

Лекция

Антигипертензивные средства

- АГ это стойкое хроническое повышение систолического (до 140 и \geq мм рт. ст.) и/или диастолического (до 90 и \geq мм рт. ст.) АД.

- 1-я степень АГ: САД – 140-159 мм.рт.ст. и/или
- ДАД – 90-99 мм.рт.ст.

- 2-я степень: САД – 160-179 мм.рт.ст и/или
- ДАД – 100-109 мм.рт.ст.

- 3-я степень: САД \geq 180 мм.рт.ст. и/или
- ДАД \geq 110 мм.рт.ст.

- Артериальная гипертензия бывает первичной (идиопатическая, гипертоническая болезнь, эссенциальная артериальная гипертензия) и вторичной (симптоматическая – в результате эндокринных нарушений, заболеваний почек и др.).
- На долю гипертонической болезни приходится около 90 % случаев стойкого повышения АД.
- Гипертонической болезнью страдают 15-30% взрослого населения.

Сосудосуживающие эндогенные вещества

- Адреналин
- Норадреналин
- Вазопрессин
- Ангиотензин II
- Нейропептид Y
- Простагландин F
- Тромбоксан
- Эндотелин

Сосудорасширяющие эндогенные вещества

- Ацетилхолин
- Брадикинин
- Гистамин
- Серотонин
- Дофамин
- Аденозин
- АТФ
- Простагландины E1, E2, простаглицлин
- Эндотелиальный релаксирующий фактор
- Предсердный Na-уретический фактор

- Все эндогенные механизмы регуляции АД (и прессорные, и депрессорные) реализуются за счет влияния на 3 основных параметра, определяющих уровень АД:

- ударный объем (УО)

- общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)

- объем циркулирующей крови (ОЦК).

- Все антигипертензивные средства также влияют на эти 3 параметра.

- При АГ могут наблюдаться 3 типа гемодинамики:
- гиперкинетический (повышенный УО, ОЦК в норме, ОПСС может быть понижено);
- эукинетический (повышенные УО и ОПСС, ОЦК в норме);
- гипокинетический (повышенное ОПСС и ОЦК, УО в норме или понижен).

Лечение АГ

- Немедикаментозные меры способствуют некоторому снижению АД и уменьшению потребности в гипотензивных препаратах.
- избавление от избыточной массы тела
- ограничение потребления алкоголя, Na, насыщенных жиров и холестерина
- увеличение аэробной физической активности
- адекватное потребление K, Mg, Ca
- отказ от курения.

● Классификация антигипертензивных ЛС

● I Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на ССС (нейротропные средства).

● A - Средства центрального механизма действия (понижающие тонус вазомоторных центров):

*Клофелин, Гуанфацин, Моксонидин, Метилдофа

● Б - Средства периферического действия:

● 1. Ганглиоблокаторы: Пентамин, Бензогексоний.

● 2. Симпатолитики: Резерпин, Октадин

● 3. Адреноблокаторы:

● а) α -адреноблокаторы:

● - неселективные: Фентоламин, Тропафен

● - селективные (α_1): Празозин, Доксазозин

● б) β -адреноблокаторы

● - неселективные: Анаприлин, Надолол

● - кардиоселективные: Атенолол, Метопролол

● в) β, α -адреноблокаторы: Лабеталол,

Карведилол



● II. Средства, влияющие на РААС:

● 1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента:

● *Каптоприл, Эналаприл, Фозиноприл

● 2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов:

● *Лозартан, Ирбесартан, Вальсартан

- **III Сосудорасширяющие препараты прямого миотропного действия**

- **1. Средства, влияющие на ионные каналы:**

- а) **Блокаторы Са-каналов:**

- *Фенигидин, Дилтиазем, Верапамил

- б) **Активаторы калиевых каналов:**

- *Миноксидил, Диазоксид

- **2. Донаторы окиси азота:**

- *Натрия нитропруссид

- **3. Разные препараты:**

- *Апрессин, Дибазол, Магния сульфат

- **IV Диуретики (средства, влияющие на водно-солевой обмен):**

- *Гипотиазид, Арифон.

