

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ лекарственные средства

120 = Систолическое давление

80 = Диастолическое давление

● Систола = сокращение

● Диастола = расслабление

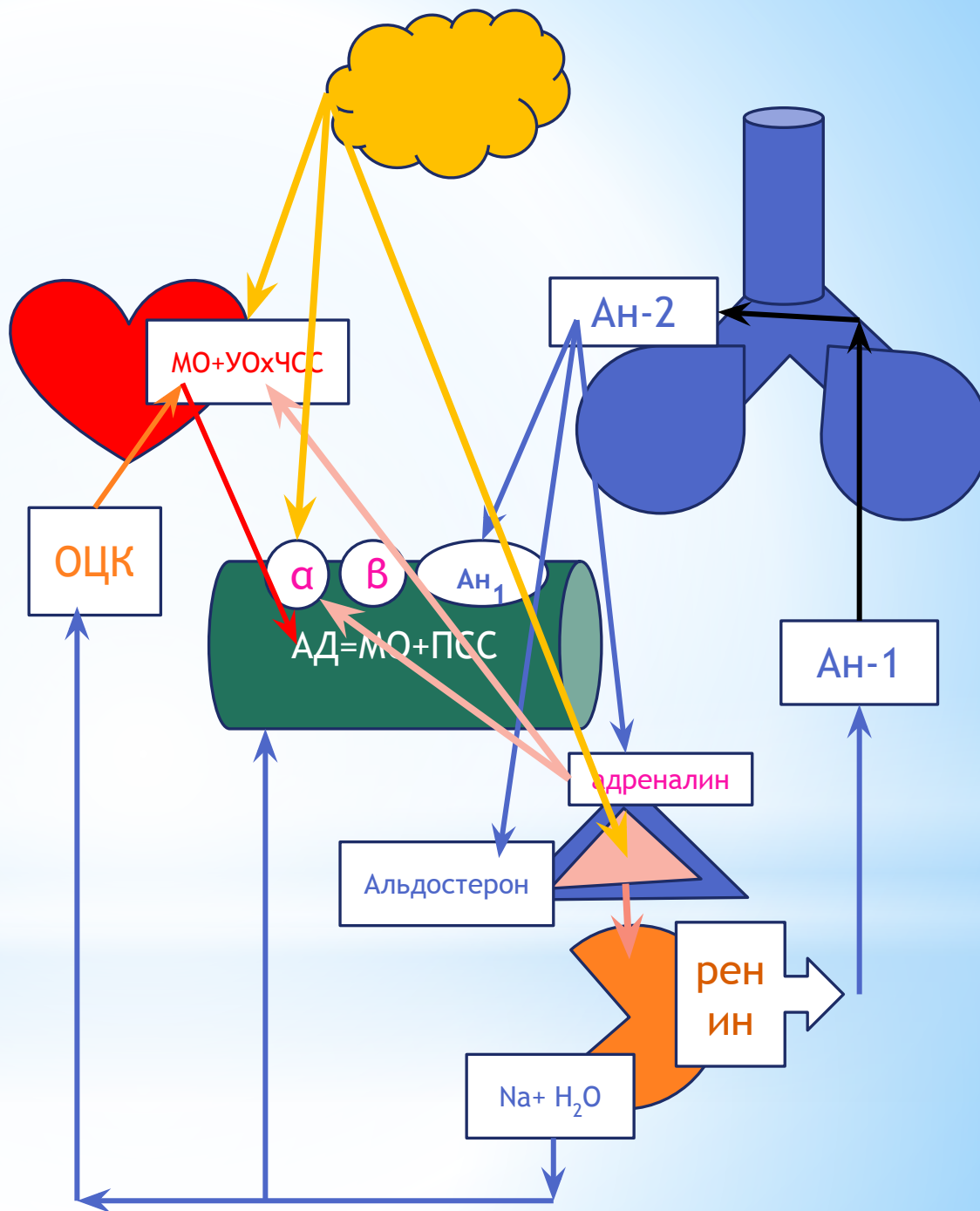
→ Возникают тоны сердца

Артериальная гипертензия (АГ) — повышение АД, обусловленное не естественными потребностями организма в тех или иных физиологических ситуациях, а разбалансировкой системы регуляции АД в целом.

Антигипертензивные препараты - это лекарственные средства, в терапевтических дозах снижающие системное артериальное давление (САД)

основные области приложения терапевтических воздействий при лечении АГ:

1. **симпато-адреналовая система (САС)** → нейротропные ЛС;
2. **РААС** → ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -рецепторов сосудов;
 - общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) + периферические вазодилататоры
 - **насосная функция сердца**, его ударная функция, реализуемая через такой показатель как минутный объем крови (МОК).
3. **почки** → диуретики → ↓ объем циркулирующей крови (ОЦК);
4. **реология крови** – антиагреганты, гиполипидемические и т.п.



Антигипертензивные средства (АГС) (основные группы)

1. Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на ССС (нейротропные средства).
 - центрального действия
 - периферического действия
2. Средства, влияющие на РААС
3. Вазодилататоры (сосудорасширяющие средства)
4. Влияющие на водно-солевой обмен (\downarrow ОЦК) - диуретики

АГС нейротропного действия

центрального действия - ↓ возбудимость вазомоторных центров и центров симпатической иннервации:

АГОНИСТЫ

- **имидазолиновых I_1R** : моксонидин (физиотенз, цинт), рилменидин – 80-е гг.
- **α_2 -АР**: метилдофа (альдомет, допегид), гуанфацин (эстулик), гуанабенз (витенсин) – 70-е гг.
- **I_1R и α_2 – АР**: клонидин (клофелин, гемитон) – 60-е гг.

центрального и периферического действия

БЛОКАТОРЫ 5-НТ-Р: урапидил (эбрантил), кетансерин (сульфрексал)

периферического действия:

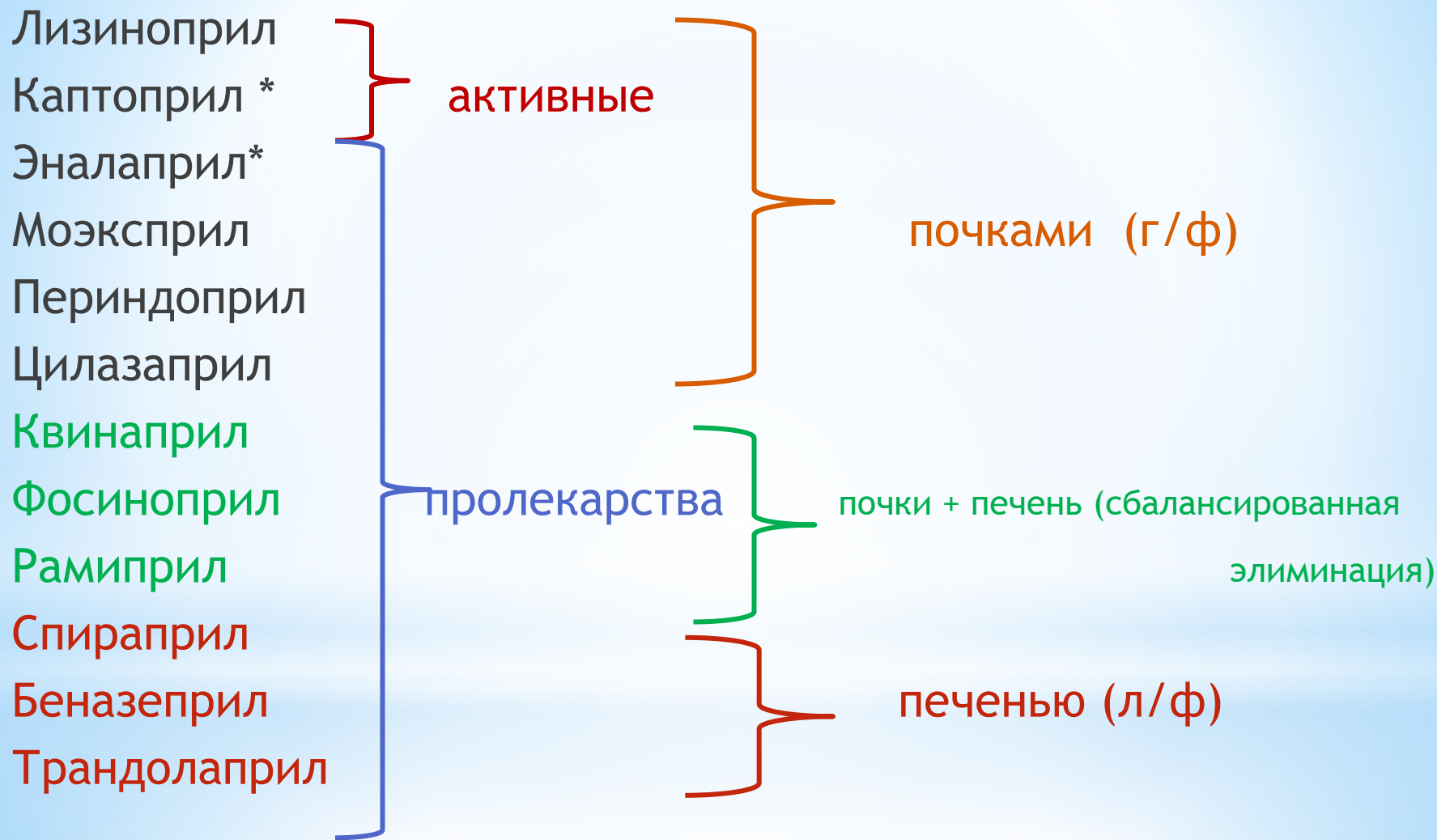
ганглиоблокаторы: ...;

симпатолитики: ...;

адреноблокаторы:

- α -адреноблокаторы: ... ;
- β -адреноблокаторы: ...;
- $\alpha\beta$ -адреноблокаторы:

АГС, влияющие на РААС: иАПФ



Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

неселективный AT₁+2 - саралазин (в/в)

селективные AT₁:

Конкурентное связывание, **+активные метаболиты:**

Лозартан (Козаар)

Кандезартан цилексетил (Атаканд) - пролекарственная форма AT₁-блокатора (→ Кандезартан пролон неконкурентный антагонист AT-II),

Олмесартан медоксомил (Беникар)

Азилзартан медоксомил (Эдарби)

Тазозартан

Золазартан

Телмизартан (Микардис)

липофильные, неконкур:

Эпрозартан (Теветен) является активной формой блокатора AT₁-рецепторов

Ирбезартан (Авапро)

Валзартан (Диован)

АГ вазодилататоры

Вазодилататор (ударение на предпоследний слог) в дословном переводе означает «*расширяющий сосуд*», «*сосудорасширитель*» (от лат. *vas, vasis* - сосуд, *dilatatio* - расширение)

:

1. Средства влияющие на ионные каналы:

- а) блокаторы кальциевых каналов **нифедипин, дилтиазем**
- б) активаторы калиевых каналов - **миноксидил, diazoxid**

2. Донаторы окиси азота - **натрия нитропруссид**

* **3. Прямые вазодилататоры:** всего 4 препарата **апрессин**
(**гидралазин** **Миноксидил** сейчас не применяется для лечения артериальной гипертензии, **diazoxid**,

* **нитропруссид натрия.**

), **дибазол, магния сульфат, папаверин**

АГС, влияющие на водно-солевой обмен - объем циркулирующей крови:

Петлевые диуретики: фуросемид (лазикс), этакриновая кислота

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики:

1-ое поколение:

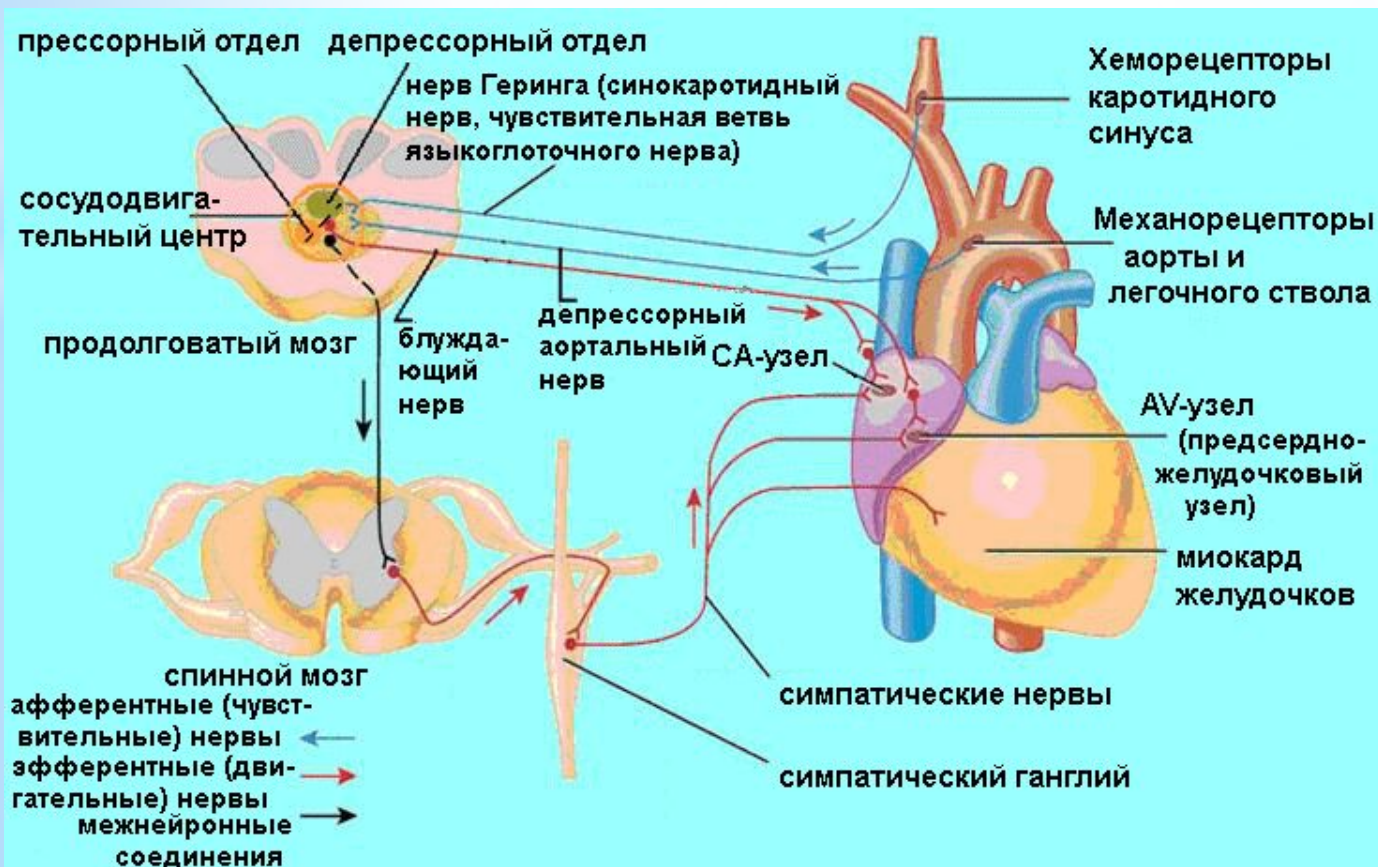
- * производные бензотиадиазона – гидрохлортиазид;
- * производные фтелимидина - хлорталидон;

