

Гипотензивные средства

В норме АД у человека составляет 120 мм рт.ст. (систолическое) и 80 мм рт.ст. (диастолическое)
В современном обществе сейчас наблюдается значительная распространенность АГ, **составляя 30-45%** среди взрослого населения

- **АГ – это устойчивое превышение систолического и диастолического АД в состоянии покоя выше 140 и 90 мм рт.ст. соответственно**
- **ГБ – заболевание, при котором повышенное артериальное давление является основным симптомом заболевания**

Гипотензивные средства применяют при АГ и ГБ



В целом, зависимость АД от показателей работы сердечно-сосудистой системы можно схематично представить следующим образом:

$$\text{АД} \sim \text{УО} \times \text{ЧСС} \times \text{ОПСС} \times \text{ОЦК}, \text{ где } \underbrace{\hspace{10em}}$$

МОК

УО - ударный объем (или сердечный выброс)

ЧСС - частота сердечных сокращений

МОК – минутный объем крови

ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК – объем циркулирующей крови

$$AD \sim UO \times CSS \times OPSS \times OCK$$

СНИЗИТЬ
силу
сокращений
сердца

СНИЗИТЬ
активность
синусового
узла

Снять спазм
периферически
х кровеносных
сосудов

или их
расширить

ВЫВЕСТИ
излишки
жидкости из
организма,
«разгрузить»
кровоток

Гипотензивные средства – классификация по принципам действия

- Нейротропного действия
- Гуморального действия (действующие на РААС)
- Миотропного действия (действующие на тонус кровеносных сосудов)
- Снижающие ОЦК (диуретики)

1

Гипотензивные средства нейротропного действия

- Средства, снижающие тонус сосудодвигательного центра (средства центрального действия)
- Ганглиоблокаторы
- Симпатолитики
- Адреноблокаторы

Средства, снижающие тонус
сосудодвигательного центра
(средства центрального действия)

- Агонисты I_1 - имидазолиновых рецепторов:
моксонидин, рилменидин
- Агонисты α_2 - адренорецепторов:
**клонидин (клофелин), метилдопа,
гуанфацин**

Средства, снижающие тонус
сосудодвигательного центра
(средства центрального действия)

Механизм действия: стимулируют I_1 - и α_2 -
рецепторы в продолговатом мозге, подавляя
импульсацию прессорного центра, →
иннервация сердца и сосудов снижается →
сократимость сердца ослабляется,
сосудистый тонус уменьшается →
снижается АД. Дополнительное действие
оказывает возбуждение n.vagus, а также
снижение выделение NA в окончаниях
симпатических нервов (отрицательная
обратная связь)

Дополнительные эффекты

Клонидин:

- Седация, потенцирование тормозного действия средств, угнетающих ЦНС
- Обезболивание (ненаркотический анальгетик)
- Снижение ВГД (лечение глаукомы)
- Снижение секреции слюны

Моксонидин:

- Усиление выделения инсулина поджелудочной железой (лечение метаболического синдрома)

Показания к применению

- Клонидин – при гипертоническом кризе (сублингвально)
- Моксонидин, рилменидин – при сочетании АГ с СД
- Метилдопа – при АГ у беременных (не оказывает негативного действия на плод)

Лек.формы – табл.

Побочные эффекты

α_2 - адреномиметики:

- вялость, сонливость
- депрессия, снижение внимания
- нарушения сексуальной функции
- запоры
- задержка натрия и воды (отеки)
- синдром отмены
(накопление NA в синапт. окончаниях)

Агонисты I_1 – рецепторов:

- Те же (частота гораздо реже)

2

гипотензивные средства гуморального действия (действующие на РААС)

Ингибиторы АПФ:

каптоприл, эналаприл,
периндоприл,
фозиноприл,
рамиприл, хинаприл,
спираприл,
трандолаприл,
лизиноприл,
зофеноприл

Блокаторы
эндотелиновых
рецепторов

Блокаторы

ангиотензиновых рецепторов:

лозартан, валсартан,
ирбесартан,
кандесартан,
азилсартана
медоксомил,
олмесартана
медоксомил,
телмисартан,
эпросартан

Бета-
адреноблокатор

ы

Ингибиторы АПФ (1/2)

- **Активные препараты:** каптоприл, лизиноприл
- **Пролекарства:** эналаприл, периндоприл и др.
- **Гидрофильные:** лизиноприл, каптоприл (+/-)
- **Липофильные:** эналаприл, периндоприл и др.

Ингибиторы АПФ (2/2)

- Содержащие сульфгидрильную группу:
каптоприл
- Содержащие карбоксильную группу:
эналаприл, лизиноприл, хинаприл, рамиприл
- Содержащие фосфонильную группу:
фозиноприл

- **Короткого** действия: каптоприл
- **Средней** продолжительности: эналаприл
- **Длительного** действия: все остальные (24ч)

Механизм действия ингибиторов АПФ

- Нарушают образование АТII → меньше активируются рецепторы АТII (**AT₁**), отвечающие за вазоконстрикцию артериол, фиброз и секрецию альдостерона → снижается ОПСС, объем межклеточной жидкости (и ОЦК) → снижается АД.
- Нарушается распад кининов - накапливается брадикинин → выделяется простаглицлин → расширяет кровеносные сосуды → снижается ОПСС → снижается АД.

