

**Тема лекции:**  
**Антигипертензивные  
средства (АГС)**

**Доцент кафедры общей и клинической  
фармакологии с курсом ФПК и ПК  
*Владимир Михайлович Концевой***

АГС — лекарственные препараты,  
которые снижают повышенное АД  
при артериальной гипертензии (АГ).

АГС назначают при АГ с целью профилактики ближайших и отдаленных последствий АГ.

## **Ближайшие последствия АГ:**

- Гипертонический криз

## **Отдаленные последствия АГ:**

- Инфаркт миокарда
- Инсульт
- Сердечная недостаточность

Повышение АД происходит при  
увеличении: МОК, ОПСС и МЦК.

АД ↑ → МОК ↑, ОПСС ↑, МЦК ↑

# Развитию АГ способствуют

1. Увеличение активности СДЦ и СНС.
2. Увеличение образования вазоконстрикторов (ангиотензин II и др.).
3. Уменьшение активности вазодилататоров (оксид азота, простагландины и др.).
4. Увеличение секреции альдостерона надпочечниками, задержка в организме NaCl и H<sub>2</sub>O.

Для снижения АД при АГ  
необходимо уменьшить МОК,  
ОПСС и МЦК.

$AD \downarrow \rightarrow MOK \downarrow, OPSS \downarrow, MCK \downarrow$

Классификация

АГС



# I. Уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды

## 1. Снижающие

возбудимость СДЦ

Клонидин

Метилдопа

## 2. Ганглиоблокаторы

Гексаметоний

Триметафан

## 3. Симпатолитики

Гуанетидин

Резерпин

## 4. $\alpha$ -Адреноблокаторы

Празозин

## 5. $\beta$ -Адреноблокаторы

Пропранолол

Атенолол

## 6. $\alpha_1, \beta$ -Адреноблокаторы

Лабеталол

## II. Миотропные вазодилататоры

1. Блокаторы кальциевых каналов

Нифедипин и др.

2. Активаторы калиевых каналов

Диазоксид

Миноксидил

3. Донаторы оксида азота

Натрия нитропруссид

4. Разного механизма действия

Гидралазин

III. Уменьшающие образование ангиотензина II  
(ингибиторы АПФ)

Каптоприл

Эналаприл

Эналаприлат

IV. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Лозартан

V. Увеличивающие выделение солей и воды из  
организма (диуретики)

Гипотиазид

Фуросемид

Препараты  
и механизм  
действия АГС

# Клонидин

Таблетки 0,000075

0,00015

Внутрирь 2-3 раза в день.

Всасывается в ЖКТ.

Проникает в ЦНС.

Эффект развивается через 2 часа и длится  
12 часов.

Выводится с мочой.

Стимулирует  $\alpha_2$ -АР нейронов, понижающих возбудимость СДЦ. Снижает активирующее влияние СНС на сосуды и сердце. Снижает содержание в крови катехоламинов, ренина и АТ-II. Уменьшает ОПСС. В итоге снижается АД.

Другие эффекты:

- Сонливость, седация
- Потенцирование эффектов снотворных, общих анестетиков, алкоголя
- Анальгезия

# Метилдопа

Таблетки 0,25

Внутри 2-3 раза в день.

В ЖКК всасывается не полностью.

Проникает в ЦНС.

Превращается в активный метаболит — метилнорадреналин.

Выделяется с мочой.

Метилнорадреналин по механизму гипотензивного действия сходен с клонидином — стимулирует  $\alpha_2$ -АР нейронов, понижающих возбудимость СДЦ. Гипотензивный эффект развивается через 4 часа и длится 12-24 часа.



# Диазоксид

Производное бензотиадиазина.

Ампулы 300 мг в 20 мл, в/в.

Капсулы 25 и 100 мг, внутрь 2-3 раза в день.

Хорошо всасывается в ЖКТ.

Метаболизируется в печени.

Выделяется с мочой.

Активирует калиевые каналы ГМК сосудов, вызывает гиперполяризацию мембран, снижает тонус ГМК.

Преимущественно расширяет артериолы. Снижает ОПСС и АД.

### Применение:

1. Для снижения АД при гипертоническом кризе (в/в).
2. Для снижения секреции инсулина (внутрь).

