	43200,00 мг
	альфа 1-адреноблокаторы		0,001		
		Доказозин	0,5	7,5 мг	1350,00 мг
		Теразозин	0,5	10 мг	1800,00 мг
	Центральные агонисты альфа2-адренорецепторов и селективные агонисты имидазолиновых рецепторов		0,01		
		Моксонидин	0,8	0,4 мг	72,00 мг

<*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<***> Ориентировочная дневная доза.

<****> Эквивалентная курсовая доза.

Лекарства от повышенного артериального давления



КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

I. Нейротропные гипотензивные средства:

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:

- А. Стимуляторы имидазолиновых I_1 -рецепторов – Моксонидин;
- Б. Стимуляторы α_2 -адренорецепторов – Метилдофа;
- В. Стимуляторы I_1 и α_2 -рецепторов – Клонидин.

2. Ганглиоблокаторы – Пентамин.

3. Симпатолитики – Резерпин, Гуанетидин, Раунатин, Бретилия тозилат.

4. Блокаторы α -адренорецепторов:

- А. Центральные α_1, α_2 -блокаторы - Бутироксан, Пророксан, Ницерголин;
- Б. Периферические α_1, α_2 -блокаторы - Фентоламин, Тропафен;
- В. α_1, α_2 -блокаторы и частичные агонисты - Дигидроэрготоксин, Вазобрал;
- Г. α_1 -блокаторы – Празозин.

5. Блокаторы β -адренорецепторов:

- А. Неселективные β_1, β_2 -блокаторы – Пропранолол, Соталол, Пиндолол;
- Б. Селективные β_1 -блокаторы – Атенолол, Ацебутолол, Целипролол.

6. Блокаторы α и β -адренорецепторов («гибридные

адреноблокаторы»)

II. Гуморальные гипотензивные средства:

1. Ингибиторы вазопептидаз:

А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – «-*прил».

Б. Ингибиторы АПФ и нейтральной эндопептидазы – Омапатрилат.

2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (антагонисты ангиотензина-II) – «-*сартан»: Лосартан, Валсартан, Ирбесартан.

III. Миотропные гипотензивные средства:

1. Блокаторы кальциевых каналов L-типа (антагонисты кальция) - Верапамил, Фалипамил, Дилтиазем, Нифедипин, Амлодипин.

2. Активаторы калиевых каналов – Диазоксид, Миноксидил, Никорандил.

3. Нитрогвазодилататоры – Натрия нитропруссид.

4. Спазмолитики разных групп – Апрессин, Дибазол, Дротаверин, Магния сульфат.

IV. Мочегонные средства (диуретики):

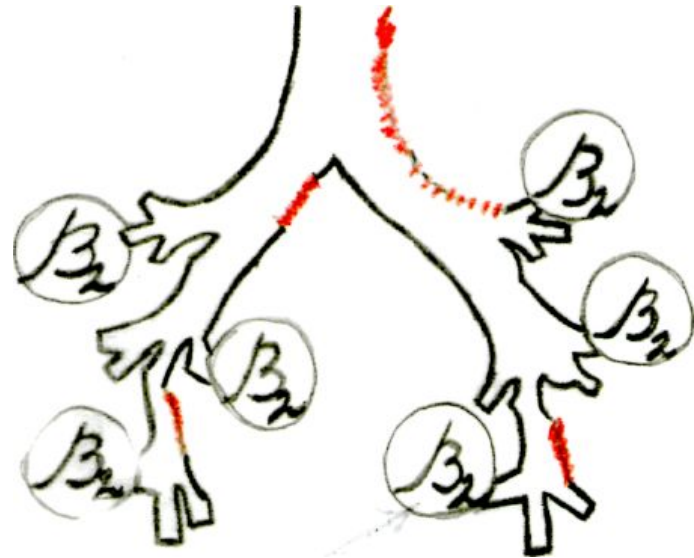
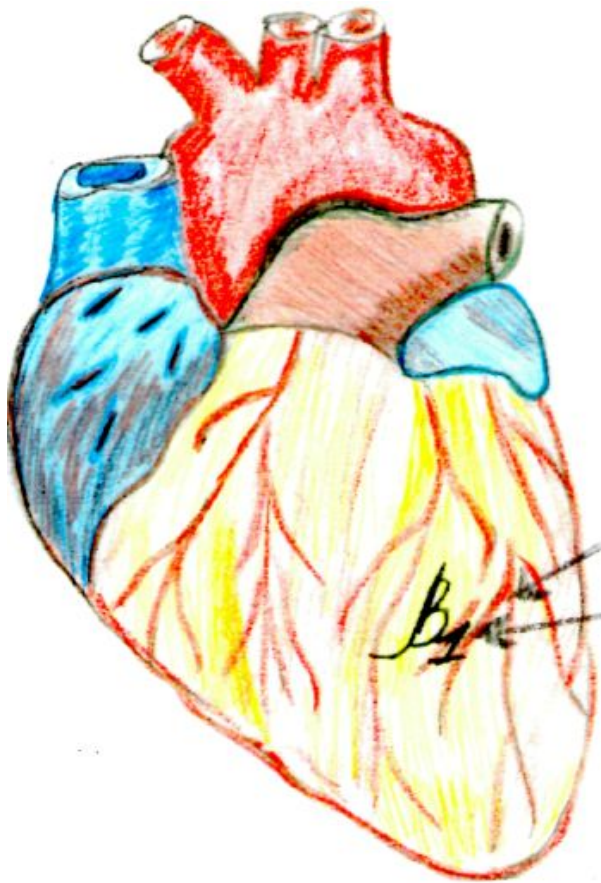
1. Тиазидные диуретики – Гипотиазид.

2. Петлевые диуретики – Фуросемид.

3. Калий-сберегающие диуретики – Спиринолактон.

$\beta_{2,1}$ - АДРЕНОМИМЕТИКИ

1. Орципреналина сульфат (алупент, астмопент) – $\beta_1\beta_2$
 2. Изадрин (изопропилнорадреналин, изопротеренол, изупрел, новодрин, эуспиран) - $\beta_1\beta_2$
- ▣ Изопропилнорадреналин (Изодрин) был получен еще в 1938 г. в процессе синтеза производных адреналина.
 - ▣ β_2 -адреномиметик.



АНАПРИЛИН
($\beta_{1,2}$ - адреноблокатор)
ТАЛИНОЛОЛ
(β_1 - адреноблокатор)

Средства, блокирующие β -адренорецепторы

β_1 -адреноблокаторы:

1. Талинолол (корданум);
2. Атенолол;
3. Метопролол.

$\beta_1\beta_2$ - адреноблокаторы:

1. Анаприлин (обзидан, индерал, пропранолол, стобетин);
2. Окспренолол (тразикор, коретал);
3. Бензодиксин;
4. Пиндолол (вискен);
5. Надолол (коргард);
6. Тимолол;
7. Бетаксолол (при лечении глаукомы).

Адреноблокаторы смешанного действия α_1 , β_1 и β_2 :

1. Лабеталол (трандат);
2. Амиодарон (кордарон).

ТРОПАФЕН ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ этиологического фактора развития гипертонической болезни

После введения гистамина систолическое и диастолическое АД у больных с феохромобластомой повышается на 60 - 40 мм рт. ст., а у больных гипертонией другой этиологии повышается на 40-30 мм рт. ст.

После внутривенного введения 1 мл 1% раствора тропafenа (т.е. 10 мг) у больных с катехоламинопродуцирующими опухолями систолическое и диастолическое АД снижается на 65-40 мм рт. ст., а у больных гипертонией другой этиологии - на 50-35 мм рт.ст.

