Антигипертензивные средства

К.м.н., доц. каф. ФКБ Тыхеева Н.А.

Гипертоническая болезнь

(ГБ) — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия (стойкое повышение АД).



Категория	САД	ДАД	
Оптимальное	<120	<80	
Нормальное	120-129	80-94	
Высоко/норм.	130-139	85-89	
Гипертония			
Стадия I (легкая)	140-159	90-99	
II (умеренная)	160-179	100-109	
III (тяжелая)	≥180	≥110	

BO3PACTH BIE H3MEHEHHA A4

Возраст	Систолическое АД (мм рт. ст.)	Диастолическое АД (мм рт. ст.)
Новорожденный	48 – 50	20 – 25
Один год	70 – 95	40 – 80
16 – 20 лет	100 – 120	60 – 80
20 – 40 лет	100 – 130	60 – 85
> 40 лет	до 139	до 89

Величина АД зависит от:

- 🛮 1) работы сердца
- □ 2) тонуса сосудов
 - нервная импульсация,
 - миогенный тонус.
- 3) объема циркулирующей крови,
 электролитного состава, вязкости крови.

Осложнения ГБ:

- инсульт,
- инфаркт миокарда,
- внезапная смерть,
- сердечная недостаточность с периферическим поражением артерий, а также с терминальной стадией болезни почек



Факторы, определяющие сердечнососудистый риск у больных АГ

- Пол (мужчины > женщины)
- Возраст ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин
- Курение (в настоящем или прошлом)
- Дислипидемия
- Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м2 или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м2)
- Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и <65 лет для женщин)
- Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье у одного или обоих родителей АГ возникла в возрасте до 45 лет
- Ранняя менопауза до 45 лет
- Малоподвижный образ жизни
- Психологические и социально-экономические факторы
- Частота сердечных сокращений (значение в покое >80 ударов в минуту).

• Для возникновения повышенного АД необходимо включение ряда гемодинамических и гормональных компонентов, среди которых выделяют повышение сердечного выброса и повышение общего периферического сопротивления, а также обеих этих переменных. Постоянный фактор при ГБ повышение общего периферического сопротивления.

ФАКТОРЫ, СИНТЕЗИРУЕМЫЕ В ЗНДОТЕЛИИ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ЕГО ФУНКЦИЮ

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки

КОНСТРИКТОРЫ

Эндотелин

Ангиотензин-II

Тромбоксан

Простагландин Н2

ДИЛАТАТОРЫ

Оксид азота

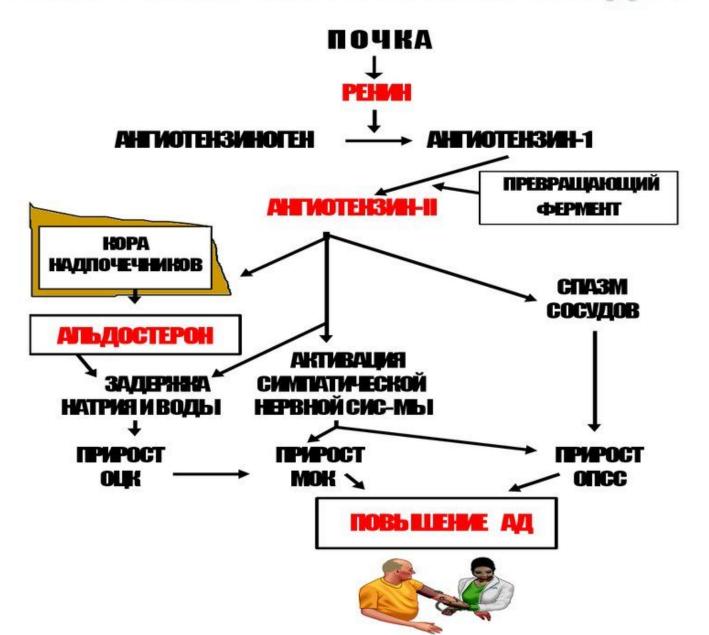
Эндотелин

Простациклин

Эндотелиновый фактор

деполяризации

СИСТЕМА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН



АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

- применяются при артериальной гипертензии для снижения АД
- Различают:
 - Первичную артериальную гипертензию или гипертоническую болезнь (ГБ, эссенциальная гипертензия) 90-95%
 - Вторичную (симптоматическую) гипертензию как симптом многих заболеваний (почечная, реноваскулярная, при феохромоцитоме и другие) 5-10%

КЛАССИФИКАЦИЯ

- I. Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на ССС (нейротропные средства)
- 1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров Клонидин, гуанфацин, метилдопа, Моксонидин, рилменидин 2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблакаторы)
- Пентамин, пирилен, гигроний, бензогексоний, арфонад 3. Средства, блокирующие периферические адренорецепторы: <u>а-адреноблокаторы:</u>
 - α1α2-адреноблокаторы: Фентоламин Тропафен
 α1 адреноблокаторы: Празозин, доксозазин
 β-адреноблокаторы:
- β1β2 -адреноблокаторы: Анаприлин (пропранолол), надолол, карведилол
 - β1-адреноблокаторы: Метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол
- 4. Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики)