# МИНОКСИДИЛ

Производное пиримидина.

Таблетки 2,5-5-10 мг, внутрь 1-2 раза в день.

Хорошо всасывается в ЖКТ.

Биодоступность 90%.

В организме образует активный метаболит.

Выводится с мочой.

Активирует (открывает) калиевые каналы ГМК. Ионы  $K^+$  выходят из ГМК, возникает гиперполяризация мембран, не активируются потенциалзависимые  $Ca^{++}$  каналы, происходит снижение тонуса ГМК артериол, снижается ОПСС и АД.

Другие эффекты:

- Усиливает рост волос при некоторых формах облысения

Применение:

- Тяжелые формы АГ, резистентной к другим АГС.

# Натрия нитропруссид

Комплексное соединение, содержащее атом железа, нитрогруппу (-NO) и пять цианогрупп (-CN).

Ампулы 50 мг с приложением растворителя. В/в.

В крови при контакте с эритроцитами распадается с выделением оксида азота (NO).  
Расширяет вены и в меньшей степени артериолы. Снижает ОПСС, МОК и АД.

Вазодилатирующее действие проявляется при толерантности к нитратам.

Применение:

- Для снижения АД при гипертоническом кризе.

При передозировке возможно отравление тиоцианатами.

Антидоты: нартия нитрат 3%-10 мл, натрия тиосульфат 25%-50 мл в/в.

# Гидралазин (Апрессин)

Производное фталазина.

Таблетки 10-20 мг, внутрь 4 раза в день.

Всасывается в ЖКТ.

Ацетилируется в печени.

Биодоступность 25%.

Выделяется с мочой.

Является прямым вазодилататором, расширяет только артериолы. Снижает ОПСС, АД (диастолическое). Вызывает рефракторную тахикардию, увеличивает потребность сердца в кислороде. Провоцирует обострение ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда). Повышает содержание катехоламинов, ренина и АТ-II в крови. Способствует увеличению секреции альдостерона, накоплению в организме NaCl и H<sub>2</sub>O.



Механизм гипотензивного действия сходен с донаторами оксида азота:

- Увеличение образования NO эндотелием.
- Увеличение синтеза цГМФ в ГМК.
- Увеличение выхода ионов  $Ca^{++}$  из ГМК.
- Гиперполяризация мембран ГМК.

Применение:

Для снижения АД в комбинации с  $\beta$ -АБ и диуретиками при резистентной форме АГ.

# Каптоприл

Производное пролина.

Таблетки 12,5-25-50 мг, внутрь 3 раза в день и сублингвально.

Всасывается в ЖКТ.

Максимальная концентрация в крови создается через 1 час.

Биодоступность 70%.

Метаболизируется в печени.

Выделяется с мочой.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Снижает образование АТ-II из АТ-I. Расширяет сосуды, снижает ОПСС. Уменьшает секрецию альдостерона, увеличивает диурез и выделение NaCl с мочой. Гипотензивный эффект начинается через 1 час и длится до 12 часов.

Снижению АД способствует замедление разрушения брадикинина, который является вазодилататором.

# Эналаприл

Таблетки 2,5-5-10-20 мг, внутрь 1 раз в день.

В организме активизируется с образованием эналаприлата, который является ингибитором АПФ длительного действия ( $T_{1/2}$  около 40 часов).

# Эналаприлат

Активный метаболит эналаприла.

Ампулы 1,25 мг в 5 мл.

Вводят в/в через 6 часов.

# Применение ингибиторов АПФ

1. Артериальная гипертензия
2. Застойная сердечная недостаточность

## Примечание:

Ингибиторы АПФ, повышая почечный кровоток, расширяют отводящие артерии клубочков, снижают фильтрацию и усиливают азотемию при почечной недостаточности.

# Лозартан

Производное имидазола.

Таблетки 50 мг, внутрь 1 раз в день.

Всасывается в ЖКТ.

В печени метаболизируется с образованием более активного вещества.

Выводится с мочой.

Является антагонистом рецепторов ангиотензина-II. Блокирует рецепторы  $AT_1$  в ГМК сосудов и других органов. Расширяет сосуды, снижает ОПСС и АД. Снижает секрецию альдостерона, накопление  $NaCl$  и  $H_2O$  в организме.