2-ое поколение:

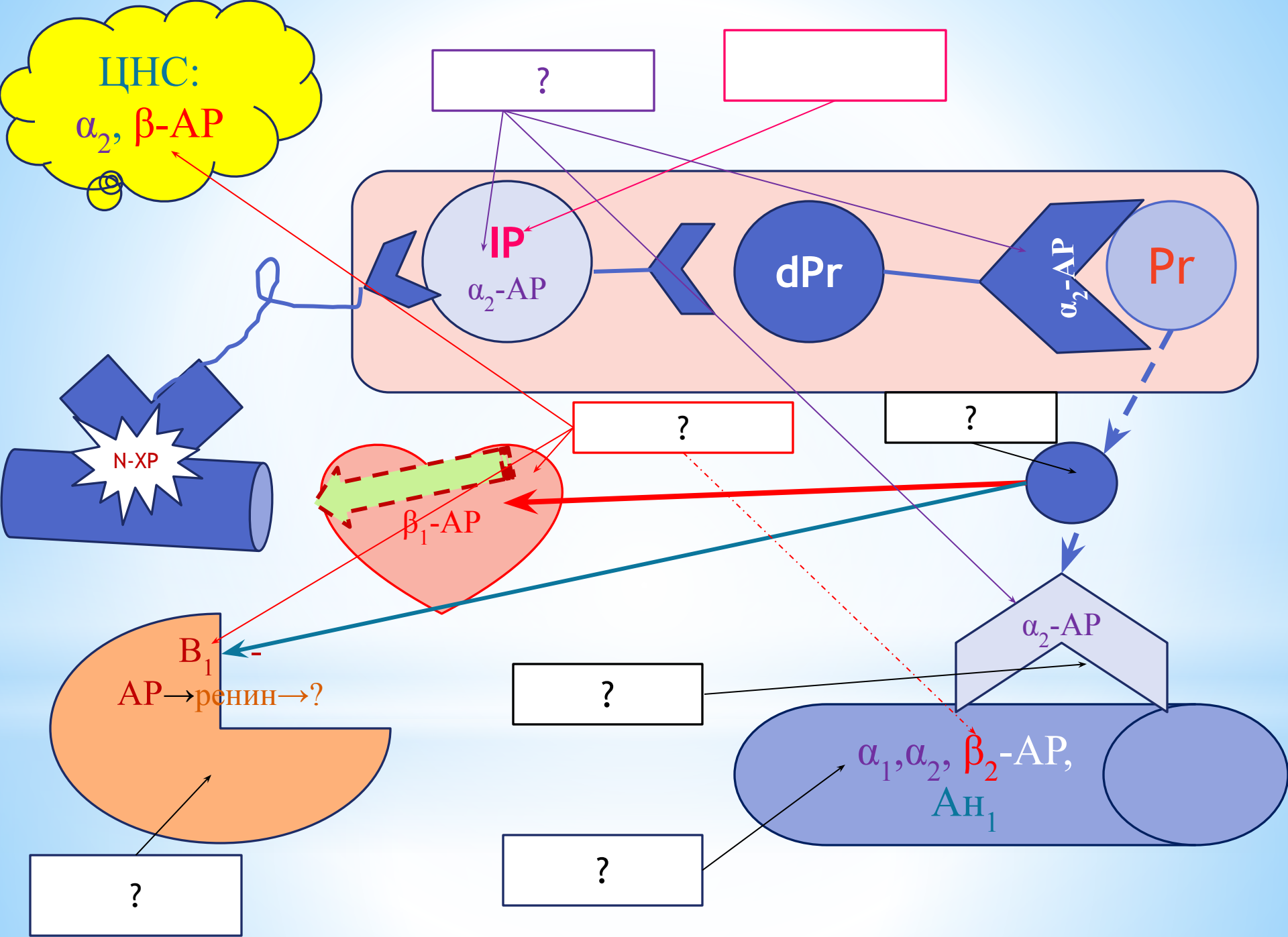
производные хлорбензамида - индапамид,

Антагонисты альдостерона: спиронолактон (верошпирон).

I. Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на сердечно-сосудистую систему



(нейротропные средства)



Антиадренергические средства центрального действия:

Агонисты α_2 AR

↓ симпатической активности ЦНС :

- ↓ ОПСС
 - ↓ ЧСС (↓ НА и ↑АХ)
 - ↓ выделения А и НА
 - поддержание почечного кровотока
- α -метилдопа - препарат выбора у беременных (нет отр.д-я на детей).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ :

- сухость во рту,
- седативное д-е, сонливость, слабость, депрессия
- заложенность носа
- снижение потенции
- задержка Na^+ и жидкости
- гипотония
- рикошетная гипертензия (клонидин)
- ↑ секреции ПрЛ → женщины- лактация, мужчины - гинекомастия + гепатотоксичность (метилдопа)

Противопоказания - психическая депрессия, гиперчувствительность.