 Резерпин

КЛАССИФИКАЦИЯ

- II. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления
- А. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему
- 1. Ингибиторы синтеза ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) Каптоприл Эналаприл Периндоприл
 - 2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT_1) Лозартан Валсартан Ирбесартан Кандесартан
 - 3. Ингибироры ренина Алискирен
 - 4. Ингибиторы вазопептидаз Омапатрилат

КЛАССИФИКАЦИЯ

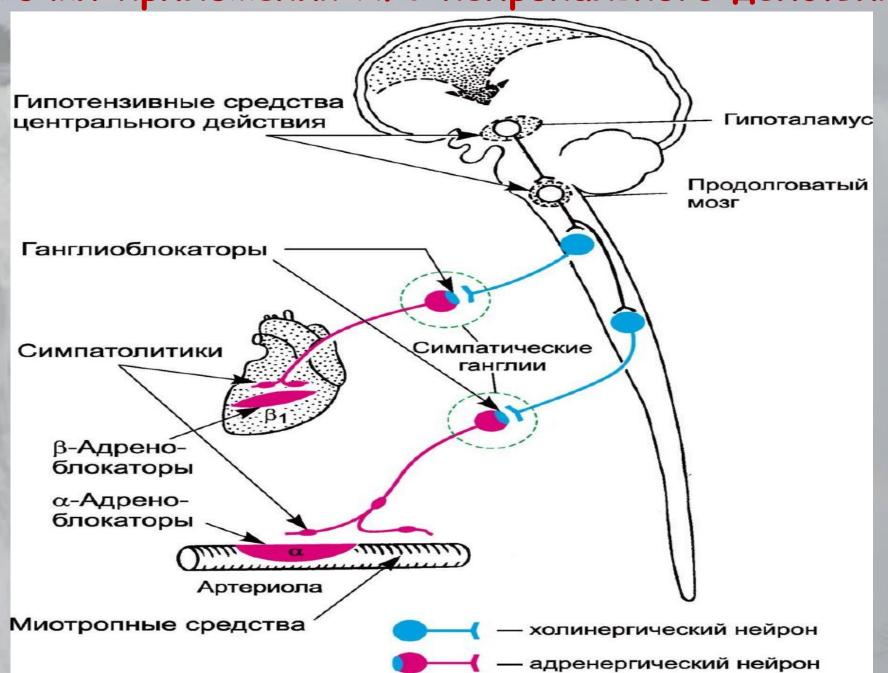
- III. Препараты миотропного действия (миотропные средства)
 - 1. Средства, влияющие на ионные каналы а. Блокаторы кальциевых каналов Фенигидин Дилтиазем
 - б. Активаторы калиевых каналов Миноксидил Диазоксид
 - 2. Донапоры окиси азопа (NO) Натрия нитропруссид
 - 3. Разные препараты

Апрессин Дибазол Магния сульфат

IV.Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики)

Дихлотиазид Фуросемид Спиронолактон

Точки приложения АГС нейронального действия



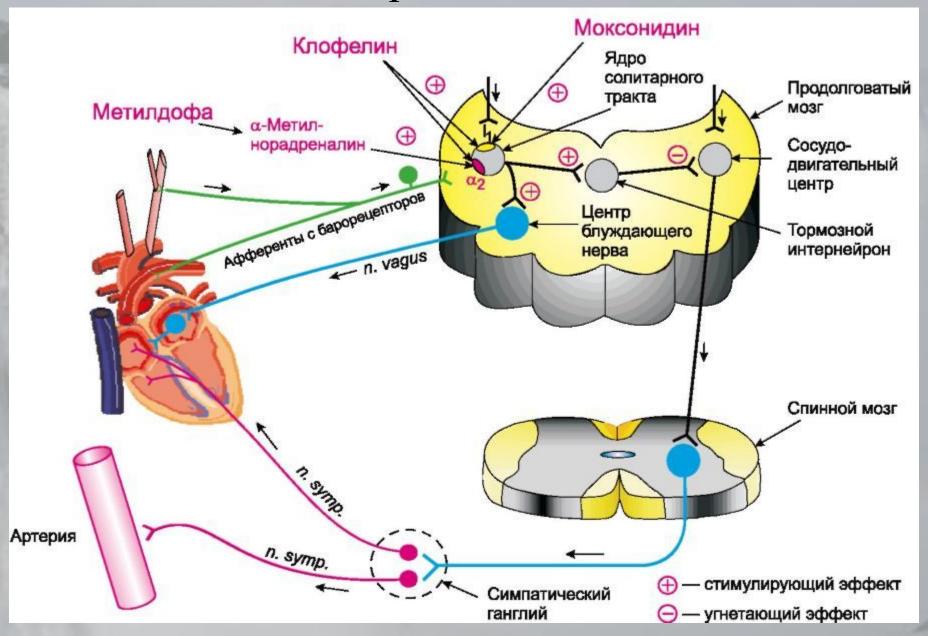
Нейротропные средства центрального действия

- Принципиальный механизм их действия сходен они снижают тонус вазомоторных центров за счет активации ядра солитарного тракта, что приводит:
- ✓ к подавлению тонуса симпатической иннервации сосудов и сердца
- 🗸 к снижению секреции ренина.