Применение:

- Артериальная гипертензия
- Застойная сердечная недостаточность



# Блокаторы кальциевых каналов

# Классификация по химическому строению

1. Фенилалкиламины

Верапамил

2. Бензотиазепины

Дилтиазем

3. Дигидропиридины

Нифедипин

# Классификация кальциевых каналов по способу активирования

## 1. Потенциалзависимые

Активируются при снижении потенциала покоя мембраны до 40 mV и выше.

## 2. Рецепторзависимые

Активируются агонистами рецепторов.

## 3. Проточные

Активируются растяжением клетки.

Типы  
потенциалзависимы  
х кальциевых  
каналов; их  
свойства,  
локализация и

# L-тип

- Низкая скорость активирования и инактивирования
- ГМК, миокардиоциты, нейроны, клетки эндокринных желез
- Связывают процессы возбуждения — сокращения

Проведение в SA и AV-узлах.

Высвобождение медиаторов и гормонов.

Блокаторы: верапамил, дилтиазем, нифедипин.

# T-тип

- Низкий порог активирования и быстрая скорость инактивирования. Быстрый и короткий ток  $Ca^{++}$  в клетку.
- SA-пейсмекерная активность
- Повторные спайки в таламусе и некоторых других нейронах.
- Высвобождение гормонов эндокринными клетками

Блокаторы: этосусксимид и др.

# N-тип

- Высокий порог активирования и средняя скорость инактивирования.
- Нейроны ЦНС, симпатические и межмышечные сплетения.
- Функция — высвобождение медиаторов.

Блокатор: конотоксин.

# Строение потенциалзависимых кальциевых каналов

Представляют собой воронку в мембране клетки, построенную из гликопротеидов, которая функционирует как избирательный клапан для ионов  $\text{Ca}^{++}$ .



Стенки каналов содержат большую субъединицу ( $\alpha_1$ ) и модулирующие субъединицы:  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Каждая субъединица имеет множество изоформ, которые связаны со специфической локализацией каналов.

В скелетной мышце

$$\alpha_{1s} \cdot \alpha_2 / \delta a \cdot \beta_1 \cdot \gamma$$

В мышце сердца

$$\alpha_{1ca} \cdot \alpha_2 / \delta c \cdot \beta_2$$

В гладкой мышце

$$\alpha_{1cv} \cdot \alpha_2 / \delta \cdot \beta_3$$

- ГМК сосудов и других органов различаются между собой.
- Распределение субъединиц каналов различное в разных участках сосудистого ложа.

- Блокаторы кальциевых каналов, которые применяют в медицине, блокируют только каналы L-типа.
- Разные блокаторы имеют разное сродство к различным изоформам каналов. Это определяет их различную активность.
- ГМК имеют более низкий ПП (около – 40 mV), по сравнению с клетками сердца, что также определяет различие в действии блокаторов кальциевых каналов.

Нифедипин и другие дигидропиридины более селективны как вазодилататоры.

Верапамил больше влияет на функции сердца.

Дилтиазем занимает промежуточное положение.

Препараты  
блокаторов  
кальциевых  
каналов

# Нифедипин

Таблетки по 10 мг, внутрь 3-4 раза в сутки.

Таблетки с медленным высвобождением 20-40 мг, 1-2 раза в сутки.

Полностью всасывается в ЖКТ.

Биодоступность 40-60% (эффект прохождения через печень).

Метаболиты выводятся с мочой.

Блокирует кальциевые каналы L-типа в ГМК и клетках сердца.

Уменьшает поступление ионов  $\text{Ca}^{++}$  внутрь клеток.

Расширяет артеролы и коронарные артерии, снижает ОПСС и АД.

Уменьшает силу сокращений сердца, потребность миокарда в кислороде.



## Другие эффекты:

- Снижает тонус ГМК внутренних органов (протоки, ЖКТ, матка, бронхи)
- Уменьшает агрегацию тромбоцитов
- Увеличивает выведение NaCl и H<sub>2</sub>O
- Длительный прием (2-3 мес.) приводит к развитию толерантности

## Применение:

- Артериальная гипертензия
- Гипертонический криз
- Стенокардия
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Болезнь Рейно
- Бронхообструктивный синдром

Благодарю  
за внимание!