ДИГИДРИРОВАННЫЕ алкалоиды спорыньи:

Дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин.

СПОРЫНЬЯ - маточные рожки (Рожки дикорастущей спорыньи, паразитирующей на ржи, представляют собой покоящуюся стадию (склероций) гриба.

В настоящее время их разводят также методом ферментации.

В 1918 г. выделен первый индивидуальный алкалоид – **ЭРГОТАМИН.**

СЛЕДУЕТ учитывать, что по химической структуре соединения этого ряда имеют элементы сходства с норадреналином, дофамином и серотонином. Это создаёт возможность для их взаимодействия с рецепторами, специфическими для этих биогенных аминов.

Алкалоиды спорыньи и их производные в той или иной степени стимулируют центральные дофаминовые рецепторы.

- ▣ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ для лечения нарушений периферического и мозгового кровообращения. Они обладают «венотонизирующим действием»
- ▣ **НИЦЕРГОЛИН** по химической структуре является аналогом алкалоидов спорыньи, содержащим, помимо эрголинового ядра, бромзамещенный остаток никотиновой к-ты.
- ▣ **НИЦЕРГОЛИН** оказывает α - адреноблокирующее д-е. Кроме того, он обладает спазмолитической активностью, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов, что в некоторой степени может быть связано с наличием в его молекуле остатка никотиновой к-ты.

ПОКАЗАНИЯ к назначению ницерголина явл-ся острые и хронические мозговые сосудистые расстройства, особенно при ранних нарушениях мозгового кровообращения (в том числе при церебральном атеросклерозе, последствиях тромбоза сосудов мозга др.), при мигрени, вертиго, расстройствах периферического кровообращения (артериопатии конечностей, болезни Рейно и др.), а также диабетическая ретинопатия, ишемические поражения зрительного нерва дистрофические заболевания роговицы глаз.

ПОБОЧНЫЕ проявления: гипотензия, головокружение, желудочно-кишечные расстройства, сонливость, или нарушение сна покраснение кожи лица и верхней половины тела (кислота никотиновая).

▣ **Маточные рожки (*Secale cornutum*) паразитируют на ржи и представляют собой покоящуюся стадию (склероций) гриба *Claviceps purpurea* (Fries)**

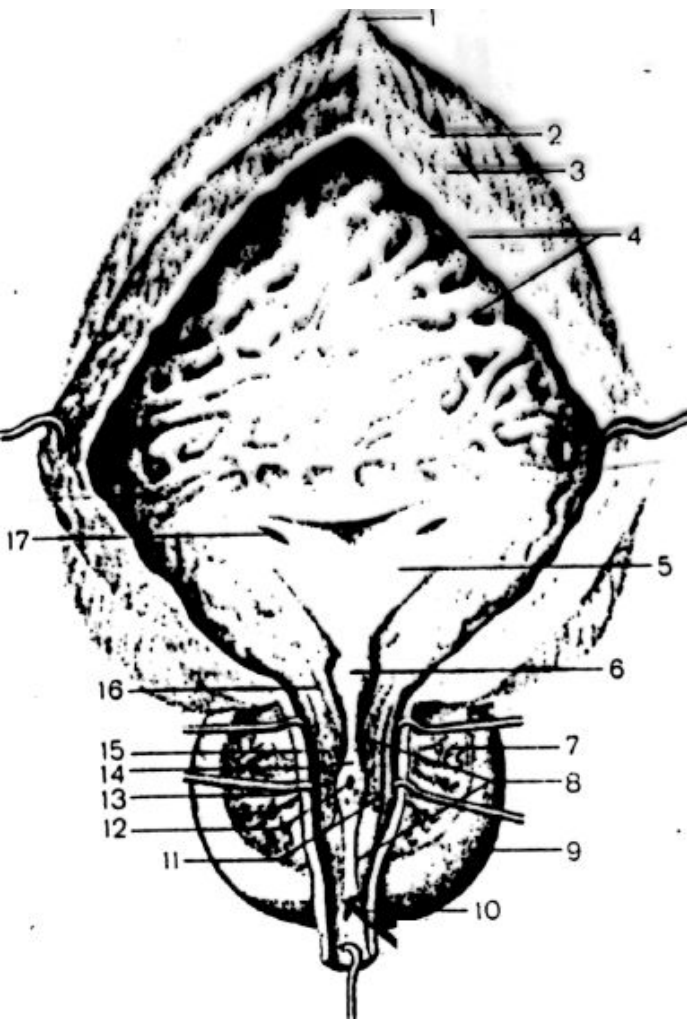


Рис. 8. Мочевой пузырь, предстательная часть мужского мочеиспускательного канала и предстательная железа (в разрезе).

1 — lig. umbilicale medianum; 2 — tun. muscularis (stratum iongitudinale externum):

3 — tun. muscularis (stratum circulare); 4 — lun. mucosa; 5 — trigonum vesicae; 6 — uvula vesicae:

7 — parenchyma; 8 — crista urethralis;

9 — prostata; 10 — pars membranacea; 11 — отверстия (ductuli prostatici); 12 — utriculus prostaticus; 13 — отверстие (ductus ejaculatorius);

14 — colliculus seminalis; 15 — pars prostatica;

16 — ostium urethrae internum; 17 — ostium ureteris.

КОРНАМ (тераозин)

ПРАЗОЗИН в 10 раз активнее фентоламина. Он оказывает одновременно артерио- и венорасширяющее д-е (несколько больше на венозные - объемные сосуды, уменьшает в связи с этим венозный приток крови к сердцу и облегчает работу сердца из-за уменьшения периферического сопротивления, т.е. уменьшает пре- и постнагрузку на миокард.

- Празозин ещё ингибирует фосфодиастеразу и накапливается цАМФ, а цАМФ мы уже знаем активизирует протеинкиназы и лишает взаимодействия актина с миозином.
- Празозин благоприятно влияет на показатели липидов сыворотки крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

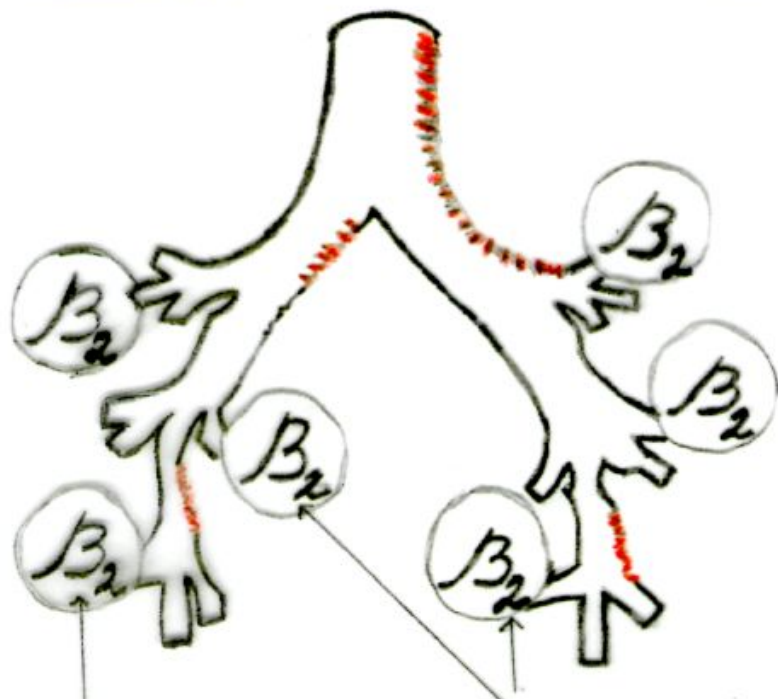
- ▣ **КОРНАМ** (теразозин) способствует нормализации липидного обмена: снижает содержание **общего** холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, **увеличивает** количество ЛПВП в крови.
- ▣ **Отмечается** снижение выраженности гипертрофии левого желудочка.
- ▣ Применяют празозин при ранних формах артериальной гипертензии. Гипотензивное д-е его усиливается при сочетании с тиазидными диуретиками (дихлотиазид и др.) β_1 -адреноблокаторами и др. антигипертензивными препаратами.
- ▣ В связи с уменьшением нагрузки, на сердце используется также празозин при лечении застойной сердечной недостаточности.