Регулярный прием клофелина не должен

Агонисты I_1 R

I_1 R кроме ЦНС присутствуют в клетках:

- **почек** → ↓ ренина → ↓ Ан-2 и альдостерона → ↓ реабс-ии Na^+
- **надпочечников** → ↓ НА
- **окончаниях с.н.с.** → ↓ НА
- **каротидных клубочков** - ↑ чувствительность баро- и хеморецепторов
- **поджелудочной железы** → ↑ Гл-зависимую секрецию инсулина
- ↑ аэробного окисл-я Гл → ↓ лактата
- ↑ синтеза гликогена

НЕ ВЫЗЫВАЮТ:

- заторможенности (водители!)
- импотенции,
- изменения уровня Гл, ХС и ТГ, а у лиц с «метаболическим синдромом» и дислипидемией имеется тенденция к ↓ → это препараты первого выбора для б-х с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Блокаторы серотониновых рецепторов

урапидил (эбрантил)

Периферическое действие блок α_1 -АР кровеносных сосудов с их расширением и ↓ АД;

центральное действие — блок 5-HT_{1A} -Р СДЦ (в продолговатом мозге) →

↓ симпатическую иннервацию и ↑ парасимпатический тонус.

Урапидил расширяет мелкие кровеносные сосуды (артериолы) и ↓ АД без рефлекторного увеличения ЧСС.

ПРИМЕНЯЮТ при гипертонических кризах, в том числе в случаях, резистентных к действию других АГС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- * головокружение (4-5%),
- * головная боль (2.5%),
- * усталость (1%),
- * нарушения сна,
- * депрессия,
- * тошнота (2-3%),
- * сухость во рту.



кетансерин (сульфрексал)

Блок 5-HT_2 -Р (мышц сосудов, бронхов, тромбоцитов),

Блок (в меньшей степени) α_1 -АР.
→ Умеренно ↓ АД и ЧСС.

ПРИМЕНЯЮТ при

- * АГ
- * купирование гипертонических кризов,
- * нарушениях периферического кровообращения (перемежающаяся хромота, болезнь Рейно и др.)
- * тромбозах

Применение кетансерина вместе с мочегонными, вызывающими потерю калия с мочой, → ↑ интервала Q-T на ЭКГ и повышенным риском внезапной смерти.

Ганглиоблокаторы

- ↓ систолическое АД,
- ↓ диастолическое АД - венозная и артериальная вазодилатация

Из-за ПЭ - только при гипертоническом кризе!

Диизопропиламин (дипромоний)

Оказывает:

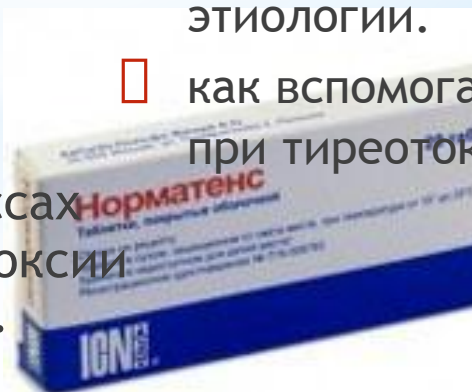
- вазодилатирующее действие на артерии → гипотензивное,
- гиполипидемическое,
- гепатопротекторное действие → ↑ антитоксическую и пигментную функцию печени,
- участвует в окислительных процессах → ↑ устойчивость организма к гипоксии и различного рода интоксикациям.

Симпатолитики

- ↓ систолическое АД,
 - ↓ диастолическое АД.
- Эффект развивается медленно, через 2 - 4 суток после начала приёма

Показания к применению

- АГ (I и II стадии).
- Аритмии.
- Вегетативные дистонии.
- Неврозы, повышенная возбудимость, психические заболевания сосудистой этиологии.
- как вспомогательное средство при тиреотоксикозах.



Блокаторы α_1 -АР

Механизмы действия и эффекты

↓ диастолическое АД - **венозная и артериальная вазодилатация**

ОСОБЕННОСТЬ:

- метаболические эффекты:
 - липиды - ↓ [Хс, ЛПНП, ТГ], ↑ [ЛПВП]
 - ↑ чувств-ти тканей к инсулину
- ↓ агрегации тромбоцитов
- улучшает клинические симптомы у б-х с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (*α_1 -АР в гл. мыш. клетках протоков простаты и шейки мочевого пузыря*)
- обратное развитие гипертрофии левого желудочка
- восстановление половой функции у мужчин

Побочные эффекты

- * Празозин - эффект первой дозы (обморок) (необходимость титрования) - плохая переносимость: - ЦНС + отеки, сухость во рту, артралгии.
- * Доксазозин - хорошая переносимость, тем не менее: головокружение, слабость, сонливость, гипотония.

В-адреноблокаторы

Первые 1-3 ДНЯ

1. ↓ сердечного выброса → ↓ систолическое АД,
2. Диастолическое АД в начале лечения может ↑ (связано с блокадой β_2 -АР)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- сердечная недостаточность (β_1 -АР)
- гипотензия
- обострение БОС (β_1 -АР)
- гипогликемия (β_1 -АР)
- нарушение периферического кровообращения (β_2 -АР)
- центральные эффекты (усталость, слабость, утомляемость)
- снижение потенции (до 30%) + мышечная слабость (молодые)

в конце первой - второй НЕДЕЛИ курсового лечения:

1. ↓ систолическое АД
2. ↓ диастолическое АД :
 - ↓ секреции ренина → ↓ снижается уровень ангиотензина → альдостерона,
 - действие на барорецепторы кар. синуса
 - ↓ высвобождения НА из синаптических окончаний (блок пресин. β_2 -АР)
 - секреции вазодилатир-х в-в (ПГ- E_2 , ПГ- I_2 , NO, предсердного Na-уретического фактора и др.)
 - влияние на СДЦ продолговатого мозга → предотвращают стресс-индуцированную гипертензию

При длительных курсах лечения способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка и сосудов