Клонидин, Метилдопа Гуанфацин

• Присущие им побочные эффекты, трудности в дозировании и развитие синдрома отмены ограничивают их применение для лечения ГБ.

Основная направленность действия



Нейротропные средства центрального действия Клонидин (Клофелин)

<u>а</u>2-адреномиметик, стимулирует

- 1. постсинаптические а₂- адренорецепторы ядер солитарного тракта (центр барорецепторного рефлекса в продолговатом мозге):
 - Возбуждаются тормозные нейроны, которые оказывают угнетающее влияние на сосудодвигательный центр
 - Возбуждаются центры блуждающих нервов
- 2. І₁-рецепторы (имидазолиновые рецепторы)

Механизм снижения АД клонидином:

- ↓ стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды
- ↑ тормозное влияние вагуса на сердце
- Активируются пресинаптические а₂адренорецепторы на окончаниях адренергических волокон
- □ ↓ высвобождение НА
- □ ↓ продукции ренина

HO:

В больших дозах стимулируются а₂адренорецепторы во внутреннем слое
кровеносных сосудов — может вызвать
кратковременное сужение сосудов и ↑ АД.

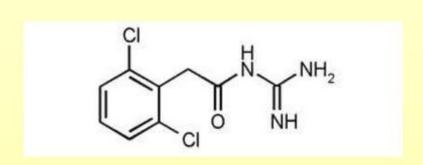
Применение Клонидина:

- при гипертонических кризах для быстрого \ АД
- в таблетках под язык
- 0,01% раствор в вену, под кожу или в мышцу
- редко для лечения ГБ (при приеме внутрь хорошо всасывается)
- при глаукоме назначают в виде глазных капель
- обладает анальгетической активностью
- (во время и после операции, при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях)
- снимает опиатную и алкогольную абстиненцию
- используется трансдермальная терапевтическая система (полимерный пластырь с дозировкой на 7 дней, наклеивают 1 раз в неделю)

Побочные эффекты Клонидина:

- седативный и снотворный эффекты, сонливость, головокружение, ↓ температуры тела
- рассеянность мыслей, амнезия
- невозможность сосредоточиться
- депрессия
- снижение толерантности к алкоголю
- потенцирует действие снотворных средств наркотического типа и этилового спирта (это может быть использовано в криминальных целях).
- сухость во рту
- Брадикардия
- Ортостатическая гипотензия
- Запоры, задерживает в организме ионы натрия и воду комбинируют с мочегонными средствами
- импотенция.

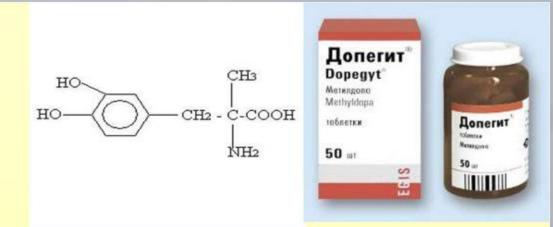
Гуанфацин (Эстулик)





• По химической структуре и механизму действия гуанфацин близок к клофелину. Подобно клофелину, он является стимулятором (агонистом) центральных а2-адренорецепторов, уменьшает поток симпатических импульсов из ЦНС. Применяют для лечения гипертонической болезни. Латентный период длительный и действует 24 часа — при хронических формах. Препарат резерва.

Метилдопа (Допегит)



• Влияет на

центральные механизмы регуляции АД.

Метилдопа превращается в **альфа-метилнорадреналин**, который стимулирует альфа₂-адренорецепторы пресинаптической мембраны нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и тормозит симпатическую импульсацию к сосудам.

- Показания к применению:
- Артериальная гипертония.



Препарат выбора для лечения гипертонии у беременных женщин.

Побочные эффекты:

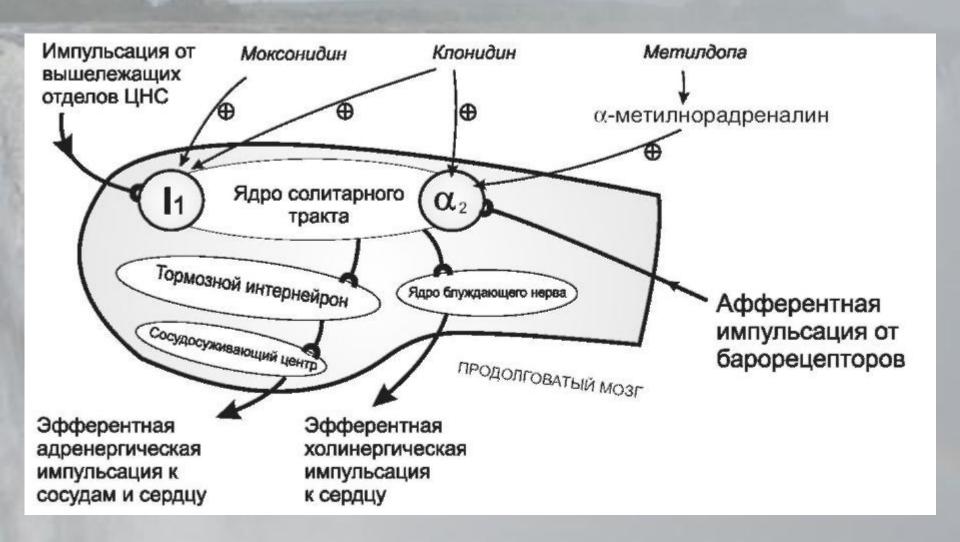
ортостатическая гипотензия, брадикардия, периферические отеки, покраснение верхней половины туловища; редко - миокардит, перикардит.

