



Антигипертензивные средства Гипертензивные средства

Кафедра общей и клинической фармакологии

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

- это вещества, применяемые при артериальной гипертензии.

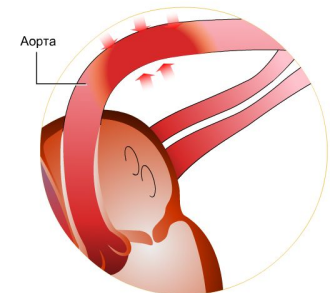
ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

1. Диуретики
2. Блокаторы кальциевых каналов
3. Ингибиторы АПФ
4. β -адреноблокаторы
5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

120 = Систолическое давление
80 = Диастолическое давление

- Систола = сокращение
- Диастола = расслабление

→ Возникают тоны сердца

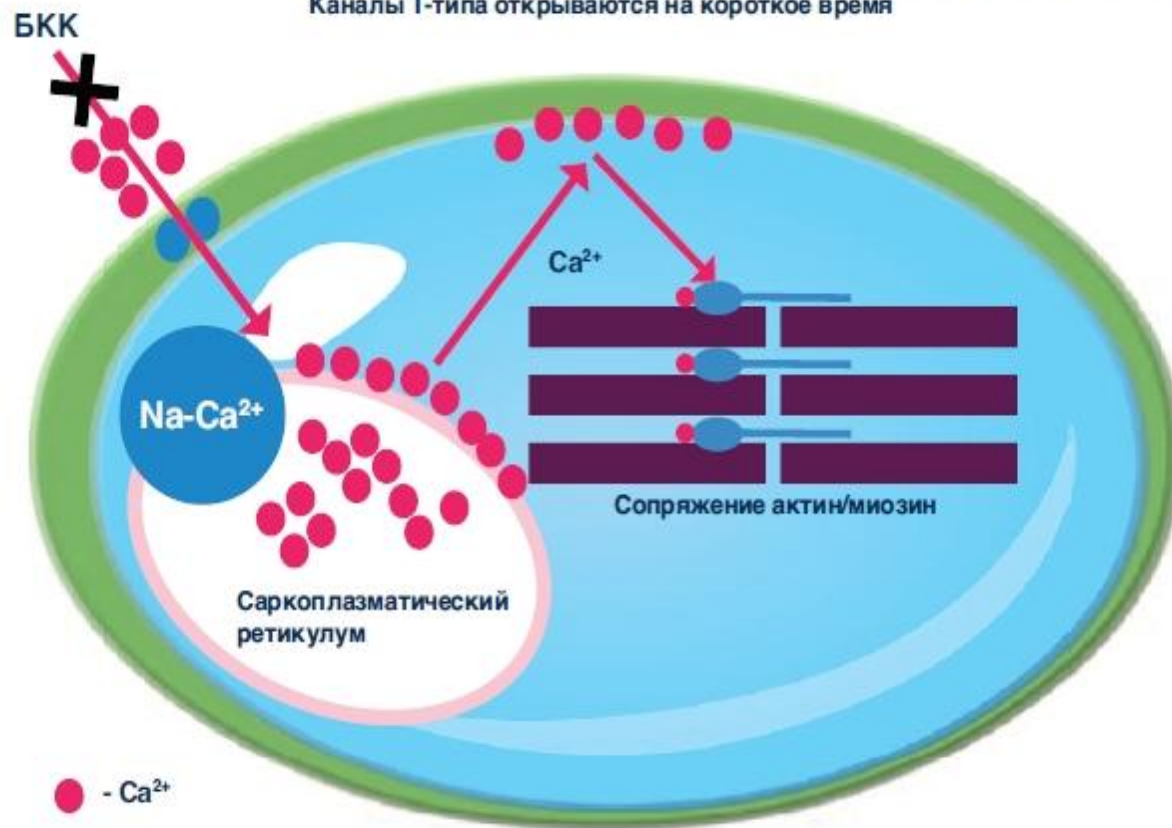


БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- о **БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ** – препараты, нарушающие трансмембранный перенос Ca^{++} в вольтаж-зависимых кальциевых каналах
- о Существуют два основных типа Ca^{++} каналов
 1. **L-тип (медленные)** - с медленной инактивацией и высокой проводимостью
 2. **T-тип (быстрые)** - с быстрой инактивацией и низкой проводимостью
- о Блокаторы Ca^{2+} каналов действуют на L-тип каналов в проводящих тканях (СА и АВ узлах), кардиомиоцитах, гладких мышцах сосудов и др. органов