I А. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров.

● Клофелин

● МД: Возбуждает α_2 - адренергические и имидазолиновые рецепторы ядер солитарного тракта продолговатого мозга, импульс идет по двум путям:

● К тормозным нейронам продолговатого мозга, к-е оказывают угнетающий эффект на СДЦ - тонус СДЦ $\downarrow \rightarrow \downarrow$ работа сердца и ОПСС $\rightarrow \downarrow$ АД.

● К центру блуждающего нерва - тонус его повышается $\rightarrow \uparrow$ парасимпатические влияния на сердце \rightarrow работа сердца \downarrow .



- Снижение тонуса симпатических нервов ведет к ↓ выработки ренина клетками ЮГА почек, что приводит к ↓ ангиотензина II.
- Клофелин стимулирует периферические пресинаптические α_2 -адренорецепторы, вследствие чего высвобождение НА из варикозных утолщений уменьшается → симпатические влияния на сердце и сосуды снижаются - снижение АД.

● **Фармакологические эффекты:**

● снижение АД (при быстром в/в введении возможно кратковременное повышение АД, за счет возбуждения внесинаптических α_2 – адренорецепторов сосудов);

● брадикардия, снижение МОК;

● анальгезия (за счет возбуждения опиатных рецепторов; не вызывают лекарственной зависимости);

● снижение продукции внутриглазной жидкости.

● Фармакокинетика:

- Хорошо всасывается из ЖКТ;
- При приеме внутрь: начало действия - через 30-60 мин, пик действия - через 2-4 ч; продолжительность действия - 6-12 ч;
- Сублингвальный прием: начало действия - через 15-30 мин;
- В/м введение: начало действия - 30-60 мин;
- В/в введение: начало действия - 3-5 мин;
- Выделяется почками.

● Побочные эффекты:

- угнетение ЦНС: седативный и снотворный эффекты (в больших дозах может вызвать наркотическое состояние), гипотермия;
- задержка Na и воды в организме (отеки);
- понижение активности слюнных желез;
- запоры;
- импотенция.

● Применение:

- 1) гипертензивные кризы;
- 2) обострение АГ;
- 3) открытоугольная форма глаукомы;
- 4) купирование болевого синдрома;
- 5) купирование соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома.

- Назначается по 0,075 - 0,3 мг × 3-4 раза в сутки не более 4-х недель.
- К клофелину быстро развивается привыкание. При его резкой отмене возникает синдром отмены (резкое повышение АД, тахикардия, мышечная дрожь, бессонница, потливость).
- Нередко на фоне приема клофелина заболевание приобретает кризовый характер, повышается тяжесть болезни, ухудшается качество жизни.

Ганглиоблокаторы

- **МД:** блокада Н-холинорецепторов в симпатических ганглиях ведет к снижению импульсации в постганглионарном адренергическом волокне → меньше возбуждаются α_1 -АР в сосудах, β_1 -АР в миокарде → ↓ тонус ГМК сосудов и миокарда → ↓ ОПСС и сердечный выброс → ↓ АД.
- Гипотензивный эффект очень выраженный, но непродолжительный.

● **Фармакокинетика:**

- - при в/в введении - начало действия через 3-5 мин;
- при в/м введении - начало действия через 20-30 мин;
- продолжительность действия бензогексония, пентамина – 3-4 ч, гиргрония - 10-15 мин (после прекращения в/в инфузии).
- **Применение:** - гипертензивные кризы (т.к. действие яркое, но непродолжительное и много ПЭ).

● Побочные эффекты:

- понижение моторной и секреторной функций ЖКТ (вплоть до развития кишечной непроходимости - паралитического илеуса; дисфагии)
- понижение тонуса мышц мочевого пузыря → нарушение мочеиспускания;
- нарушение аккомодации; мидриаз;
- ортостатическая гипотензия.