Со стороны ЦНС: сонливость, вялость, заторможенность, синдром паркинсонизма, пошатывание при ходьбе, головная боль, головокружение.

Моксонидин

- Снижает АД за счет того, что стимулирует имидозалиновые \mathbf{I}_1 -рецепторы
- Назначают внутрь 1 раз в сутки
- Менее выражены:
 - Седативный эффект
 - Сухость во рту
 - Синдром «отмены»





Ганглиоблокаторы

• Классификация.

По химическому строению

Бис-четвертичные амины - бензогексоний, пентамин, гигроний, арфонад

Третичные амины - пирилен, пахикарпин

По длительности действия

Короткого действия (10-20 мин.). Их применяют для управляемой гипотензии, гипертоническом кризе, отеке легких и мозга: арфонад; - гигроний.

Средней продолжительности действия (3-4 часа):

- бензогексоний;
- пентамин;
- пахикарпин.

<u>Длительного действия (6-12 часов). Их</u> используют для лечения хронических заболеваний, таких как облитерирующий эндартериит, артериальная гипертензия, ЯБЖ и ДПК: -пирилен.

а1-адреноблокаторы

Празозин Доксазозин Тамсулозин

□ ↓артериальное и венозное давление

Доксазозин ↓ агрегацию тромбоцитов, ↓ в плазме крови концентрации триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП ↑ содержание активного плазминогена в тканях

Применение:

- ГБ, СН
- при спазмах периферических сосудов
- доброкачественная гиперплазии предстательной железы

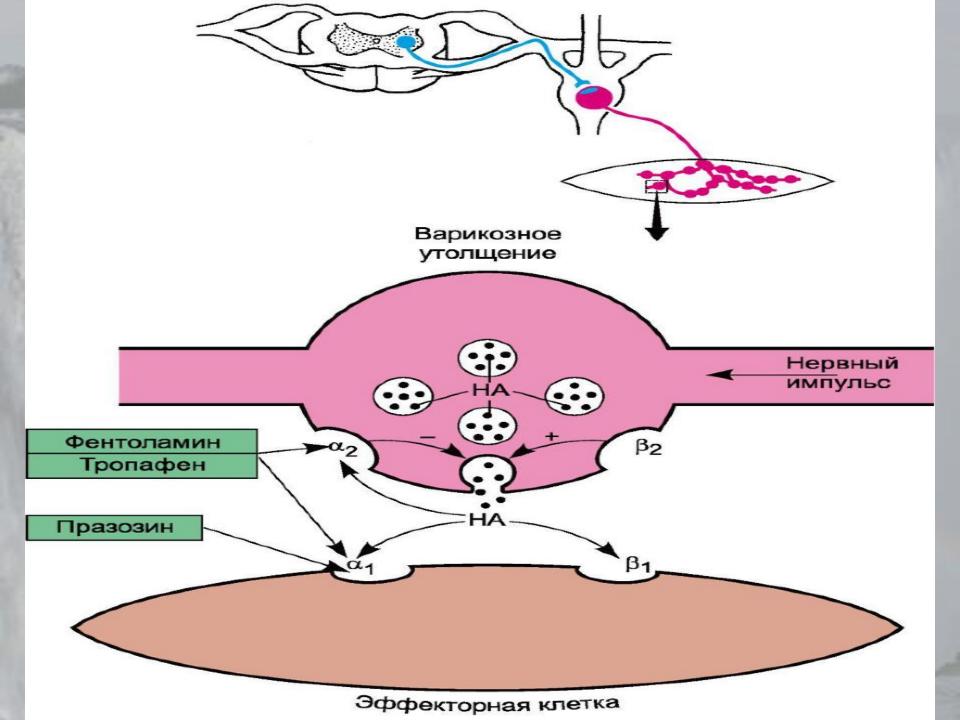
Побочные эффекты:

- ✓ Сокращения сердца рефлекторно учащаются
- ✓ ↑ секреции ренина
- ✓ ортостатическая гипотензия

а₁, а₂-адреноблокаторы Фентоламин Тропафен

Применяются:

- для диагностики и лечения вторичной артериальной гипертензии при феохромоцитоме (опухоль надпочечников, продуцирующая адреналин и норадреналин)
- при гипертензивных кризах