- ▣ **ПРАЗОЗИН** устраняет вазоспастические реакции коронарных артерий. ОДНОЙ из важнейших особенностей празозина, обнаруженной в последнее время, является его эффективность при консервативном (неоперативном) лечении больных аденомой предстательной железы в ранней стадии ("доброкачественной гипертрофии предстательной железы").
- ▣ **ДЕЙСТВИЕ** празозина основано на том, что нарушение мочеиспускания при аденоме предстательной железы в значительной мере связано с уменьшением просвета уретры и шейки мочевого пузыря из-за повышенной возбудимости содержащих в них α -адренорецепторов.
- ▣ Блокируя α_1 -адренорецепторы гладких мышц предстательной железы и шейки мочевого пузыря, способствует нормализации мочеиспускания у пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

- ▣ **БЛОКАДА** этих рецепторов обеспечивает расширение просвета уретры, не снижая при этом функции детрузора (мышечного слоя мочевого пузыря), что улучшает динамику мочеиспускания.
- ▣ **ПОБОЧНЫЕ** эффекты: головокружение, головная боль, бессонница, слабость, утомляемость, тошнота, понос, запор, сухость во рту. Обычно эти явления проходят самостоятельно.
- ▣ Несмотря на избирательное о α_1 -адреноблокирующее действие, в отдельных случаях возможно учащение сердечных сокращений. **СЛЕДУЕТ** учитывать, что препарат обладает умеренной холиноблокирующей активностью.
- ▣ **ПРАЗОЗИН** противопоказан при беременности. Не рекомендуется назначать его детям до 12 лет. Больным с поражением почек препарат назначают в уменьшенных дозах и с осторожностью.



ДОБУТАМИН
(β_1 - адреномиметик)



САЛБУТАМОЛ
(β_2 - адреномиметик)

ИЗАДРИН
($\beta_{2,1}$ - адреномиметик)

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ)

α_1 - адреноблокаторы

1. Празозин (пратсиол, адверзутен, депразолин, минипресс).

$\alpha_{1,2}$ - адреноблокаторы

2. Дигидрированные алкалоиды спорыньи:
Дигидроэрготамин (дитамин, клавигренин);
Дигидроэрготоксин (редергин, секатоксин, эрготоксин);
3. Ницерголин (ницелин, никотэрголин, сермион);
4. Фентоламин (регитин);
5. Тропафен;
6. Пирроксан;
7. Бутироксан.

ИЗАДРИН оказывает сильный бронхорасширяющий эффект, вызывает учащение и усиление сокращений сердца, усиливает сердечный выброс. Повышает потребность миокарда в кислороде.

Уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, снижает АД, уменьшает давление наполнения желудочков сердца.

Уменьшает почечный кровоток.

Несколько расширяются сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек (носа);

Происходит торможение сокращений матки.

ИЗАДРИН стимулирует аденилатциклазу, что ведет к накоплению цАМФ. цАМФ оказывает влияние на протеинкиназу и лишает взаимодействия миозина с актином, что тормозит сокращение гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов и снятию бронхоспазма.

ИЗАДРИН применяется для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы при астматических и эмфизематозных бронхитах, пневмосклерозе и др. заболеваниях, сопровождающихся ухудшением бронхиальной проходимости. Используется при бронхоскопии и бронхографии.

β - адреномиметики тормозят высвобождение из тучных клеток химических факторов (гистамина, «медленнодействующего вещества» - лейкотреина D₄ и др.), способствующих бронхоспазму и явлениям воспаления, т.е. обладают противовоспалительным действием.

ИЗАДРИН ещё применяется как антиаритмическое ср-во при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, для снятия атриовентрикулярной блокады.

Иногда изадрин используется при кардиогенном шоке (нормовалемическом с пониженным выбросом и высоким периферическим сопротивлением).

ОДНАКО могут проявиться тахикардия, возбуждение эктопических очагов, фибриляция желудочков, тошнота, тремор конечностей, сухость во рту).

ОСТОРОЖНО следует назначать при сопутствующих заболеваниях стенокардии и тиреотоксикозе.

Не следует назначать в первые 3 месяца беременности и перед родами, т.к. будут возбуждаться β_2 – адренорецепторы матки, что приведет к расслаблению её миометрия.

β_2 , α - адреномиметики

Орципреналина сульфат (β_2 , α - адреномиметик).

Показан при бронхиальной астме, хрон. астматических бронхитах, пневмосклерозе, эмфиземе лёгких, а также нарушениях атриовентрикулярной проводимости.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ α -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (Антиадренергические)

Антиадренергическими называют такие средства (вещества), которые тормозят функции окончаний постганглеонарных симпатических нервов и адренорецепторов в тканях.

Благодаря этому уменьшают или полностью блокируют передачу импульсов симпатической нервной системы на исполнительные органы.

Эффекты, которые блокирует анаприлин

- + гипергликемию, вызванную адреналином;
- + расширение бронхов, вызванное орципреналином;
- + тахикардию, вызванную изадрином.

Эффекты с которыми связано антигипертензивное действие β - адреноблокаторов?

- + уменьшение сердечного выброса крови;
- + уменьшение секреции ренина;
- + блокада пресимпатических β_1 адренорецепторов;
- + наличие седативного эффекта.

β_1 ; α_1 ; - β_2 ; - адреноблокаторы

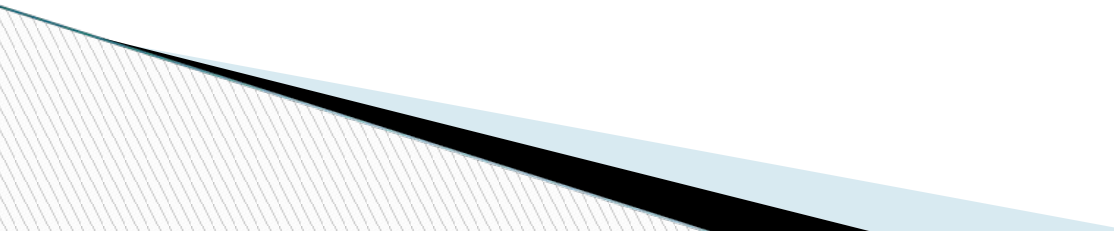
ЛАБЕТАЛОЛ угнетает обратный нейрональный захват норадреналина.

β -адренорецепторы более чувствительны к Лабеталолу, чем α -адренорецепторы.

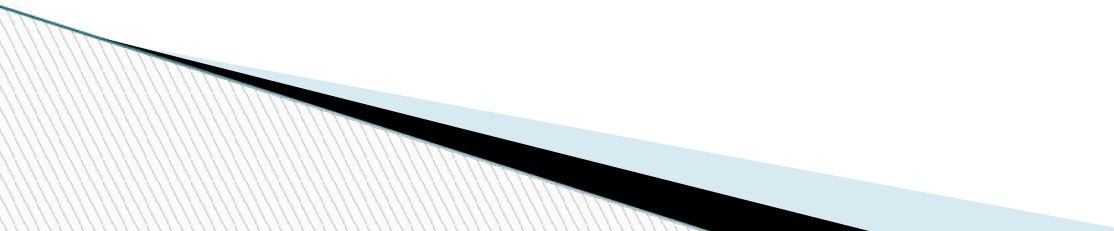
ЛАБЕТАЛОЛ снижает общее периферическое сопротивление сосудов.