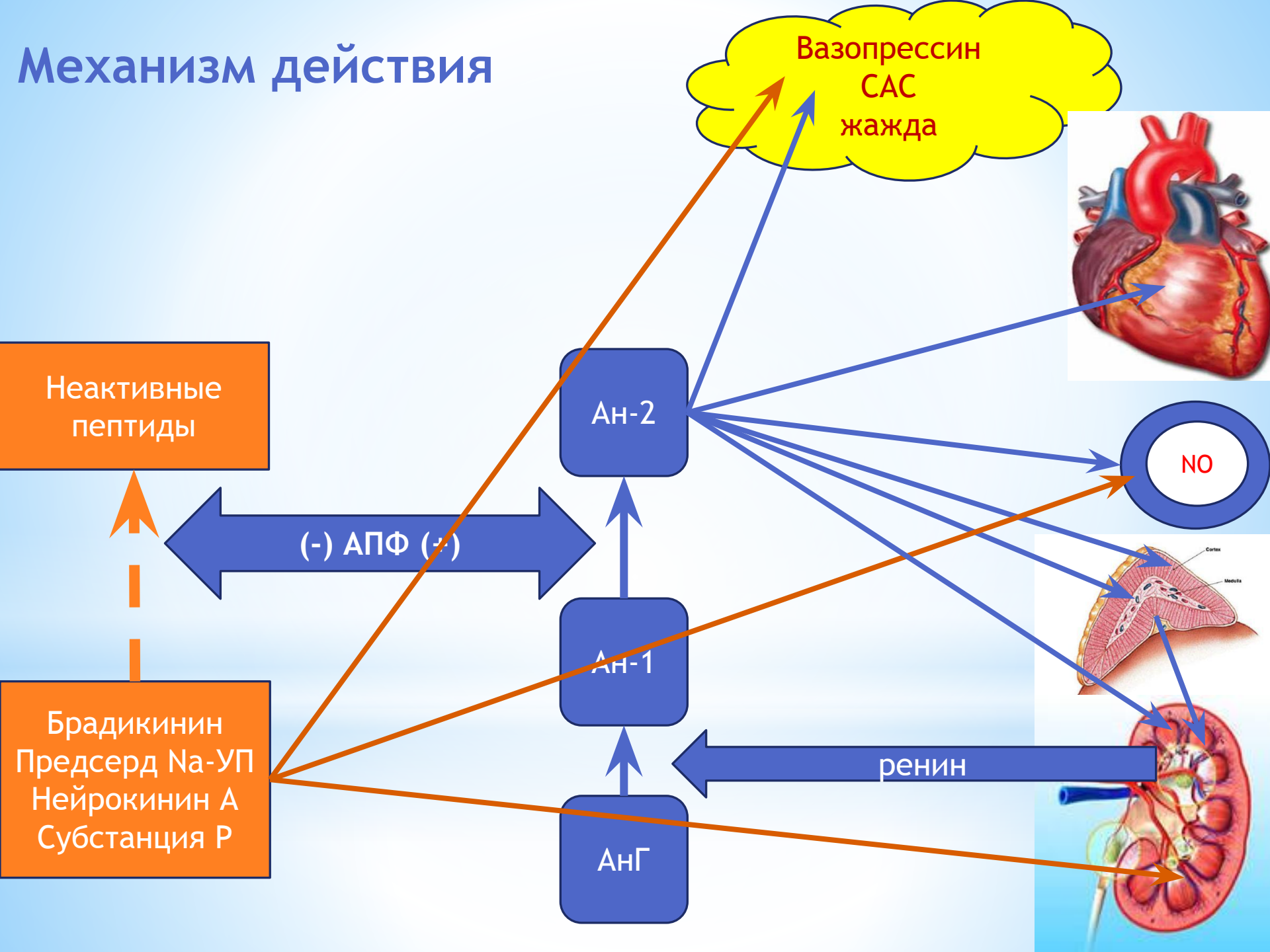
Толерантность к гипотензивному эффекту не развивается

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

Эффективны при АГ с низкой активностью ренина в плазме крови.

Механизм: взаимодействие с атомом Zn в молекуле АПФ (кининазы II) → инактивация АПФ и ↓ активности циркулирующей (плазменной) и тканевой (локальной) ангиотензиновых систем.

Механизм действия



Ингибитор секреции ренина

Алискирен (расилез)

Специфическая антирениновая активность.

Практическое отсутствие эффекта на другие аспартатные пептидазы.

Высокая водорастворимость.

Антигипертензивная активность эквивалентна эффективности БАБ, иАПФ и диуретиков.

Алискирен нейтрализует подавление отрицательной обратной связи, в результате чего снижается активность ренина (на 50-80% у больных с артериальной гипертензией), а также концентрация ангиотензина I и ангиотензина II. При приеме в дозе 150 мг и 300 мг 1 раз в сутки отмечается дозозависимое снижение систолического и диастолического АД в течение 24 ч. Устойчивый гипотензивный клинический эффект (снижение АД на 85-90% от максимального) достигается через 2 нед после начала терапии в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Гипотензивный эффект сохраняется в ходе длительного (до 1 года) применения. При приеме 300 мг/сут соотношение остаточного действия препарата к максимальному или целевому для диастолического АД составляет 98%. После прекращения лечения АД возвращается к исходному значению в течение нескольких недель, без развития синдрома <отмены> и повышения активности ренина.

**Необходимо
тщательно
контролировать**



- артериальное давление,
- функцию почек
- Электролитный баланс гиперкалиемия (0.9% в сравнении с 0.6% при приеме плацебо).
- снижение Hb 0.05 ммоль/л
- гематокрита на и 0.16%

Нежелательные эффекты

- сухой кашель (0.9% в сравнении с 0.6% при приеме плацебо),
- ангионевротический отек.
- чрезмерное снижение АД наблюдается в 0.1%.

Основные фармакологические эффекты иАПФ

I. Сердечно-сосудистые

- * артериальная вазодилатация → ↓ посленагрузки на левый желудочек
- * венозная вазодилатация → ↓ давления наполнения левого желудочка – преднагрузки → предотвращение дилатации левого желудочка
- * обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и миокардиофиброза (кардиопротекция)
- * ↓ гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий → ↑ просвета сосудов (вазопротекция)
- * ↑ сосудорасширяющих эффектов нитровазодилататоров и предотвращение развития толерантности к нитратам
- * ↑ регионарного кровообращения в сердце, почках, головном мозге, скелетной мускулатуре и других органах
- * Нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов

II. Почечные → ренопротекция

- * ↑ Na-уреза и диуреза, задержка K⁺ в организме (калийсберегающее действие)
- * ↑ кровотока в мозговом слое почек
- * Вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков → ↓ повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах
- * сокращение мезангиальных клеток → ↓ размеров пор в клубочковом фильтре
- * ↓ пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток
- * ↓ синтеза компонентов мезангиального матрикса

III. Другие

- * Улучшение метаболизма глюкозы (↑ чувствительности периферических тканей к действию инсулина)
- * Антиатерогенные эффекты
- * ↓ миграции моноцитов / макрофагов → противовоспалительное действие
- * Предупреждает индуцируемую Ан II ↑ активности остеокластов и резорбцию

Показания

АГ, ХНК;

Трандолаприл: АГ, ХНК,
ИБС;

эналаприл и рамиприл:
АГ, ХНК, ИБС, ОИМ,
ХПН, СД;

Цилазаприл: АГ;

Периндоприл: ХНК, АГ(?);

моэксиприл: АГ в
менопаузе

Побочные эффекты

А. Специфические

- гиперкалиемия
- сухой кашель (48%) (нейрокинин а, в результате блокады нейтральной эндопептидазы)
- ангионевротический отек (0,1-0,5%)
- импотенция,
- ↑ креатинина

Б. Неспецифические

- нарушение вкусовых ощущений,
- кожные высыпания,
- диспепсия.

* Гинекомастия, Отеки Моэксиприл

Симптомы передозировки

Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА

Во время применения иАПФ следует регулярно контролировать **в сыворотке крови концентрацию:**

Креатинина: в начале терапии необходимо измерять каждые 3-5 дней, в дальнейшем - с интервалом 3-6 мес.