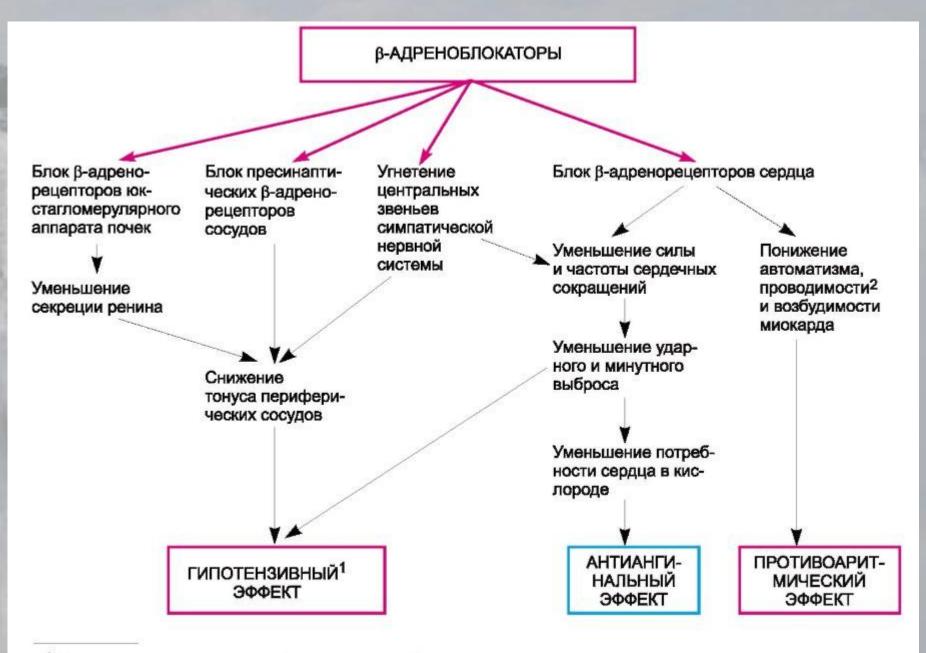
Селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов: небиволол талинолол метопролол атенолол Неселективные блокаторы β_1 - β_2 -адр: пропранолол, надолол

Механизмы антигипертензивного действия:

- сердечного выброса и снижение систолического давления
- ↓ выделения ренина

Побочные эффекты:

- Брадикардия,
- снижение AV-проводимости,
- ↓ уровня ЛПВП в плазме крови,
- ↑ тонуса бронхов и периферических сосудов,
- ↑ действия гипогликемических средств,
- ↓ физической активности



¹ Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов недостаточно ясен.

² В терапевтических дозах не все β-адреноблокаторы снижают проводимость.

а, β-адреноблокаторы Лабеталол, Карведилол, Небивалол Механизмы антигипертензивного действия:

- ↓ сердечный выброс
- ↓ тонус периферических сосудов
- ↓ выделение ренина
- При длительном применении предупреждает повышение сердечного выброса при физической и эмоциональной нагрузке

Карведилол обладает антиоксидантной и гиполипидемической активностью

Вводят внутрь или в/в при гипертонических кризах

Побочное действие:

- головокружение, головную боль
- диспептические расстройства
- изменения со стороны крови
- †активности печеночных ферментов
- ортостатическую гипотензию,
- возможна импотенция

Симпатолитики

Резерпин; Гуанетидин (Октадин)

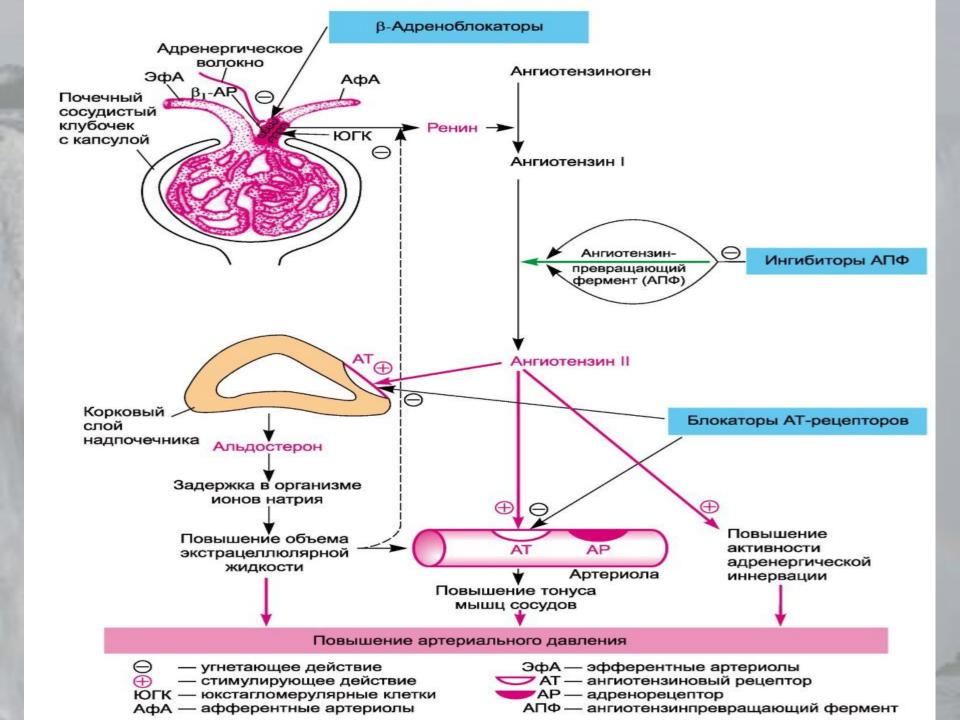
- Ј выделение НА из окончания симпатических волокон
- ↓ артериальное и венозное давление