Неселективные α -адреноблокаторы

- **МД:** блокируют α_1 -адренорецепторы резистивных сосудов \rightarrow сосуды расширяются \rightarrow ОПСС \downarrow \rightarrow \downarrow АД.
- **Применение:** гипертензивные кризы при феохромоцитоме.
- Основной П/Э: выраженная тахикардия
- Для купирования криза вводятся в/м, в/в. При в/в введении - эффект наступает через 2-5 мин, длится 15-20 мин.

Селективные α_1 -адреноблокаторы

- **МД:** блокируют α_1 -АР сосудов, что ведет к расширению последних и \downarrow АД.
- Вызывают более выраженное понижение АД по сравнению с неселективными α -адреноблокаторами и практически не влияют на ЧСС.
- **ФК:** празозин применяется внутрь 2-4 раза в день; начало действия - через 2 ч, продолжительность действия - 6-10 ч.

- **Применение:** артериальная гипертензия в сочетании с ДГПЖ.

- **Побочные эффекты:**

- слабость, сонливость;

- головная боль;

- ортостатическая гипотензия ("феномен 1-ой дозы");

- повышение перистальтики ЖКТ;

- тахикардия (особенно при применении неселективных α -адреноблокаторов)

β-адреноблокаторы

- **МД:** блокируя β₁-АР миокарда, уменьшают сердечный выброс и ЧСС → снижение МОК, однако этого недостаточно для снижения АД, т.к. в ответ на падение МОК увеличивается ОПСС (в начале лечения).
- Со временем - к концу 1-ой недели лечения β-блокаторами ОПСС начинает снижаться → начинает снижаться АД.

● **Механизм снижения ОПСС:**

- блокада β -АР ЮГА почек \rightarrow понижение выработки ренина \rightarrow уменьшение ангиотензина II \rightarrow понижение АД;
- угнетение центральных звеньев СНС \rightarrow понижение симпатической иннервации миокарда и сосудов \rightarrow ОПСС понижается;
- блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов сосудов \rightarrow понижение высвобождения норадреналина в синаптическую щель \rightarrow расслабление ГМК сосудов \rightarrow понижение ОПСС.

● **Применение:**

● 1) артериальная гипертензия (в основном при гипер- и эукинетическом типе ГД);

● 2) редко - при ГК используется в/в введение анаприлина.

● Анаприлин - применяют внутрь по 20-120 мг × 2-3 раза в сутки.

● Атенолол - внутрь в СД 25-100 мг в 1-2 приема.

● Побочные эффекты:

- со стороны сердца: брадикардия, СССУ, АВ-блокады, сердечная недостаточность;
- обострение ОЗЛ;
- импотенция;
- обострение синдрома Рейно;
- неблагоприятные метаболические эффекты (гипогликемия при одновременном приеме ССП, понижение ХСЛПВП);
- синдром отмены.

$\beta_{1,2}$ α_1 -адреноблокаторы

- **МД:** блокада α_1 -рецепторов сосудов ведет к снижению ОПСС; блокада β_1 -рецепторов миокарда \rightarrow к снижению СВ и ЧСС \rightarrow в результате наблюдается выраженный гипотензивный эффект без рефлекторной тахикардии.
- **ФК:** Карведилол внутрь - 12,5-50 мг \times 1р/д.
- Лабеталол внутрь - 100-400 мг \times 2-3 р/д,
- в/в - при ГК: по 20 мг каждые 10 мин до достижения эффекта (до 300 мг).

● Побочные эффекты:

- головная боль, головокружение;
- повышенная утомляемость;
- импотенция;
- обострение обструктивных заболеваний легких;
- ортостатическая гипотензия.

Симпатолитики

- **МД:** способствуют истощению запасов КА в адренергических терминалях, снижают поступление НА в синаптическую щель → уменьшают его воздействие на постсинаптические АР, в том числе и β_1 -адренорецепторы миокарда и α_1 -адренорецепторы сосудов → угнетение работы сердца и расширение сосудов → АД уменьшается.