МЕТАБОЛИЗМ - значительная часть лабеталола разрушается при первом пассаже через печень. Действует в течение 8-10 часов.

СИМПАТОЛИТИКИ

- ▣ РЕЗЕРПИН
 - ▣ ОКТАДИН (ГУАНЕТИДИНА СУЛЬФАТ, ИЗОБАРИН, САНОТЕНЗИН, АБАПРЕССИН, ИСМЕЛИН)
 - ▣ ОРНИД (БРЕТИЛИЙ)
 - ▣ МЕТИЛДОФА (ДОПЕГИТ, АЛЬДОМЕТ)
- 

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ:

1. Образуется ложный медиатор;
 2. Снижаются запасы норадреналина;
 3. Препараты препятствуют высвобождению «затравочного» ацетилхолина → тормоз освобождения норадреналина;
 4. Препятствуют обратному нейрональному и экстранейрональному транспорту норадреналина, который разрушается КОМТ;
 5. Снижается количество серотонина в ЦНС;
 6. Препятствуют образованию ДОФА.
- 

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ:

Резерпин

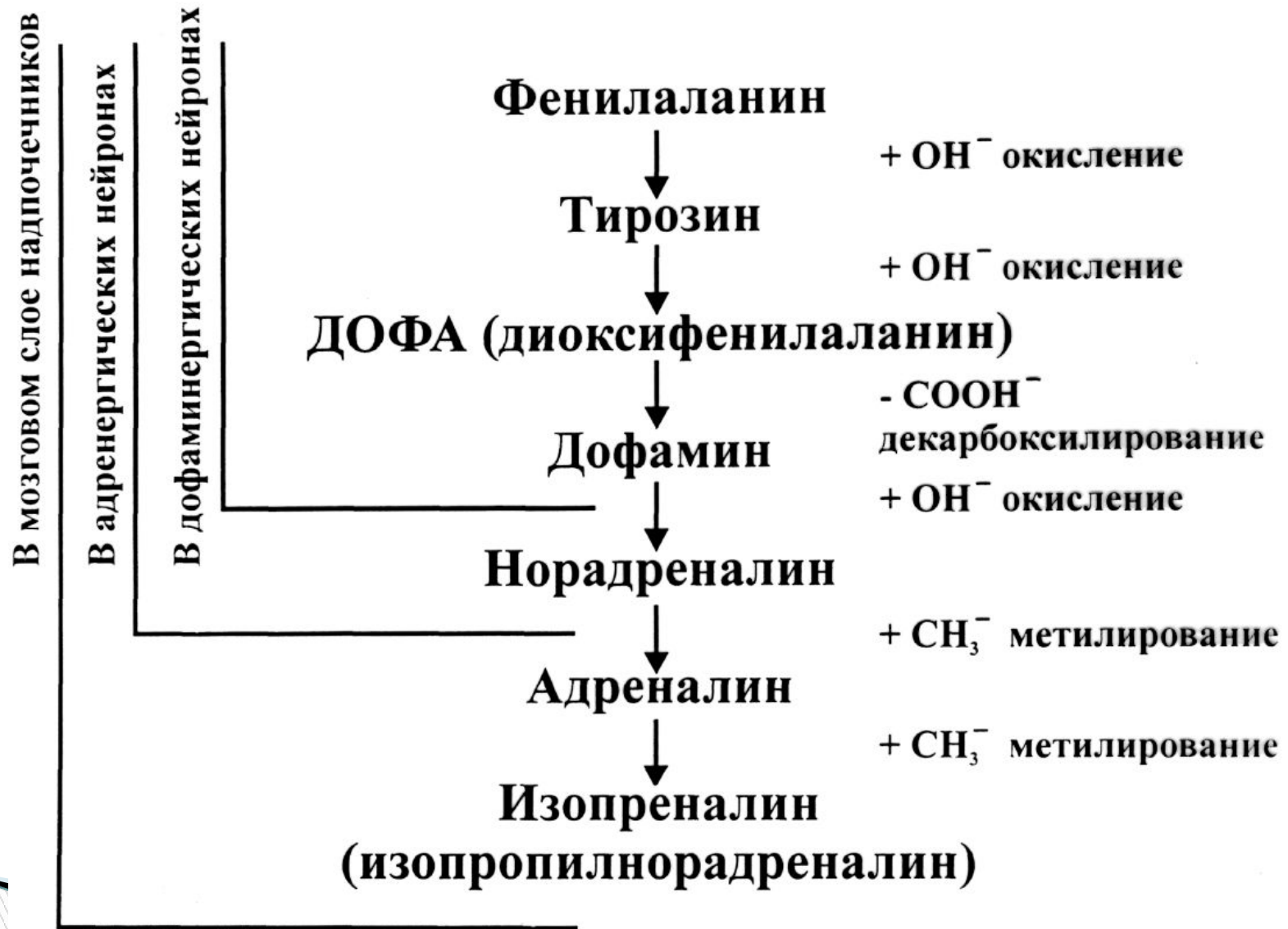
1. Нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах, что приводит к снижению содержания норадреналина в варикозных утолщениях;
2. Основная часть накапливающегося в цитоплазме варикозных утолщений свободного норадреналина дезаминируется MAO;
3. Небольшая часть норадреналина выделяется из окончаний в неизменном виде.

Блокируя транспортные системы мембран везикул, резерпин угнетает проникновение в везикулы дофамина и обратный захват норадреналина везикулами. В связи с этим уменьшается содержание депонированного в них норадреналина.

При больших дозах и повышенной чувствительности могут наблюдаться головокружение, выраженная сонливость, покраснение кожи, сужение зрачков, брадикардия, аритмия сердца, кожная сыпь, боли в области желудка или в грудной клетке, диарея, тошнота, рвота, ж-к кровотечения, одышка, кошмарные сновидения, снижение половой активности.

- ▣ **Противопоказания:** тяжелая с-с недостат., брадикардия, депрессии, нефросклероз, церебральный склероз, язвенная болезнь желудка и 12-п. кишки, беременность, кормление грудью.
- ▣ За рубежом выпускается в виде 0,1% и 0,25% растворов в амп. по 1 мл (в/м; в/в) для купирования гипертонических кризисов, при тяжелых формах артериальной гипертензии.

ПУТИ СИНТЕЗА ДОФАМИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И АДРЕНАЛИНА



Октадин

- Уменьшает выход норадреналина из варикозных утолщений.
- Блокирует пресинаптическую мембрану (задерживается высвобождение медиатора).
- Уменьшается количество норадреналина в варикозных утолщениях (за счет блокирования обратного захвата варикозными утолщениями норадреналина).
- В интранейрональных депо октадин замещает норадреналин (нарушается процесс депонирования норадреналина и свободный норадреналин инактивируется MAO). Следствием этого является снижение реакции эффектора.
Отмечено уменьшение содержания норадреналина в сердце, сосудах, других органах,

Противопоказания:

- выраженный атеросклероз;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- инфаркт миокарда;
- артериальная гипотензия;
- выраженная недостаточность функции почек;
- при феохромоцитоме.

Несовместим октадин с трициклическими антидепрессантами: аминозином, эфедрином.