иАПФ

Показания: **АГ, ХСН**, ИБС (инфаркт, стенокардия), профилактика повторного инсульта, диабетическая нефропатия

Побочные действия: **сухой кашель** (накопление брадикинина), ангионевротический отек, эффект «первой дозы», задержка K^+

Не вызывают ортостатической гипотензии (**не расширяют сосуды**)

Противопоказания: беременность и лактация, двусторонний стеноз почечных артерий

Лекарственные формы: **табл.**, раствор для инъекций (эналаприлат)

Механизм действия блокаторов АТ-рецепторов

- Блокируют первый подтип АТ-рецепторов, отвечающих за вазоконстрикцию артериол, фиброз и секрецию альдостерона → снижается ОПСС, объем межклеточной жидкости (и ОЦК) → снижается АД.
- Механизм отрицательной обратной связи усиливает синтез ренина, образование АТII, но в условиях блокады первого подтипа АТII активирует рецепторы второго подтипа (вазодилатация).
- Не влияют на метаболизм брадикинина

Блокаторы АТ рецепторов

- Показания к применению: те же (иАПФ)
- Побочные эффекты: гиперкалиемия, (остальные сравнимы с плацебо)
- Противопоказания: те же (иАПФ)
- Лек. формы: табл.

Преимущества группы:

- такая же эффективность, что у иАПФ
- уникальная переносимость !!!
- нет ускользания эффекта

Гипотензивные средства

3

симпатропного действия (действующие на тонус кровеносных сосудов)

- Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) L-типа
- Артериальные и венозные вазодилататоры

Кальциевые каналы:

- L-типа (от англ. *long-lasting*) – сердце, ангиомиоциты
- T-типа (от англ. *transient*) – синусовый узел, нейрогормональные клетки
- N-типа (от англ. *neuronal*) – нейроны
- P-типа, Q-типа, R-типа

БМКК

- Производные фенилалкиламина: верапамил
 - Производные бензотиазепина: дилтиазем
 - Производные дигидропиридина: нифедипин, исрадипин, лерканидипин, лацидипин, амлодипин, фелодипин
- не-
дигидро
пириди-
новые

Механизм действия БМКК

Блокируют поступление Ca^{2+} в клетки сердца:

снижается автоматизм синусового узла,

возбудимость,

проводимость,

сократимость



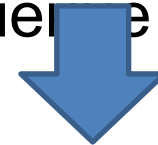
- Снижение ЧСС
- Снижение возбудимости и проводимости предсердий и AV узла
- Снижение сократимости



Снижение АД

Блокируют поступление Ca^{2+} в миоциты

кровеносных сосудов (расслабление клеток)



- Расширение сосудов, снижение ОПСС



Снижение АД

НЕДИГИДРОПИРИДИНО
ВЫЕ

ДИГИДРОПИРИДИНО
ВЫЕ

БМКК

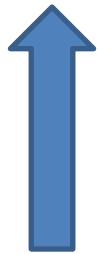
Показания:

АГ, ИБС (стенокардия, в т.ч. Принцметала, наджелудочковая аритмия), заболевания периферических сосудов (б.Рейно)

ЛФ: табл.

БМКК – побочные эффекты

- брадикардия
- AV-блокады
- обострение ХСН
- запоры



НЕДИГИДРО-
ПИРИДИНОВЫЕ

- головная боль
- гиперемия кожи («приливы»)
- тахикардия
- отеки голеней и стоп



ДИГИДРО-
ПИРИДИНОВЫЕ

Противопоказания: ОСН, аортальный

Артериальные и венозные вазодилататоры

- Магния сульфат
(антагонист
кальция)
- Натрия
нитропруссид
(донатор NO)
- Дигидралазин
- Бендазол
(спазмолитик)

МИНОКСИДИЛ

- Активирует калиевые каналы, усиливает выход калия из ангиомиоцитов, вызывая гиперполяризацию мембраны, расслабление клеток, расширение сосудов
- Широкого применения не получил
- Сейчас используется в местных формах (пена, спрей, раствор) для лечения алопеции

Натрия нитропруссид

- Механизм действия аналогичен нитроглицерину (выделяет NO)
- Вводят только в\в
- После прекращения инфузии эффект пропадает (можно использовать только для купирования гипертонического криза или для управляемой гипотензии)
- Побочное действие: повышает внутричерепное давление, повышает ЧСС

Дигидралазин

- Артериолярный вазодилататор
- Вызывает рефлекторную тахикардию, а также толерантность
- Использовался только в комбинированном препарате «Адельфан Эзидрекс»

(состав: гидрохлоротиазид + резерпин + дигидралазин)

Бендазол («Дибазол»)

Спазмолитик миотропного действия

Вызывает:

- Вазодилатацию (эффект 2-3 ч)
- Спазмолитический эффект
- Иммуностимулирующий эффект
- Улучшает передачу импульсов в СМ

Показания:

- Гипертонический криз, спазм кишечника

ЛФ: табл., раствор д\ин.