Побочные эффекты:

- Головная боль
- Сердцебиение
- Сонливость
- Ортостатическая гипотензия
- Могут задерживать в тканях воду
- Эффекты, связанные с преобладающим влиянием парасимпатической нервной системы

Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию АД

А. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему



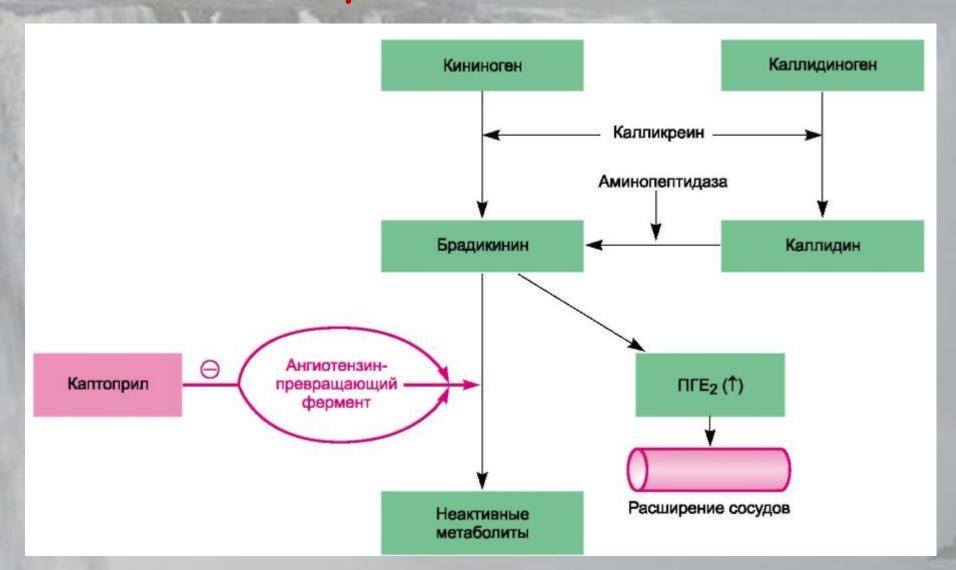
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

Каптоприл; Лизиноприл; Периндоприл; Рамиприл; Фозиноприл; Эналаприл

ΜΑΠΦ:

- 1 сосудосуживающие действия ангиотензина II
- ↓ стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему
- ↓ синтез и секрецию альдостерона (увеличивается выведение натрия, задерживается калий)
- ↑ уровень брадикинина (расширение кровеносных сосудов, повышение их проницаемости и повышение чувствительности нервных окончаний)
- ЧСС при этом мало меняется

Влияние каптоприла на метаболизм брадикинина



□ Преимущества иАПФ:

- Расширение артериальных сосудов ↓ ОПСС ↓ постнагрузки -↓ АД
- Вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда
 - предотвращают дилатацию левого желудочка
- ↓ гипертрофию гладкой мускулатуры и фиброзные изменения в стенке артерий, улучшают регионарное кровообращение
- Оказывают стойкий гипотензивный эффект
 - Не вызывают ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии
 - Не характерно развитие толерантности при повторном введении,
 - Не выражен синдром «отмены»

Каптоприл (капотен)

первый введенный в клиническую практику ингибитор АПФ - при гипертензивных кризах применяется сублингвально

Эналаприл (Ренитек)

□ пролекарство превращается в эналаприлат (вводят в/в капельно)

Лизиноприл

 назначается 1 раз в сутки, не метаболизируется в печени

Трандалоприл

высокая продолжительность действия (эффект сохраняется до 48 ч) и высокая липофильность
 Зофеноприл (Зокардис)

□ антиоксидантное, антиишемическое, антиатерогенное действие

- Остальные иАПФ обладают сходными с эналаприлом свойствами
- Показания к применению:
 - При артериальной гипертензии
 - При хронической застойной сердечной недостаточности
 - В постинфарктном периоде (снижают смертность)
- Их комбинируют с диуретиками, нитратами, блокаторами кальциевых каналов, сердечными гликозидами

Побочные эффекты иАПФ:

- Артериальная гипотензия при первом применении, особенно на фоне диуретиков
- Действие брадикинина:
- ✓ Сухой кашель
- ✓ Кожный зуд, крапивница
- ✓ Ангионевропический опек
 - Головная боль, головокружение
 - Нарушение вкуса, тошнота, рвота
 - Диарея или констипация
 - Гиперкалиемия, протеинурия
 - Парестезии
 - Нейтропения
 - Снижение либидо



Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT₁)

Лозартан; Валсартан, Телмисартан Препятствуют действию на AT1 - ангиотензиновые рецепторы сосудов:

- ангиотензина II, независимо от того, где он образовался
- симпатической иннервации,
- коры надпочечников снижается постнагрузка на сердце
- ↓ содержание альдостерона в крови
- обладают диуретическим (натрийуретическим) эффектом

Эффекты ангиотензина II

AT ₁ рецепторы	AT ₂ рецепторы
Вазоконстрикция	Вазодилятация
Стимуляция симпатической	Натрийуритическое
нервной системы	действие
Стимуляция продукции	Уменьшение
альдостерона	пролиферации
Гипертрофия кардиомиоцитов	кардиомиоцитов и
Пролиферация гладких мышц	гладких мышц сосудов
сосудов	Стимуляция апоптоза

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT_1) Применяют:

- □ для систематического лечения артериальной гипертензии, особенно при непереносимости иАПФ
- □ Препараты назначают внутрь 1 раз в день
- □ В отличие от иАПФ:
- не влияют на уровень брадикинина,
- не вызывают сухой кашель,
- ангионевротический отек бывает редко
- ✓ Могут вызвать гиперкалиемию
- ✓ Возможны нарушения печени
- ✓ Головная боль, головокружение, утомляемость

Алискирен

• Прямой ингибитор ренина алискирен, уменьшая активность ренина плазмы,



оказывает кардио- и нефропротекторный эффекты.

- Антигипертензивный эффект не зависит от пола, расы, возраста, индекса массы тела.
- Алискирен эффективен у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, нарушенной функцией почек и метаболическим синдромом.

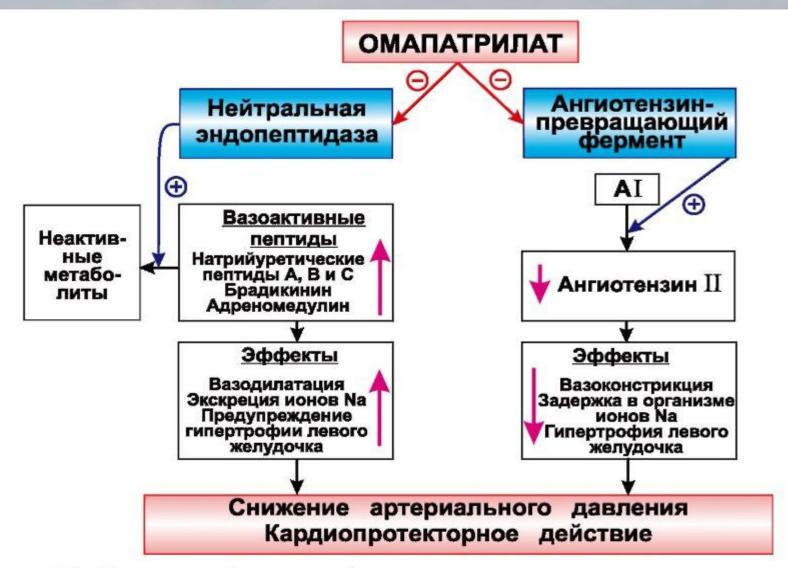


Схема 14.5. Механизм действия ингибитора вазопептидаз омапатрилата.

Примечание. В инактивации брадикинина принимает участие и АПФ. AI— ангиотензин I. Вертикальными красными стрелками обозначены изменения концентрации и эффектов (стрелка вверх— повышение, стрелка вниз— снижение).

— ингибирующее действие;
 — стимулирующее действие

Блокаторы кальцевых каналов

Дигидропиридины: Нифедипин; Амлодипин; Нитрендипин

- Действуют преимущественно на артериальные сосуды и в меньшей степени на сердце
- Снижается артериальное давление и в связи с этим возникает рефлекторная тахикардия
- Препараты назначают внутры
- □ При их применении предпочтение отдают:
- препаратам длительного действия (амлодипин, фелодипин лацидипин)
- лекарственным формам с замедленным высвобождением действующего вещества (нифедипин GITS, осмоадалат)
- □ менее выражены нежелательные эффекты
- □ Для уменьшения тахикардии эти препараты рекомендуют комбинировать с β-блокаторами

Недигидропиридиновые: Верапамил Галлопамил Дилтиазем

- Действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени на артериальные сосуды
- Снижение АД обусловлено уменьшением сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов

В качестве антигипертензивного средства препараты показаны больным с:

- сопутствующей коронарной недостаточностью,
- сердечными аритмиями
- лекарственные формы с замедленным высвобождением действующего вещества (верапамил SR, алтиазем SR)
- Не следует комбинировать с β-блокаторами (AV-блок, CH)

Побочные эффекты:

- Тахикардия
- Головная боль, головокружение
- Гиперемия лица
- Тошнота
- Периферические отеки (в области артериовенозных шунтов расширяются артерии, недостаточен венозный отток)
- Парастезии, миалгии
- Учащение мочеиспускания