Механизм действия

Каналы L-типа (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время
Каналы T-типа открываются на короткое время



- Торможение проникновения ионов кальция из межклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы (L).
- Снижает концентрации ионов Ca²⁺ в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии и периферические артерии и артериолы.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БКК

- **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ИНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ** - снижение сократимости миокарда;
- **ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ** - уменьшение тонуса гладкой мускулатуры артерий;
- **ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ** - изменение формирования потенциала действия;
- **АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ** - блокирование поступления Ca^{2+} в тромбоциты способствует уменьшению их агрегации.
- Кроме того, БКК активно влияют на коронарное и мозговое кровообращение, а также снижают давление в легочной артерии.

КЛАССИФИКАЦИЯ БКК

- **ПЕРВОЕ ПОКОЛЕНИЕ:** *фенилалкиламины* - верапамил; *дигидропиридины* - нифедипин; *бензотиазепины* - дилтиазем
- **ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ:** *группа верапамила:* галлопамил, анипамил, фалипамил; *группа нифедипина:* исрадипин, амлодипин, фелодипин, нимодипин и др.; *группа дилтиазема:* клентиазем
 - *обладают более продолжительным действием, большей тканевой специфичностью и меньшим количеством побочных эффектов*
- **ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ:** нафтопидил, эмопамил, лерканидипин
 - *дополнительно обладают, например, адренолитическим и симпатолитическим действием*

ОТЛИЧИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БКК

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВ**
обладают более выраженным вазодилатирующим эффектом, но меньше влияют на сократимость миокарда и проводящую систему сердца.
- **ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ**
снижают автоматизм СА–узла и проводимость по АВ–соединению, уменьшая как сократимость миокарда, так и потребление им кислорода.
- **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ**
занимают между первыми двумя группами промежуточное положение.

ОТЛИЧИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ БКК

- **НИФЕДИПИН** вызывает быстро наступающий и непродолжительный вазодилатирующий эффект. Это приводит к активации САС, увеличению содержания катехоламинов в крови, заметной тахикардии и росту сократимости миокарда. В результате антигипертензивный и антиангинальный эффекты снижаются.
- **ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВОГО РЯДА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ** отличаются более медленным развитием вазодилатирующего эффекта и большей продолжительностью антигипертензивного действия. Это характеризуется меньшей степенью симпатической активации, что делает эти препараты предпочтительными при длительном лечении больных АГ и ИБС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

НИФЕДИПИН, АМЛОДИПИН

- Гипотензия
- Риск ишемии сердца и головного мозга
- Тахикардия
- Головная боль
- Покраснение и периферические отеки

ВЕРАПАМИЛ, ДИЛТИАЗЕМ

- Брадикардия, запоры



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БКК

- **ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОПИРИДИНОВ** :
стеноз устья аорты; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда; тяжелая хроническая сердечная недостаточность (NYHA III–IV).
- **ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ И ФЕНИЛАЛКИЛАМИНА**: АВ–блокада II–III степени; брадикардия; хроническая сердечная недостаточность (NYHA III–IV); острый мозговой инсульт; беременность (кроме амлодипина и верапамила).

БЕТА-АДРЕБЛОКАТОРЫ

БЕТА-АДРЕБЛОКАТОРЫ – лекарственные вещества, которые блокируют взаимодействие рецепторов с катехоламинами, предотвращая многие нежелательные эффекты последних, в частности, чрезмерную активацию САС и РААС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **В1, В2 АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:** пропранолол, надолол, соталол и др.
- **В АДРЕНОБЛОКАТОРЫ С ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ:** окспренолол, пиндолол и др.
- **В1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ:** атенолол, бисопролол, метопролол и др.
- **В1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМИ ДЕЙСТВИЕМ:** небиволол, карведилол, лабеталол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БАБ

- **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ХРОНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ:** уменьшение ЧСС
- **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ИНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ:** уменьшение сократимости
- **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ДРОМОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ:** замедление проводимости по АВ–соединению
- **Снижение активности САС и РААС;**
- **Антиангинальный и антиишемический эффекты;**
- **Антигипертензивный и гипотензивный эффекты.**