Допустимо \uparrow концентрации не более чем 30 мкмоль/л. \rightarrow отменить ингибитор АПФ/ \downarrow дозу + индометацин, диуретики, др. антигипертензивные препараты.

Электролитов: гиперкалиемия (более 5,5 мэкв/л) встречается 0-6% - у больных с нормальной функцией почек, от 5 до 50% а у больных с почечной недостаточностью

картину периферической крови.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Механизм действия

прямой блок AT_1R - снижает

- вазоконстрикцию
- секрецию ренина
- секрецию эндотелина1
- секрецию НА
- пролиферативные эффекты Ан-II на кардиомиоциты и гл.м.клетки сосудов
- выброс НА в ЦНС (пресинапт. AT_1)

Косвенный блок AT_1R

на фоне блокады AT_1R

стимулируют р-ры AT_2 , AT_3 , AT_4 и АТХ.
Активация AT_2 и АТХ \rightarrow \uparrow вазодилатация
+ натрийурез.

Побочные эффекты

- головная боль,
- головокружение,
- слабость

Противопоказания:

- индив. чувствительность,
- беременность, грудное вскармливание
- тяжелая печеночная недостаточность (основной путь элиминации)

II. Сосудорасширяющие препараты прямого миотропного действия

)

Антагонисты кальция

блокаторы кальциевых каналов (БКК)

дигидропиридиновые препараты (действуют лишь на гладкие мышцы кровеносных сосудов):

- *нифедипин* (родоначальник группы),
- *амлодипин, фелодипин, лерканидипин* (это современные препараты нового поколения с кратностью приема 1 раз в сутки),
- *нитрендипин, лацидипин, никардипин, исрадипин* (все они отсутствуют в аптеках РФ).

Верапамил и дилтизем никогда не должны назначаться одному пациенту параллельно с бета-блокаторами из-за риска серьезного нарушения предсердно-желудочковой проводимости (AV-блокада) и остановки сердца.

В отличие от бета-адреноблокаторов, все антагонисты кальция:

- * не суживают бронхи и потому безопасны в применении у пациентов с бронхиальной астмой,
- * не ухудшают липидный профиль крови (т.е. не увеличивают содержание холестерина и триглицеридов в крови), в некоторой степени снижают вязкость крови.



Распространенные дженерики **нифедипина**: *кордафен*, *кордафлекс* (в том числе *кордафлекс ретард*), *кордипин* (в т. ч. *кордипин XL*), *коринфар*, *нифekarд XL*, *фенигидин*. Терминами *ретард* и *XL* обозначают препараты с *замедленным действием*, которые принимаются значительно реже обычных лекарственных форм, обычно 1-2 раза в сутки.

Нифедипин является родоначальником **дигидропиридиновой подгруппы** блокаторов кальциевых каналов — антагонистов кальция, которые расширяют периферические сосуды (в том числе коронарные), но при этом не действуют на само сердце. В отличие от *верапамила*, нифедипин:

не оказывает существенного влияния на сократимость миокарда,

не уменьшает ЧСС и не влияет на AV-проводимость,

может сочетаться с **бета-адреноблокаторами**.

он обычно применяется лишь для **купирования (лечения) гипертонических кризов**. Для этой цели **таблетку в 5-10 мг нужно разжевать во рту**, где препарат и всасывается сублингвально («под языком»). Начало эффекта наступает **через 10-15 минут**, достигает максимума через 20-30 минут и длится до 2-4 часов.

АМЛОДИПИН

Это препарат **второго поколения** из группы нифедипина. Выпускается в **таблетках по 2,5, 5 и 10 мг**.

Отличается **24-часовым действием**, что позволяет принимать амлодипин всего **1 раз в сутки**. Хорошо снижает АД и обладает антиангинальным эффектом. В отличие от *нифедипина* не увеличивает частоту сердечных сокращений. У амлодипина также выявлены **антиатерогенные свойства**, т.е. он может замедлять развитие **атеросклероза**.

Лерканидипин является **самым селективным (избирательным) препаратом из группы нифедипина**, действуя только на сосуды и не влияя на миокард. Из-за высокой селективности лерканидипин вызывает **побочные эффекты реже** других препаратов своей группы. По сравнению с *нифедипином* и *амлодипином* отеки голеней и другие побочные эффекты (головная боль, сердцебиение, сыпь на коже) регистрировались достоверно реже — отличия в частоте составляли **от 2 до 11 раз** в зависимости от клинического исследования.

* Для лерканидипина (как и для *амлодипина*) характерно **медленное нарастание антигипертензивного действия**. Максимальный антигипертензивный эффект препарата обнаруживается через 2–4 недели лечения (уменьшение АД на 10-20 мм рт. ст.), поэтому начальную дозу лерканидипина (**10 мг 1 раз в сутки**) следует удваивать не ранее 2 недель от начала лечения.

Лацидипин (лаципил)

* **Высокая вазоселективность** (в 70-80 раз более избирателен в гл.м. артерий, чем к гл. м. толстой кишки и мочевого пузыря). Эффективнее амлодипина.

* **Высокая липофильность** – равномерное снижение АД до 36 часов!

Дигидропиридиновые рецепторы, связанные с L-Ca-каналами гл. мышечных клеток

Механизм действия

- * Инактивация потенциалзависимых Ca-каналов.

Наибольшей вазоселективностью из дигидропиридинов обладают – нисолдипин и фелодипин, далее идут амлодипин, исрадипин, нитрендипин.

Эффекты

- * – обратное развитие гипертрофии левого желудочка
- * - ренопротекторное дей (улучшает почечный кровоток и клуб. фильтрацию)
- * - ангиопротекторное дей (ослабляет развитие атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у б-х ГБ)
- * - увеличивает мозговой кровоток и, в отличие от других АК, восстанавливает нарушенные механизмы ауторегуляции мозгового кровотока у б-х ГБ (смещение нижнего предела ауторегуляции влево – легче переносится падение САД)
- * - перестройка барорефлекторных механизмов
- * - уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Побочные эффекты

- * АК - гораздо лучше переносятся больными, чем тиазидные д. И неселективные b-блок.
- * эфф.связанные с вазодилатацией:
 - * - головная боль, головокружение, периф.отеки, приливы крови к лицу.
- * отрицательные эфф. На сердце.
- * расстр. ЖКТ
- * метаболические эфф. (ухудшение углеводного обмена - нифедипин)
- * Наилучшая переносимость - амлодипин, дилтиазем, лацидипин.
- * АК - единственный класс АГ препаратов эффективность которых не ослабевает при совместном применении с НПВС при лечении ГБ у б-х с ревматоидным артритом!