- **ФК:** - применяют резерпин и октадин внутрь;
- - резерпин проникает через ГЭБ, октадин практически не проникает, оказывает менее выраженное гипотензивное действие.
- Оба препарата характеризуются длительным латентным периодом (от нескольких часов до 2-3 суток); максимальный эффект развивается к концу первой недели.
- Исчезновение эффекта также происходит постепенно.
- Октадин применяется 1 раз в сутки, резерпин - 2-3 раза в сутки.

● Побочные эффекты:

- у резерпина - угнетение функций ЦНС: сонливость, общая слабость, понижение памяти, иногда депрессивные состояния, экстрапирамидные расстройства;
- увеличение моторной и секреторной функций ЖКТ (нередко диарея);
- увеличение склонности к бронхоспазму;
- набухание слизистой оболочки носа;
- задержка жидкости в организме;
- ортостатический коллапс (редко при применении октадина).

Ингибиторы АПФ

- В ЮГА почек синтезируется фермент ренин, к-й обеспечивает превращение ангиотензиногена в ангиотензин I (активностью эти вещества не обладают), в дальнейшем с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) из неактивного ангиотензина I образуется высокоактивный ангиотензин II.
- Кроме того, АПФ способствует инаktivации брадикинина, обладающего гипотензивной активностью.

- Эффекты АГ II при взаимодействии в АР типа 1:
- сужение артерий и вен, в том числе коронарных и почечных – ↑ ОПСС;
- ↑ сократимости миокарда;
- гипертрофия гладких мышц сосудов;
- ↑ секреции альдостерона и вазопрессина – задержка натрия и воды;
- ↑ уровня Na в плазме → ↑ возбудимости ГМК сосудов к сосудосуживающим влияниям → ↑ ОПСС;
- ↑ тонуса центров СНС, ↑ секреции НА периферическими окончаниями.

- Механизм действия ИАПФ

- ИАПФ угнетают АПФ, в результате чего:

- 1) уменьшается образование ангиотензина II;
- 2) из брадикинина образуется ПГЕ2, который обладает сосудорасширяющим действием.

- **Фармакологические эффекты.**

- гипотензия и ↓ нагрузки на сердце;
- увеличение кровоснабжения сердца;
- противоаритмическое действие;
- диуретическое действие;
- нефропротекторное действие;
- ангиопротекторное действие;
- антиагрегационное действие;
- противоатеросклеротическое действие

- **ФК:** первый ИАПФ (каптоприл) принимается внутрь по 25-75 мг × 2-3 раза в сутки, начало действия - через 30-60 мин, продолжительность действия - 6-12 ч. Эналаприл - при приеме внутрь: начало действия - через 2-4 ч, продолжительность действия - чуть менее 24 ч, принимается по 2,5-20 мг × 1-2 раза в сутки; существует форма для в/в введения.
- Периндоприл (Престариум) – начало действия – ч-з 2-4ч, ПД – 24ч, принимается 2-4-8мг 1 раз в сутки.

● Побочные эффекты:

- ангионевротический отек, сухой кашель (связаны с ↑ уровня ПГЕ2);
- нарушение вкусовых ощущений,
- протеинурия,
- ↑ уровня креатинина в моче,
- гиперкалиемия,
- обратимая нейтропения.

● Применение:

- АГ (особенно ее гиперрениновая форма);
- ГК - эналаприл в/в, каптоприл под язык.
- ХСН.

Антагонисты АТ-рецепторов

- Образование ангиотензина II в тканях может регулироваться другими ферментами, помимо АПФ. Более полный эффект наблюдается при применении антагонистов АТ-рецепторов, к-е блокируют рецепторы к ангиотензину II и устраняют все его эффекты → ОПСС и ОЦК ↓ → АД ↓. Отсутствуют ПЭ, связанные с повышением ПГЕ2 (ангионевротический отек, сухой кашель).