Симпатолитическое д-е этого препарата обусловлено тем, что он избирательно накапливается в гранулах симпатических нервных окончаний и вытесняет из них адренергический медиатор **норадреналин**. Часть высвободившегося медиатора достигает постсинаптических α -адрено-рецепторов и оказывает кратковременное прессорное д-е, однако основная его часть подвергается разрушению в симпатической щели под влиянием специфического для катехоламинов фермента КОМТ.

- В результате истощения запасов **НА** в адренергических окончаниях ослабляется или прекращается передача в них нервного возбуждения.
- Кроме этого механизма нарушение передачи нервного возбуждения связано с тем, что, накапливаясь в нервных окончаниях, **октадин** оказывает на них местноанестезирующее д-е.
- **На С-С-С** октадин действует двухфазно:
 - вначале развивается транзиторная прессорная реакция (до нескольких часов) с тахикардией и увеличением сердечного выброса, затем происходит прогрессирующее снижение АД, уменьшается частота сердечных сокращений, а в дальнейшем (через 2-3 суток после перорального приёма) наступает стойкая артериальная гипотензия.
- **Октадин** оказывает сильное гипотензивное д-е и при правильном подборе доз может вызывать снижение АД у больных артериальной гипертонией в разных стадиях, включая тяжелые формы со стойким высоким давлением.

- ▣ Гипотензивный эффект развивается постепенно (3-4 сутки); максимум достигается на 7-8-е сутки.
- ▣ После прекращения приёма д-е его продолжается ещё 4-14 дней.

Октадин, кроме как антигипертензивного применения используется в офтальмологической практике для закапывания в конъюнктивальный мешок (1-2 кап. 5% раствора 1-2 раза в день) при первичной открытоугольной глаукоме для снижения внутриглазного давления.

Он облегчает отток водянистой влаги и уменьшает её продукцию, вызывает умеренный миоз .

- Октадин возможно комбинировать с диуретиками и др. антигипертензивными средствами.

Побочные эффекты:

- отечность стоп и лодыжек;
- боль в грудной клетке;
- одышка;
- брадикардия;
- диарея (усиление перистальтики кишечника);
- заложенность носа;
- тошнота, рвота и др.

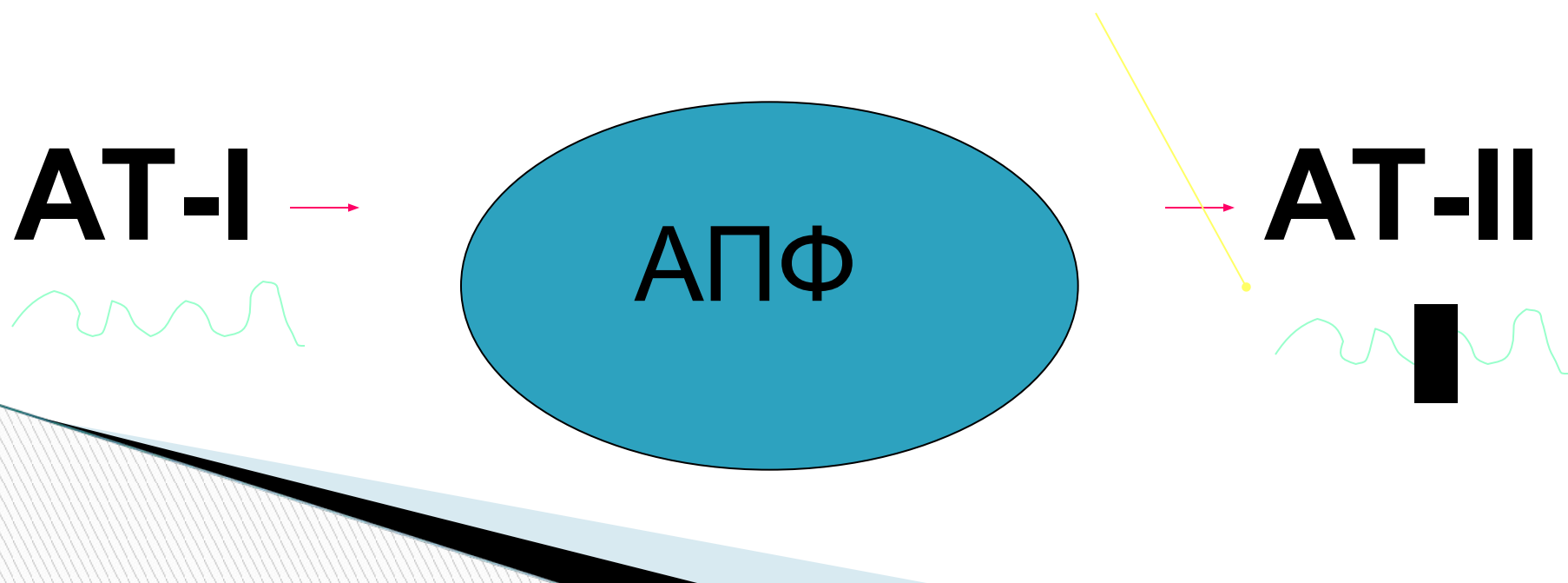
Механизм д-я октадина

- + нарушает обратный нейрональный захват медиатора;
- + накапливается внутри везикул в адренергических нервных окончаниях;
- + истощает запасы норадреналина в окончаниях адренергических волокон.

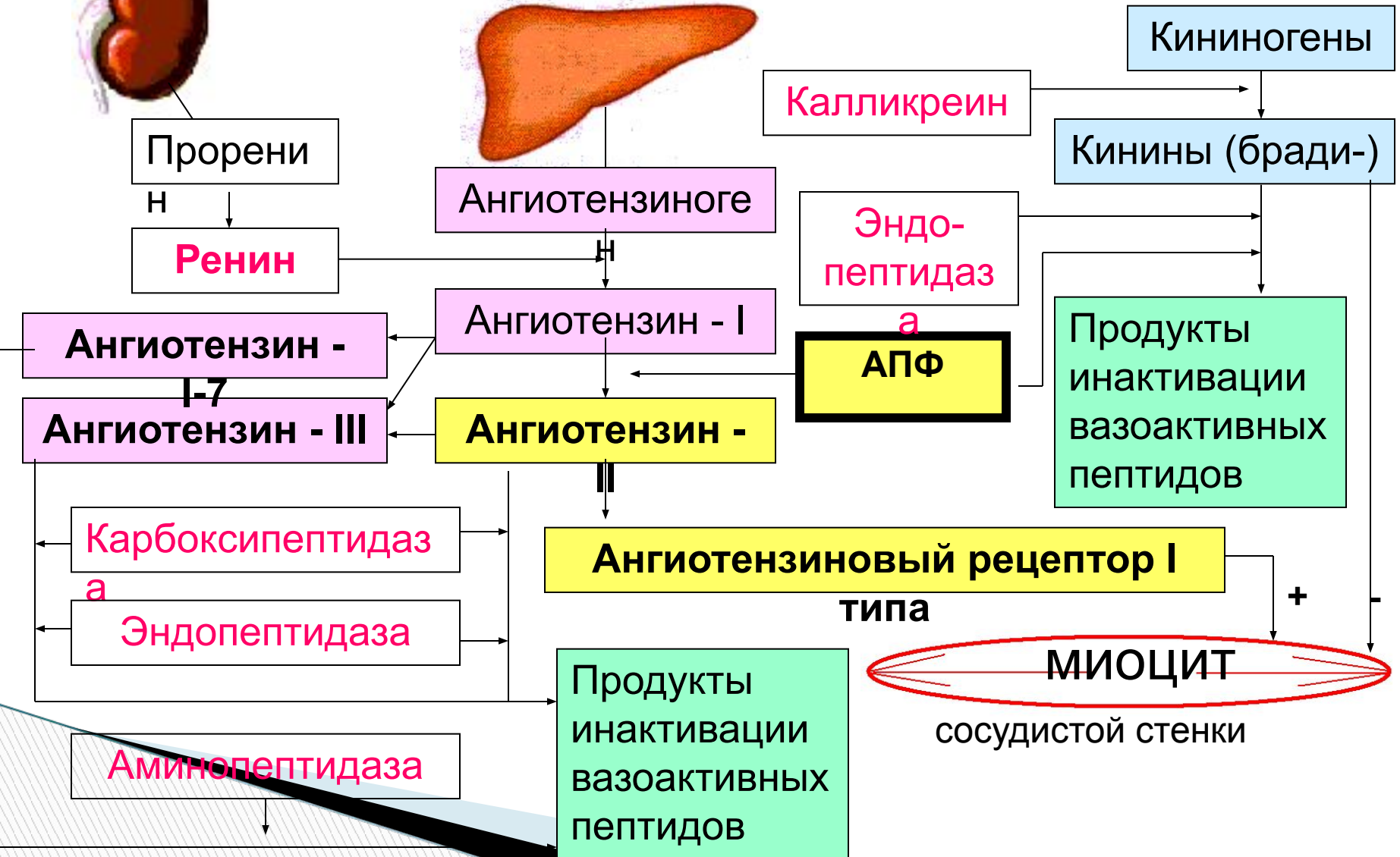
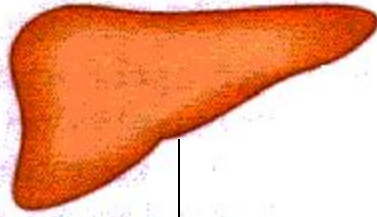
Механизм действия Метилдофа