ОТЛИЧИЯ В МЕХАНИЗМЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ БАБ

- **КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ БАБ** не нарушают функционирование β_2 -адренорецепторов, естественная стимуляция которых катехоламинами вызывает расширение артериол и снижение ОПСС
- **БАБ С ВСА**, блокируя β_1 -адренорецепторы, стимулируют β_2 -адренорецепторы, способствуя активному уменьшению тонуса резистивных сосудов
- **БАБ 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ** обеспечивают отчетливый вазодилатирующий эффект и снижение АД или за счет дополнительной блокады α -адренорецепторов (карведилол, лабетолол), или восстановления синтеза NO (небивалол).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- о Сердечная недостаточность
- о Бронхоспазм
- о Аллергические реакции (сыпь, лихорадка, пурпура)
- о Аритмии (брадикардии, АВ блокада)
- о Нарушения со стороны ЦНС (седация, усталость, нарушения сна, депрессия, сексуальные дисфункции)
- о Нарушение обмена веществ (гипогликемическое действие)
- о Риск преждевременного прерывания беременности



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БАБ

- о Бронхиальная астма
- о Выраженная синусовая брадикардия,
- о АВ блокада
- о Декомпенсированная сердечная недостаточность



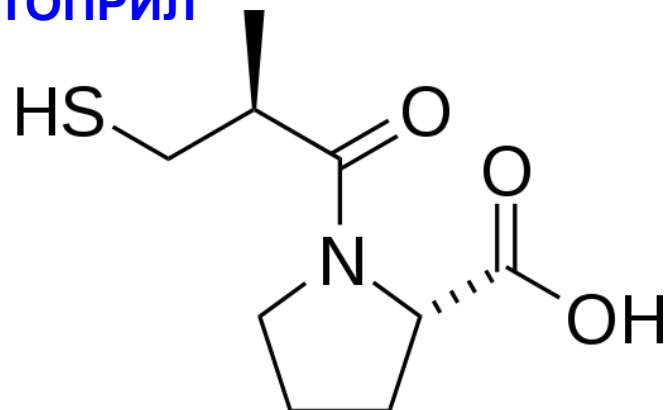
ИНГИБИТОРЫ АПФ

ИНГИБИТОРЫ АПФ - лекарственные вещества, основным свойством которых является влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и каллекреин-кининовую системы регуляции артериального давления.

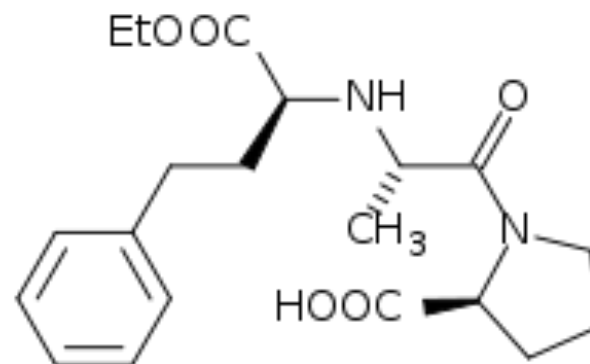
- **ИНГИБИТОРЫ АПФ 1-ГО ПОКОЛЕНИЯ:** Каптоприл
- **ИНГИБИТОРЫ АПФ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ:** Эналаприл
- **ИНГИБИТОРЫ АПФ 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ:** Цилазаприл, Лизиноприл, Фозиноприл, Периндоприл, Квунаприл, Рамиприл, Спираприл
- **ИНГИБИТОРЫ АПФ 4-ГО ПОКОЛЕНИЯ:** Трандолаприл
- **Из всех препаратов только каптоприл и лизиноприл угнетают АПФ непосредственно сами, а остальные являются «пролекарствами», т.е. превращаются в печени в активные метаболиты, которые и угнетают фермент.**