- **ФК:** Лозартан принимается внутрь 25-100 мг × 1 раз в сутки.
- **ПЭ:** головокружение, аллергические реакции, **мощный синдром отмены.**
- **Применение:** АГ – в случае, когда эффект от ИАПФ неполный или резко выражены такие ПЭ, как отек, кашель.

Блокаторы кальциевых каналов

- **МД:** блокируют Са-каналы ГМК сосудов и миокарда → нарушают поступление Ca^{2+} в клетки (гипокальцигистия), а ионы Ca^{2+} необходимы для поддержания тонуса ГМК сосудов и миокарда → в результате сосуды расширяются; активность сердечной мышцы угнетается → понижаются и ОПСС и СВ → понижается АД. (Верапамил, дилтиазем способны также угнетать проводящую систему сердца, пейсмейкерную активность СУ).

- **ФК:** нифедипин хорошо всасывается, принимается внутрь: НД - через 30-60 мин, продолжительность действия - 4-7 ч; сублингвально: НД - через 1-5 мин, продолжительность - 2-4 ч. Принимается по 10-20 мг × 3-4 раза в сутки.

- Ретардные формы нифедипина действуют отсроченно, ПД – 8-24ч (коринфар-ретард, коринфар XL).

- Амлодипин: ПД – 24ч, 2,5-5-10мг 1 р/сут.

- **Применение:** АГ, ГК

● Побочные эффекты:

- При применении нифедипина:
- головная боль, головокружение;
- гиперемия лица;
- пастозность голеней;
- увеличение массы тела;
- учащение мочеиспускания;
- гиперплазия слизистой десен;
- тахикардия;
- брадикардия, АВ-блокады, СН (при применении верапамила);
- слабость.

Активаторы калиевых каналов

- Миноксидил, Диазоксид
- **МД**: активируют K-каналы ГМК сосудов → K⁺ выходит из клеток → гиперполяризация ЦПМ → понижение поступления Ca²⁺ внутрь клеток → понижение тонуса ГМК сосудов → понижение ОПСС → снижение АД.
- **ФК**: хорошо всасываются из ЖКТ, принимаются внутрь по 20-60 мг в сутки (в 2 приема).
- **ПЭ**: повышение потребности миокарда в кислороде, рефлекторная тахикардия; задержка жидкости (из-за активации РААС) → отеки; гипертрихоз.

Донаторы окиси азота (NO)

- **МД:** из натрия нитропруссиды высвобождается NO (стимулирует клеточную гуанилатциклазу) → повышается содержание цГМФ в ГК атериол и венул → понижение тонуса этих сосудов → понижение ОПСС → понижение АД.
- **ФК:** применяются в/в - эффект возникает немедленно после начала инфузии, сохраняется приблизительно 15 мин.
- **Применение:** ГК.
- **ПЭ:** рефлекторная тахикардия, головная боль, диспепсические расстройства.

Апрессин

- **МД:** расширяет артериолы → понижается ОПСС → понижается АД.
- **ФК:** при приеме внутрь: начало действия - через 45 мин; при в/м введении - НД через 20-30 мин; при в/в введении - НД через 15-20 мин; ПД - 2-6 ч.
- **Применение:** АГ, ГК.
- **ПЭ:** рефлекторная тахикардия, боли в области сердца; задержка натрия и воды в организме; аутоиммунные реакции (острый ревматоидный синдром, волчаночно-подобный синдром); головная боль

Дибазол

- **МД:** оказывает спазмолитическое действие на все ГМ-органы, в т.ч. ГМК сосудов → расширение сосудов → снижение ОПСС (кроме того несколько снижает СВ) → понижение АД. Эффект невыраженный и непродолжительный.

- **Применение:** при ГК вводится в/м и в/в.

- **Побочные эффекты** очень редки.

Магния сульфат

- **МД:** прямое миотропное действие → понижение ОПСС, кроме того - блокада высвобождения АцХ в симпатических ганглиях → снижение симпатической иннервации сердца и сосудов; тормозное действие на СДЦ.
- **Применение:** при ГК в/м, в/в.
- **ПЭ:** угнетение нервно-мышечной передачи.