- Вследствие химического сродства препарата с эндогенной аминокислотой ДОФА Метилдофа подвергается тем же метаболическим превращениям и в результате образуются α -метилдофамин и α -метилнорадреналин («ложные медиаторы»).
- Возбуждают пресинаптические α_2 -адренорецепторы подобно клофелину.
- На уровне ЦНС α -метилнорадреналин стимулирует постсинаптические α_2 -адренорецепторы сосудодвигательных центров, уменьшает поток симпатических импульсов из ЦНС и снижает высвобождение норадреналина из нервных окончаний, оказывая таким образом в определенной мере симпатолитическое действие.

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



Общее свойство всех ингибиторов АПФ - влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и каллекреин-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

Фармакологические эффекты ИАПФ

1. Сосудистые:

Вазодилатация

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

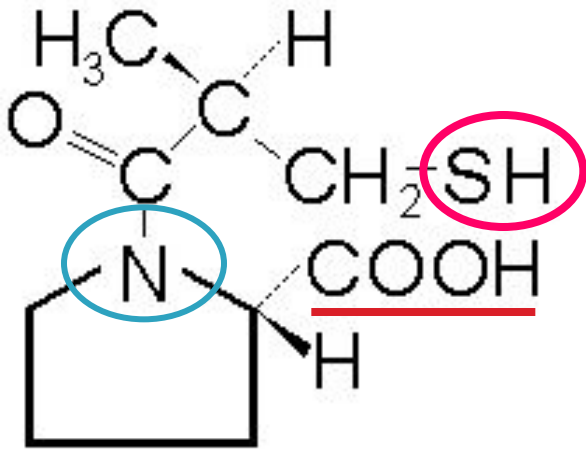
Вазопротекция

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

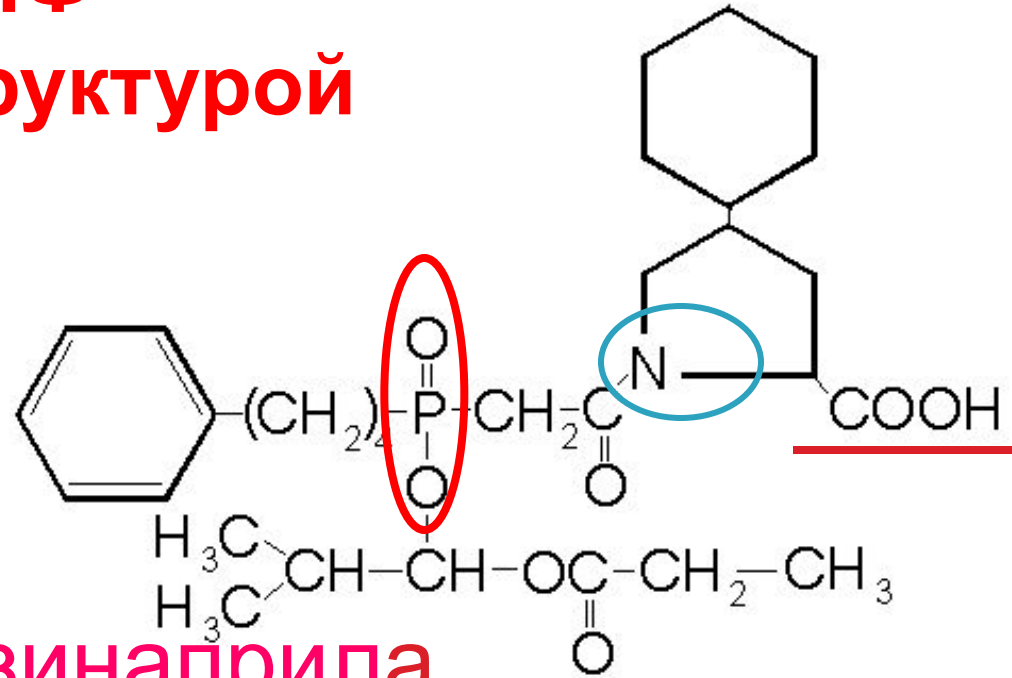
2. Органопротективные:

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

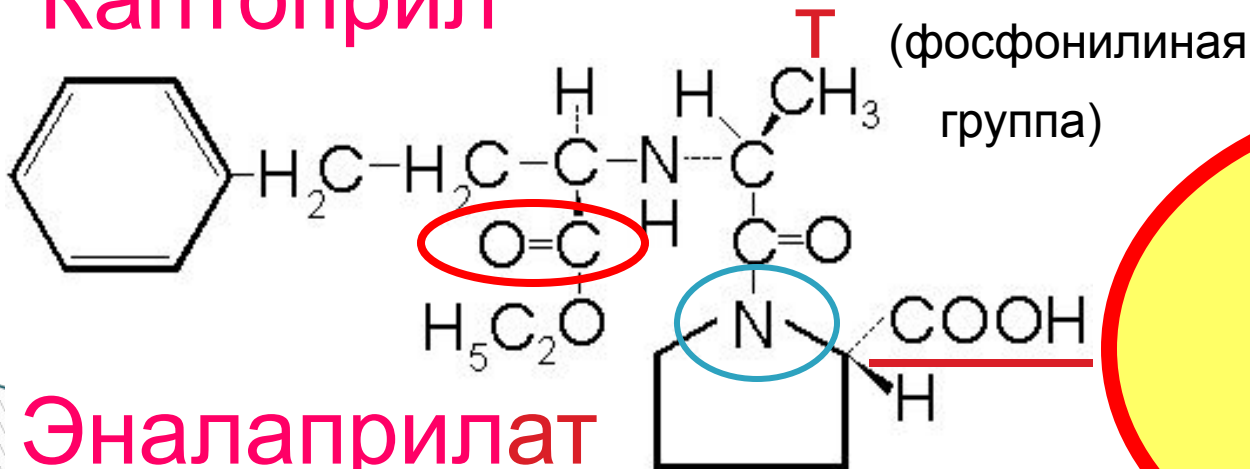
Различия между ИАПФ определяются их структурой