Магния сульфат (1/2)

Механизм действия: нарушает кальциевые токи внутрь ангиомиоцитов, кардиомиоцитов, нейронов, тромбоцитов

Эффекты:

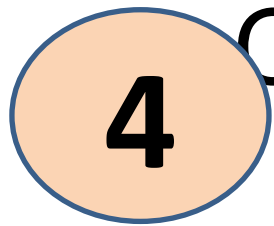
- вазодилатация;
- противосудорожное, миорелаксирующее действие (уменьшение высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель - как в ЦНС, так и на периферии);
- расслабление миометрия - токолитическое действие
- противоаритмическое действие
- антиагрегантное действие

Магния сульфат (2/2)

- Действует непродолжительно (до 3 ч)
- Вводят в/в и в/м (инфильтраты!)
- При п/о введении вызывает слабительный эффект

Показания:

- При гипертоническом кризе, при судорогах, при эклампсии, при аритмиях
- Побочное действие: гипотензия, остановка дыхания, угнетение сознания



Средства, снижающие ОЦК (диуретики)

Отдельный класс препаратов

Возможные механизмы гипотензивного действия:

- 1) нарушение реабсорбции ионов (натрия, калия, хлора) в нефроне → усилению их выведения с водой с мочой → снижение ОЦК (**первые недели лечения**)
- 2) Выделение ионов натрия и кальция из ангиомиоцитов → расслабление клеток → расширение сосудов → снижение ОПСС

Диуретики, применяемые для снижения АД

- Гидрохлоротиазид
- Фуросемид
- Торасемид
- Индапамид

ЛФ: табл., раствор д/ин. (фуросемид)

Побочные эффекты: нарушения ионного баланса (гипокалиемия), гипергликемия

Противопоказания: подагра

Основные группы гипотензивных препаратов для лечения АГ (РФ, США, Европа)

1. иАПФ
2. БРА
3. БМКК
4. ББ
5. Диуретики

Дополнительно (РФ):

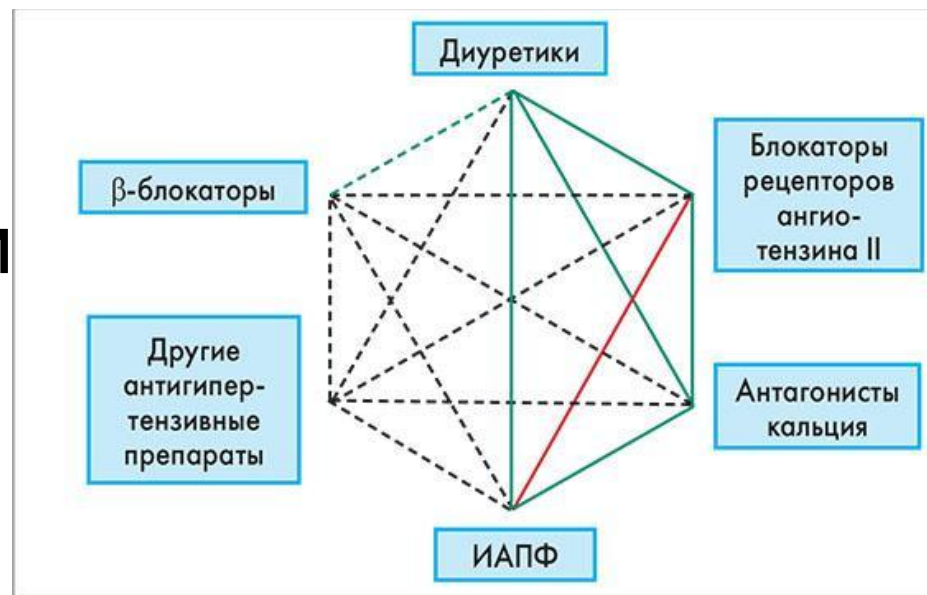
1. Альфа-адреноблокаторы
2. Препараты центрального действия

Тактика назначения

- Монотерапия
- Политерапия (2,3 или 4 препарата)
- Лекарственные формы: таблетки
- Предпочтения: 24-часовое действие (формы ретард)

Комбинированное применение

- иАПФ (БРА) + ББ
 - иАПФ (БРА) + БМКК
 - иАПФ (БРА) + диуретики
 - ББ + БМКК
 - ББ + диуретик
- и т.д.



Преимущества комбинаций:

- Влияние на разные пути патогенеза ГБ
- Надежнее ответ на лечение
- Приверженность к лечению, удобство (1 т 1 р\д)

Препараты для купирования гипертонического криза

- Каптоприл, нифедипин, нитроглицерин (под язык)
- Валокордин, корвалол (под язык)
- Фуросемид, урапидил, бендазол (в\в)
- Магния сульфат, эсмолол, метопролол (в\в)
- Эналаприлат, натрия нитропруссид, азаметония бромид (в\в)
- Клонидин, пропранолол (внутри)