- * **Механизм действия активаторов калиевых каналов**
- * Наиболее активным препаратом этой группы является миноксидил. Используется также diazoxide (эудемин). Оба они расширяют артериолы. Гипотензивный эффект этих веществ развивается из-за снижения тонуса сосудов благодаря открытию K-каналов, вследствие чего усиливается выход K из клетки. Выход K из клетки вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток, потенциалзависимые Ca⁺-каналы не открываются, что в свою очередь снижает поступление внутрь клеток ионов Ca, необходимых для поддержания сосудистого тонуса. К неблагоприятным эффектам этих препаратов относится задержка в организме ионов натрия и воды.

*К прямым вазодилаторам

Вазодилатор (ударение на предпоследний слог) в дословном переводе означает «*расширяющий сосуд*», «*сосудорасширитель*» (от лат. *vas, vasis* - сосуд, *dilatatio* - расширение)

всего 4 препарата:

гидралазин,

Миноксидил сейчас не применяется для лечения артериальной гипертензии,

диазоксид,

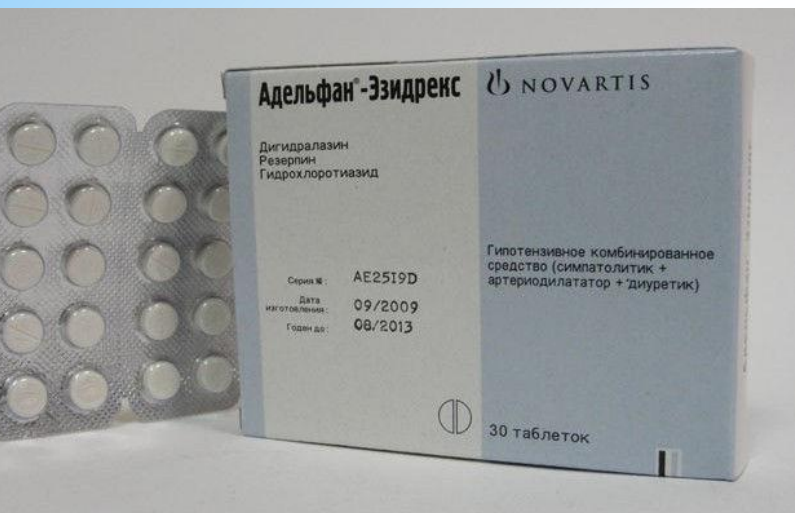
нитропруссид натрия.

* Нитропруссид натрия

- * Прямой дилататор артериол и вен (в отличие от трех предыдущих, действующих лишь на артериолы). Нитропруссид натрия применяется **только внутривенно**, оказывает мгновенное (через 30-60 секунд) действие, хотя оно непродолжительно и завершается через 3-5 минут после прекращения инфузии. Препарат увеличивает ЧСС в малой степени.
- * Нитропруссид натрия хорошо снижает нагрузку на сердце и потому **особо эффективен при острой левожелудочковой недостаточности**, обусловленной повышенным артериальным давлением. Препарат расширяет сосуды сердца и улучшает кровоснабжение миокарда при инфаркте и нестабильной стенокардии. Гипотензивный эффект нитропруссида натрия обусловлен нитрозогруппой, поэтому действие препарата похоже на эффекты *нитроглицерина*. Нитропруссид натрия тормозит агрегацию тромбоцитов, т.е. замедляет свертывание крови и образование тромбов.
- * **Недостатки** нитропруссида натрия:
 - * высокая стоимость,
 - * необходимость точного дозирования (нужны специальные **дозаторы**) с тщательным контролем АД,
 - * после прекращения инфузии возможен тяжелый **синдром отмены** с подъемом АД,
 - * побочные эффекты.
- * **Показания** к применению нитропруссида натрия:
 - * гипертонические кризы,
 - * управляемая гипотензия во время хирургических операций,
 - * острый инфаркт миокарда без гипотонии,
 - * артериальные спазмы, устойчивые к применению нитроглицерина.
- * **Побочные эффекты** нитропруссида натрия:
 - * боли в желудке, тошнота, рвота,
 - * резкая гипотония,
 - * нефротоксичность (токсическое действие на почки),
 - * тахикардия, одышка,
 - * головная боль, головокружение, потеря сознания,
 - * нервозность,
 - * дефицит витамина B₁₂ (**цианокобаламин**).
- * При большой скорости введения нитропруссида натрия могут развиваться проявления цианидного или тиоцианидного отравления с **клинической картиной комы**:
 - * розовый цвет кожи,

- * **Механизм действия донаторов окиси азота**
- * **натрия Нитропруссид (ниприд) ($\text{Na}_2 [\text{Fe} (\text{CN})_5 \text{NO}]$)** - артериальный и венозный вазодилататор. Является комплексным соединением железа с цианидными группами и нитрозогруппой. Быстро метаболизируется в эритроцитах с высвобождением цианида. Цианид в свою очередь превращается под влиянием митохондриального фермента роданазы в присутствии донатора серы в тиоцианат. Введение тиосульфата натрия как донатора серы ускоряет метаболизм цианида. Нитропруссид натрия назначают внутривенно. При одномоментной внутривенной инъекции действует 1-2 мин. Вводят путем капельной инфузии при гипертонических кризах, при сердечной недостаточности, для управляемой гипотензии. Серьезным побочным эффектом, который может закончиться летальным исходом, является накопление цианида.
- * **Механизм сосудорасширяющего действия натрия нитропруссид** связан с образованием оксида азота - NO. В свою очередь мишенью действия оксида азота является атом железа (Fe) в гемовой группе фермента гуанилатциклазы. Связывание NO с Fe приводит к усилению образования из ГТФ цГМФ. цГМФ расслабляет сосуды за счет активации цГМФ-зависимой протеинкиназы и ингибирования КЛЦМ.

- * Три первых препарата (*гидралазин, миноксидил, diaзоксид*) расширяют **только мелкие артерии** (артериолы), в то время как нитропруссид натрия расширяет также и **венозные сосуды**.
- * Все 4 препарата обладают большим количеством **побочных эффектов** (некоторые ПЭ из них весьма любопытны!) и с целью лечения артериальной гипертензии используются редко.
- * Все прямые вазодилататоры вызывают **задержку жидкости** в организме (отеки) и **сердцебиение** (тахикардию).
- * *Гидралазин* (точнее, аналог *дигидралазин*) входит в состав комбинированных лекарственных средств: *адельфан* и *адельфан-эзидрекс*. Применять их длительно нежелательно.
- * Применение *миноксидила* внутрь выявило необычный побочный эффект – усиленный рост волос, поэтому миноксидил сейчас применяется наружно для лечения **мужского типа облысения** (андрогенная алопеция).
- * *Диазоксид* тоже имеет редкий побочный эффект: он **тормозит секрецию инсулина** поджелудочной железой и потому применяется в эндокринологии для повышения уровня сахара в крови.
- * *Нитропруссид натрия* вводится только внутривенно, действует быстро, но очень недолго. Поскольку нитропруссид натрия расщепляется до цианидов, то его передозировка внешне очень напоминает кому при отравлении **угарным газом (СО)**.