Каптоприл

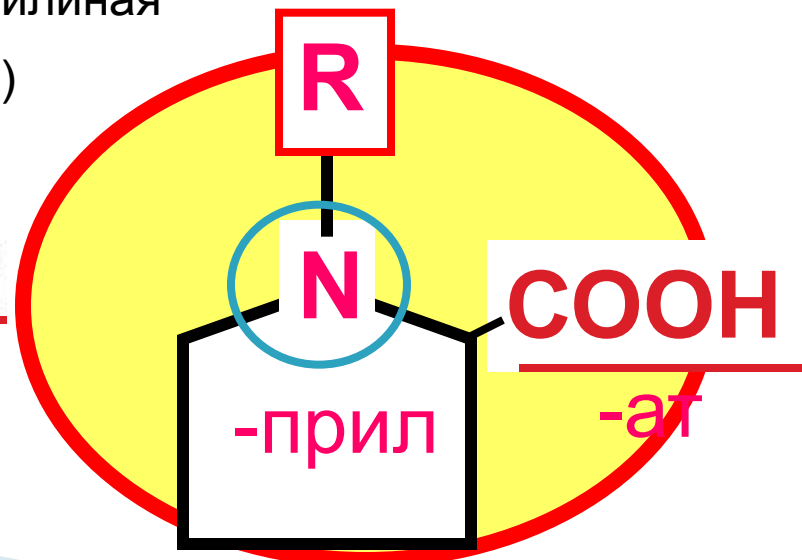


Фозинаприла



Эналаприлат

(карбоксильная группа)



Следствия различий в структуре ИАПФ

1. Способность проникать в различные ткани

- Квинаприл - самый липофильный - ингибирует АПФ в плазме, легких, почках, сердце, не попадает в головной мозг и гонады.
- Лизиноприл - гидрофильный - не «уходит» в жировую ткань, не метаболизируется в печени (для тучных, при поражении печени).
- Рамиприл, трандалоприл и периндоприл превосходят эналаприл по способности ингибировать АПФ в тканях легких, сердца, почек, надпочечников и в аорте.

2. Степень проникновения препаратов в

ткани Высоко липофильные (квинаприл), легче проникают в ткани по сравнению с эналаприлом, рамиприлом, периндоприлом.

3. Выраженность угнетения АПФ

- Сродство кинаприла к АПФ в 30-300 раз сильнее, чем каптоприла, лизиноприла, рамиприла или фозиноприла.
- Комплекс рамиприл-АПФ в 72 раза стабильнее, чем комплекс каптоприл-АПФ.

Отличия отдельных ИАПФ - продолжение

4. По продолжительности угнетения АПФ

Каптоприл ($T_{1/2} = 2$ часа) < Квинаприл (3 часа) < Цилазаприл (4 часа) < Периндоприл (9 часов) < Эналаприл (11 часов) < Рамиприл, Фозиноприл (12 часов) < Лизиноприл (13 часов) < Трандолаприл (20 часов) < Беназеприл (21 час) < Спираприл (40 часов)

5. По терапевтическим дозам (по К.А. Johnson, 1995)

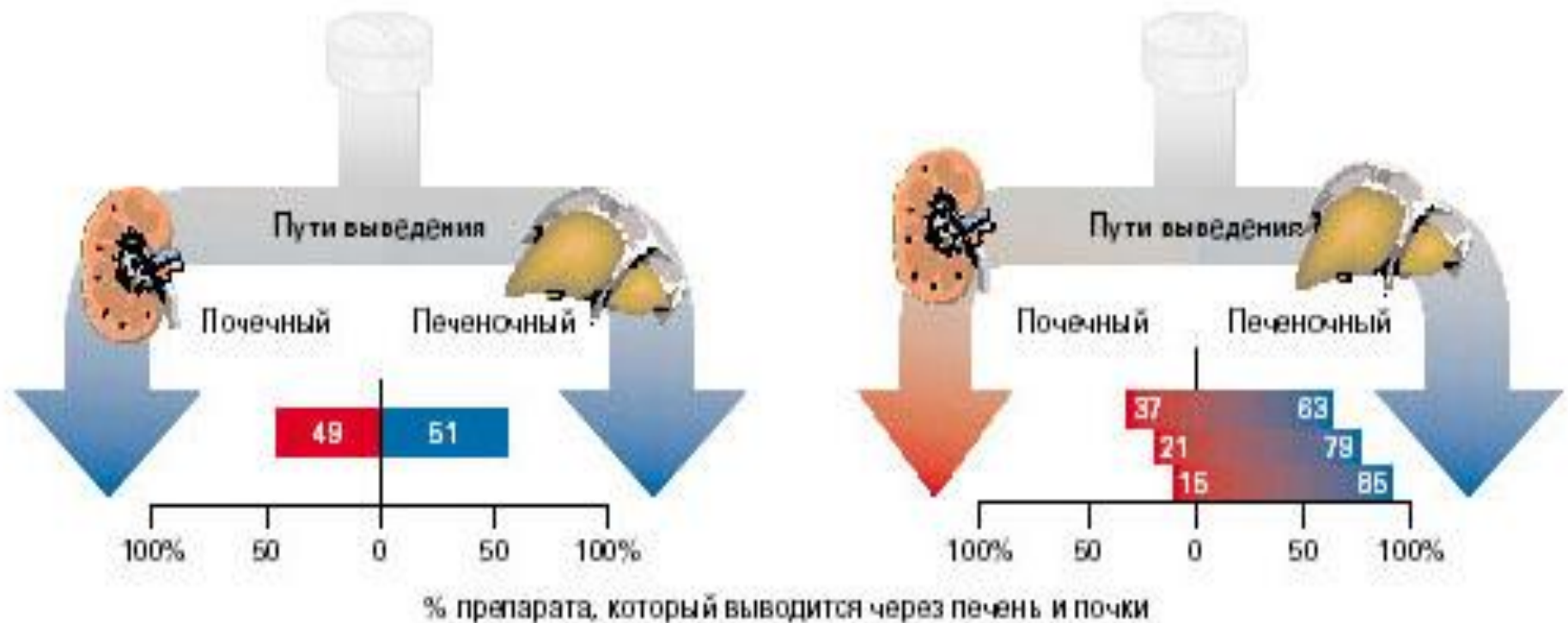
Ингибитор АПФ	Средняя доза, мг
Каптоприл (Капотен)	25
Квинаприл (Аккупро)	19,9
Фозиноприл (Моноприл)	15,9
Эналаприл (Ренитек)	10,2
Рамиприл (Тритаце)	5,4

Чем выше средство к АПФ, тем меньше доза, длительнее эффект и меньше суточные колебания АД

6. По путям выведения

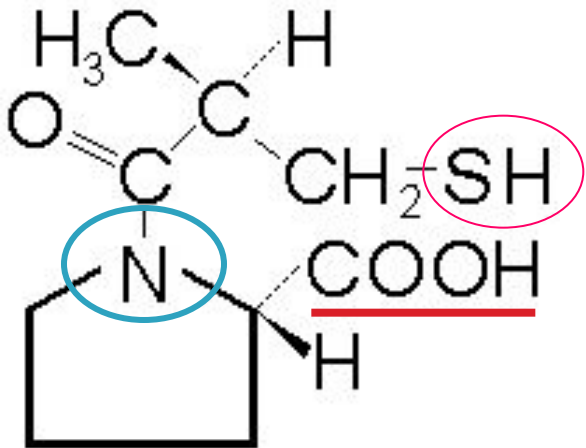
ИАПФ в основном выводятся почками (трандолаприл - печенью). С двойным компенсаторным путем выведением (спираприл, квадроприл, фозиноприл) - при ↓ f почек (у 36,2% пожилых).