Активаторы калиевых каналов

Диазоксид

- при гипертензивных криза
- в/в быстро (30 секунд), т.к. препарат почти полностью (на 94%) связывается с белками плазмы крови

Миноксидил

- Одно из самых эффективных гипотензивных средств для приема внутрь, длительность действия 24 часа
- Назначают в случаях тяжелой артериальной гипертензии, при неэффективности других средств

Активаторы калиевых каналов

Открывание К+-каналов Выход ионов К+ из клетки Гиперполяризация Потенциалзависимые Ca²⁺-каналы не открываются Поступление в клетки ионов Са²⁺ **уменьшается** Тонус гладких мышц сосудов снижается Сосуды расширяются

Снижение артериального давления

Донаторы окиси азота (NO)

• при метаболизме высвобождается оксид азота

Нитропруссид натрия

- Одно из самых активных сосудорасширяющих и гипотензивных средств
- в/в капельно (при одномоментном введении длительность действия около 3 минут)
- Применяют:
 - При гипертензивных кризах
 - При острой левожелудочковой недостаточности
 - Для управляемой гипотензии
- Нитроглицерин в/в капельно

НАТРИЯ НИТРОПРУССИД

NO; S-нитрозотиолы

Активация растворимой гуанилатциклазы

Повышение продукции внутриклеточного цГМФ

Снижение содержания цитозольных свободных ионов кальция

РЕЛАКСАЦИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ СОСУДОВ

Побочные эффекты:

- Возможна тахикардия, головная боль
- Диспептические растройства
- Мышечные фасцикуляции
- при его метаболизме высвобождаются Цианистое соединение цианид
- под влиянием роданазы в печени быстро превращается в тиоцианат – малотоксичное соединение.
- □ НО: При заболеваниях печени:
- метаболический ацидоз,
- рвота,
- нарушение дыхания,
- потеря сознания
- □ Не рекомендуется проводит в/в капельное введение препарата более 18-34 часов

Na₂[Fe(CN)₅NO] Натрия нитропруссид

Магния сульфат

- □ Гипотензивный эффект связан с:
 - Миотропным сосудорасширяющим действием
 - Угнетением передачи возбуждения в симпатических ганглиях
 - Угнетающим влиянием на сосудодвигательный центр
- □ Вводят в/м при гипертензивных кризах
- □ Возможно в/в введение препарата, но при этом повышается риск угнетения центра дыхания (наркотическое действие)
- □ В связи с противосудорожными свойствами применяют при эклампсии
- □ Во время родов применять не рекомендуют (ослабляет сокращения миометрия)

Бендазол (дибазол)

- Спазмолитик миотропного действия
- Умеренно снижает АД
- Вводят в/в при гипертензивных кризах (при приеме внутрь гипотензивное действие не значительно)
- Внутрь назначают для стимулирования функции спинного мозга и иммунных процессов

Диуретики

Гидрохлоротиазид Фуросемид

- □ В первые дни уменьшается объем плазмы крови, что ведет к снижению АД
- □ В дальнейшем объем плазмы восстанавливается,
- но АД остается сниженным за счет расширения кровеносных сосудов
- □ Назначают систематически в небольших дозах, обычно 1 раз в сутки
- □ сочетают со многими гипотензивными средствами для потенциирования их действия и уменьшения побочных эффектов
- Фуросемид применяют для быстрого снижения АД

- Артериальная гипертензия способствует развитию:
 - Аперосклероза
 - Спенокардии
 - Инфаркта миокарда
 - Сердечной недостаточности
 - Нарушения зрения
 - Расспройства функции почек
- Резкое повышение АД гипертензивный криз, может привести к геморрагическому инсульту

□ Начиная со 120/80 мм рт.ст. связь между уровнем АД и показателями заболеваемости и смертности носит прямой характер.

□ При ДАД выше 105 мм рт.ст. риск инсульта оказывается в 3, а ИМ- в 2,5 раза выше, чем при нормальном уровне АД

- □ Средства, применяемые при гипертензивных кризах:
- В связи с опасностью инсультов применяют средства, которые оказывают быстрый гипотензивный эффект
- При нетяжелых формах ограничиваются сублингвальным назначением клонидина, каптоприла, нифедипин
- При тяжелых формах вводят в/в:
 - Диазоксид
 - Клонидин
 - Лабеталол
 - Нитропруссид натрия
 - Эналаприлат
 - Фуросемид

Фармакогенетика

- Фармакогенетика призвана решить три основные задачи :
- поиск оптимального препарата для конкретного пациента,
- определение его дозы
- оптимизация побочных эффектов путем анализа индивидуального набора генов, участвующих как в реализации механизма действия лекарств, так и в их метаболизме.

- При изучении причин индивидуальной неэффективности в среднем эффективных препаратов используют два основных подхода:
- 1) Исследование полиморфизма генов в геноме —

влияние последних на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС

2) изменение транскрипции генов при использовании данного лекарства или данного метода лечения.