- * **Гидралазин**
- * Гидралазин является прямым периферическим вазодилататором, действующим на артериолы. Расширение сосудов связывают с торможением фосфорилирования миозина – белка, участвующего в мышечном сокращении. Гидралазин вызывает рефлекторную тахикардию (увеличение ЧСС). При длительном использовании развивается толерантность (привыкание) к действию гидралазина.
- * Дигидралазин отличается от гидралазина **большой предсказуемостью эффекта**, поскольку скорость распада дигидралазина в организме не зависит от генетических особенностей пациента (бывают так называемые *быстрые* и *медленные ацетиляторы*).
- * **Побочные эффекты гидралазина:**
- * из-за рефлекторной симпатической стимуляции сердца и почек возникают **тахикардия** и **отеки** (задержка жидкости в организме),
- * возможны **ишемические изменения на ЭКГ** вплоть до развития инфаркта миокарда (это напоминает побочные эффекты **нифедипина**),
- * через 0.5-2 года лечения появляются **аутоиммунные реакции**. В 80% случаев это артриты (воспаление суставов) и артралгии (боли в суставах), но также бывают гломерулонефрит (воспаление почечных клубочков), волчаночный синдром (напоминает системную красную волчанку) и др.
- * возможны **тромбоцитопения** (уменьшение количества тромбоцитов в крови) и даже **панцитопения** (уменьшение количества всех клеток в крови),
- * периферический неврит, **нейропатия** (поражение нервов). В этом случае должен назначаться **пиридоксин** (витамин B₆),
- * желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея),
- * кожная сыпь,
- * импотенция,
- * слезотечение или конъюнктивит,
- * заложенность носа и др.

- * Синоним: Диазоксид. **ГИПЕРСТАТ** (Hyperstat) = Диазоксид (МНН). Периферический вазодилататор
- * **ГИПЕРСТАТ Hyperstat показания к применению.** Необходимость быстрого снижения кровяного давления при тяжелой гипертензии, не являющейся результатом механических повреждений. Артериовенозный шунт, коарктация аорты. Ургентная терапия гипертензивных кризисов, связанных с острой застойной сердечной недостаточностью, острой гипертензивной энцефалопатией, острым гломерулонефритом и эклампсией.
- * **Диазоксид**
- * Диазоксид по химической структуре является производным тиазидных диуретиков (к ним относится *гидрохлортиазид*), хотя сам мочегонным эффектом не обладает. Как и другие прямые вазодилататоры, вызывает задержку натрия и воды (возможны отеки). Действует только на артериолы. При внутривенном введении диазоксид быстро снижает систолическое и диастолическое АД с увеличением ЧСС и потому может применяться для лечения гипертонических кризов при неэффективности других препаратов.
- * Диазоксид тормозит выделение инсулина из поджелудочной железы, что приводит к росту уровня сахара в крови, поэтому препарат сейчас применяется в основном для лечения врожденного гиперинсулинизма (1 на 50 тыс. человек).
- * Также диазоксид оказывает сильный релаксирующий (расслабляющий) эффект на матку. Если ввести препарат во время родов, то роды остановятся.
- * Побочные эффекты диазоксид:
 - * отеки и сердечная недостаточность (чаще у детей),
 - * гипотония, тахикардия, ишемия миокарда,
 - * кожная сыпь,
 - * [кетацидоз](#),
 - * изменение вкусовых ощущений, тошнота и рвота,
 - * гипертрихоз, гирсутизм,
 - * головная боль, головокружение, шум в ушах,
 - * изменения содержания клеток крови и др.
- *

- * Периферический артериолярный вазодилататор миотропного действия. Расширяет преимущественно резистивные сосуды, активирует калиевые каналы, вызывает выход K^+ и гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток сосудов, нарушает функцию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и снижает поступление внутрь клеток Ca^{2+} . При в/в введении вызывает быстрое снижение систолического и диастолического АД, не сопровождающееся явлениями ортостатической гипотензии. Приводит к задержке Na^+ и воды. Оказывает сильное релаксирующее действие на ЖКТ и матку. Снижает клубочковую фильтрацию и тормозит выведение мочевой кислоты в канальцах почек.

* ТРАКЛИР (**бозентан**) Неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ЕТА и ЕТВ. Эндотелин 1 (ЕТ1) – мощный вазоконстриктор, при связывании с рецепторами ЕТА и ЕТВ, расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов, индуцирует фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, проявляет провоспалительную активность. Концентрация ЕТ1 в тканях и плазме крови повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии соединительной ткани, в т.ч. при легочной артериальной гипертензии, склеродермии, острой и хронической СН, ишемии миокарда, системной артериальной гипертензии и атеросклерозе. Бозентан конкурентно блокирует рецепторы ЕТ1 и не связывается с др. рецепторами, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения ЧСС. Легочная артериальная гипертензия, в т.ч. первичная и вторичная на фоне склеродермии.

- * (Неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ЕТ_А и ЕТ_В. Вазодилататор.)
- * Траклир (Бозентан) – неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ЕТА и ЕТВ. Вазодилататор. Нейрогормон эндотелин-1 (ЕТ-1) является одним из самых мощных в настоящее время вазоконстрикторов. Обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда и также проявляет провоспалительную активность
- * Повышение активности "печеночных" аминотрансфераз (АСТ и/или АЛТ), связанных с приемом бозентана имеет дозозависимый характер и наблюдается в течение первых 16 нед терапии. Контроль активности "печеночных" ферментов необходимо провести до начала терапии и ежемесячно в процессе лечения, а также через 2 нед после каждого увеличения дозы

ДИУРЕТИКИ

при лечении тиазидными диуретиками систолическое АД снижается в среднем на 10-20 мм рт.ст., а диастолическое АД - на 5-15 мм рт.ст.

Воздействие индапамида на АД без существенного влияния на диурез проявляется в СД 2,5 мг, при увеличении которой диуретический эффект становится доминирующим.

Гемодинамический эффект индапамидоподобных диуретиков (умеренный салуретический диуретик) обусловлен их фармакологическим действием.

* ↓ реабсорбции Na^+ , Cl^- , H^+ и в меньшей степени K^+ и Mg^{2+} в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона.

вазодилатирующего действия → ↓ ОПСС → ↓ системного ПД:

* ↓ избыточное содержание Na^+ в сосудистой стенке (вследствие его высокой липофильности),

* ↓ приток ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов → их дилатацию и ↓ их чувствительность к прессорным агентам (катехоламинам, тромбоксану).

* ↑ синтез простагландина E_2 и простациклина I_2 , ингибирование образования сосудистого вазоконстриктора - тромбоксана

изменения вязкостных свойств крови за счет ингибирования агрегационной активности тромбоцитов.

* По своей гипотензивной активности индапамид превосходит

* в 30 раз действие спиронолактонов,

* в 100 раз - фуросемида

* и в 300 раз - хлорталидона при применении в сопоставимых дозах