двойной и компенсаторный путь выведения



Нормальная функция почек – двойной и сбалансированный путь выведения через почки и печень

Нарушенная функция почек – компенсаторное увеличение выведения через печень



1-й препарат из группы ингибиторов АПФ

(SH-группы - ↓ инсулинорезистентность)

препарат I поколения (короткодействующий)

КАПТОПРИЛ

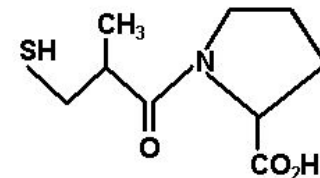
Таблетки (5 разных дозировок) - по 6,25; 12,5; **25**; 50; 100 мг.

В Российской Федерации - 46 лекарственных препаратов,
зарегистрированных под 22 названиям:

Синонимы: Ангиоприл-25, Апо-Капто, Ацетен, Веро-Каптоприл, Капокард, Капотен, Капто, Каптоприл, Каптоприл Гексал, Каптоприл Стада
Международный, Каптоприл ШенТон, Каптоприл-Акри, Каптоприл-Биосинтез,
Каптоприл-КМП, Каптоприл-Н.С., Каптоприл-Тева, Каптоприл-Ферейн,
Каптоприл-ФПО, Каптоприл-Эгис, Катопил, Рилкаптон.

Эналаприл - таблетки по 2,5, 5, 10, 20 мг - 28 названий 74 ЛП. + ампулы для
в/венного введения (1,25 мг в 1 мл)

КАПТОПРИЛ (Captopril)



С позиций доказательной медицины (ЕВМ)

A	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров
B	Умеренная достоверность	Основана на результатах нескольких независимых РКИ
C	Ограниченная достоверность	Основана на результатах КИ без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов

Фармакологические эффекты каптоприла: **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ^B**.

Сосудорасширяющий эффект - начало - через 15-60 мин после приема, длительность - 4-6 (до 12) час.

Эналаприл (Enalapril) - соответственно 1-2 часа, и до 24 часов.

Механизм гипотензивного действия

- ↓ образования вазоконстриктора ангиотензина II
- ↓ секреции альдостерона (↑ натрийурез)
- ↓ продукции антидиуретического гормона (вазопрессина)
- ↓ инактивации предсердного Na⁺-уретического гормона
- ↓ инактивации вазодилататора брадикинина
- ↓ активности симпато-адреналовой системы
- ↑ активности эндотелия оксида азота (ЭРФ)
- ↑ активности фосфолипазы мембран (↑ синтеза ПГЕ₂)
- ↑ содержания в крови калия и магния
- ↑ проницаемость мембран клеток для глюкозы
- ↑ содержания в крови ЛПВП
- ↓ гипертрофии, ишемии и гипоксии миокарда.

Другие эффекты ингибиторов АПФ

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Показания к применению и дозирование:

АГ^В - от 25 до 150 мг в сутки (Эналаприл - от 2,5 до 40 мг)

Хроническая сердечная недостаточность I-III степени^А (в комплексной терапии) - от 25 до 150 мг в сутки (от 2,5 до 40 мг)

Нарушения функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии^А - от 25 до 150 мг в сутки

Диабетическая нефропатия на фоне инсулинзависимого СД (при альбуминурии более 30 мг/сут.)^А (20 мг/сутки), **диабетическая ретинопатия^В** - от 25 до 100 мг в сутки.

Эналаприл - комплексная терапия инфаркта миокарда^А - от 2,5 до 20 мг в сутки с 7-14^В дня после инфаркта длительно (более 1 года) и **профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка^В** - от 2,5 до 20 мг в сутки.

Таблетки принимают внутрь 2-3 (1-2) раза в сутки за 1 час до еды.

Максимальная суточная доза - 450 мг (эналаприл - 40 мг).

ИАПФ и ХСН

- Ингибиторы АПФ - единственная группа препаратов, о которых известно, что они способны улучшать прогноз жизни больных ХСН: по данным 32 РКИ их применение позволило снизить смертность на 23% и уменьшить общее число случаев госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 35%.
- В сравнительных РКИ показано преимущество терапии ингибиторами АПФ (эналаприл) по сравнению с фармакотерапией СГ (дигоксином).
- Применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН позволяет достигнуть положительной динамики состояния при предшествующей малоэффективной терапии.

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Побочные эффекты:

Встречающиеся часто (> 1%) -

Гипотензия^B - у 40% (головокружение, обморок) - обычно возникает через 1 час после приема 6,25 - 12,5 мг., (эналаприл - у 15%^B)

Сухой кашель^B - у 2,7 - 37% (эналаприл - у 5 - 68%^B)

Кожная сыпь^B - у 3,5 - 8% (<0,5%^B), **отек Квинке** (0,4%^B), **головная боль** (эналаприл - у 20%^B), **гиперкалиемия, нарушение вкуса (синдром «обожженного языка»)**.

Протеинурия - у 1% при приеме > 150 мг в сутки, (эналаприл - у 1,4%)

Гиперкалиемия - у 1,2%^B

Встречающиеся редко (< 1%) -

Боль в грудной клетке, нейтропения, агранулоцитоз, необычная усталость (5,8%^B), **тошнота, диарея, гепатотоксическое действие, панкреатит.**

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Передозировка:

Гипотензия (головокружение, обморок).

Лечение - коррекция гипотензии, дегидратации и электролитных нарушений.

Возможно применение гемодиализа.

Абсолютные противопоказания:

Гиперчувствительность, ангионевротический отек (на фоне ингибиторов АПФ в анамнезе), порфирия, беременность, кормление грудью, детский возраст.

КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Относительные противопоказания (с осторожностью):

Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, тяжелая почечная недостаточность (протеинурия > 1 г/сут), заболевания почек в анамнезе (повышается риск развития протеинурии),

Печеночная недостаточность,

Тяжелые аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия),

Угнетение костномозгового кроветворения,

Кардиогенный шок, артериальная гипотензия, тахикардия, выраженный аортальный или митральный стеноз, ишемия мозга. Ангионевротический отек в анамнезе.

Первичный гиперальдостеронизм, азотемия, гиперкалиемия.

Беременность, кормление грудью.

ПРИНЦИПЫ использования ингибиторов АПФ при АГ

1. МОНОТЕРАПИЯ - на любой стадии АГ
2. При неэффективности - + диуретики или БКК.

Особенно показаны при сочетании АГ с гипертрофией ЛЖ, ЗСН, ИБС (в том числе после ИМ), стенозом почечной артерии, гиперлипидемией, СД и диабетической нефропатией, ХОБЛ

ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ

Диуретики (с гидрохлортиазидом - в перечне ДЛО)

β - блокаторы

БКК

Празозин

Резерпин

Метилдофа

Миноксидил

Гормонзамест

терапия - (моэксиприл - у женщин после менопаузы)



КАПТОПРИЛ и ЭНАЛАПРИЛ

Клинически значимые взаимодействия:

Алкоголь, диуретики, средства, снижающие АД - усиление гипотензивного эффекта

НПВП (особенно индометацин), эстрогены, симпа-томиметики - ослабление гипотензивного эффекта

Циклоспорин, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты, заменители соли - гиперкалиемия (требуется частое определение в сыворотке). Препараты лития - гиперлитиемия.

Сульфаниламочевинные - усиление гипогликемии