ИНГИБИТОРЫ АПФ

КАПТОПРИЛ

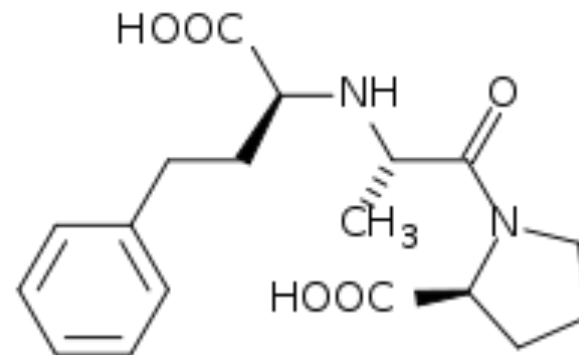
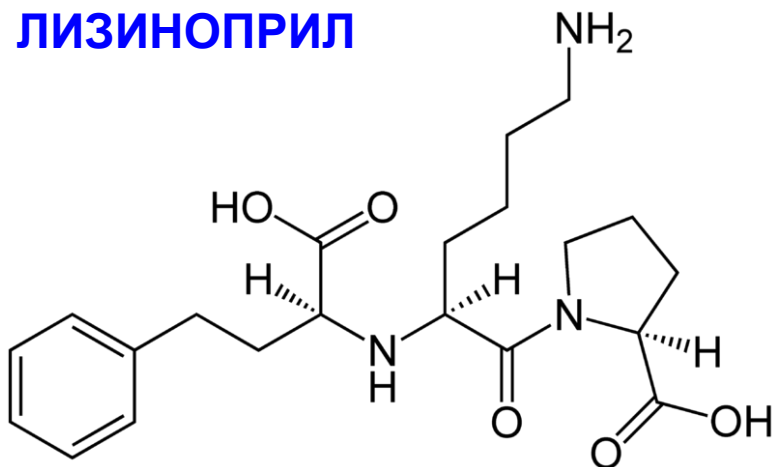


ЭНАЛАПРИЛ



↓ **Activation**

ЛИЗИНОПРИЛ



ЭНАЛАПРИЛАТ

ИНГИБИТОРЫ АПФ

о МЕХАНИЗМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА:

- ✓ блокируют трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II
- ✓ предотвращают эффекты активации ренина – ангиоспазм и секрецию альдостерона
- ✓ ↓ образование других вазоконстрикторов (норадреналина, эндотелина)
- ✓ ↑ образование вазодилататоров (брадикинина, NO, ПГ)

В результате действия ингибиторов АПФ

- ✓ ↓ общее периферическое сопротивление
- ✓ ↓ пред- и постнагрузка на миокард
- ✓ усиливается кровоток в сердце, головном мозге, почках
- ✓ умеренно увеличивается диурез
- ✓ ↓ гипертрофия миокарда и стенки сосудов (ремоделирование).

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ АПФ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Сухой кашель
- Гипотензия
- Гиперкалиемия
- Головокружение

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Почечная недостаточность
- Стеноз почечной артерии
- Беременность

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Эссенциальная и реноваскулярная гипертензия;
- Систолическая форма ХСН;
- Диабетическая нефропатия



АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

**ЛОЗАРТАН, ВАЛЬСАРТАН,
ИРБЕСАРТАН,
КАНДЕСАРТАН...**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ :

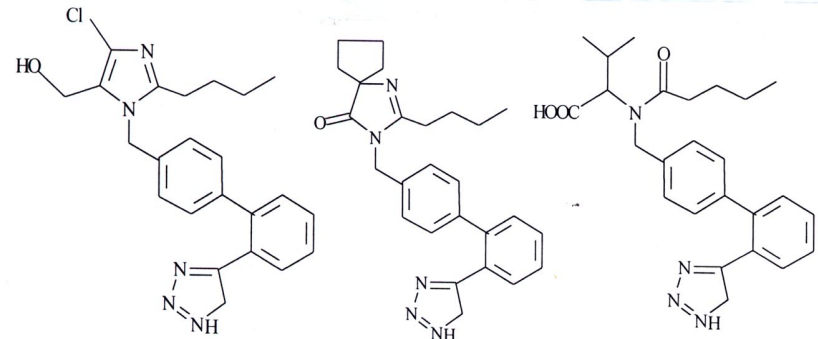
Блокада рецепторов
ангиотензина II рецепторов

→ вазодилатация

→ ↓ секреции альдостерона

→ ↓ симпатической активации, вызываемой
ангиотензином

→ защита сердца и сосудов от гипертрофического
действия ангиотензина



Лосартан

Ирбесартан

Валсартан

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

- **ПОБОЧНЫЕ
ЭФФЕКТЫ**

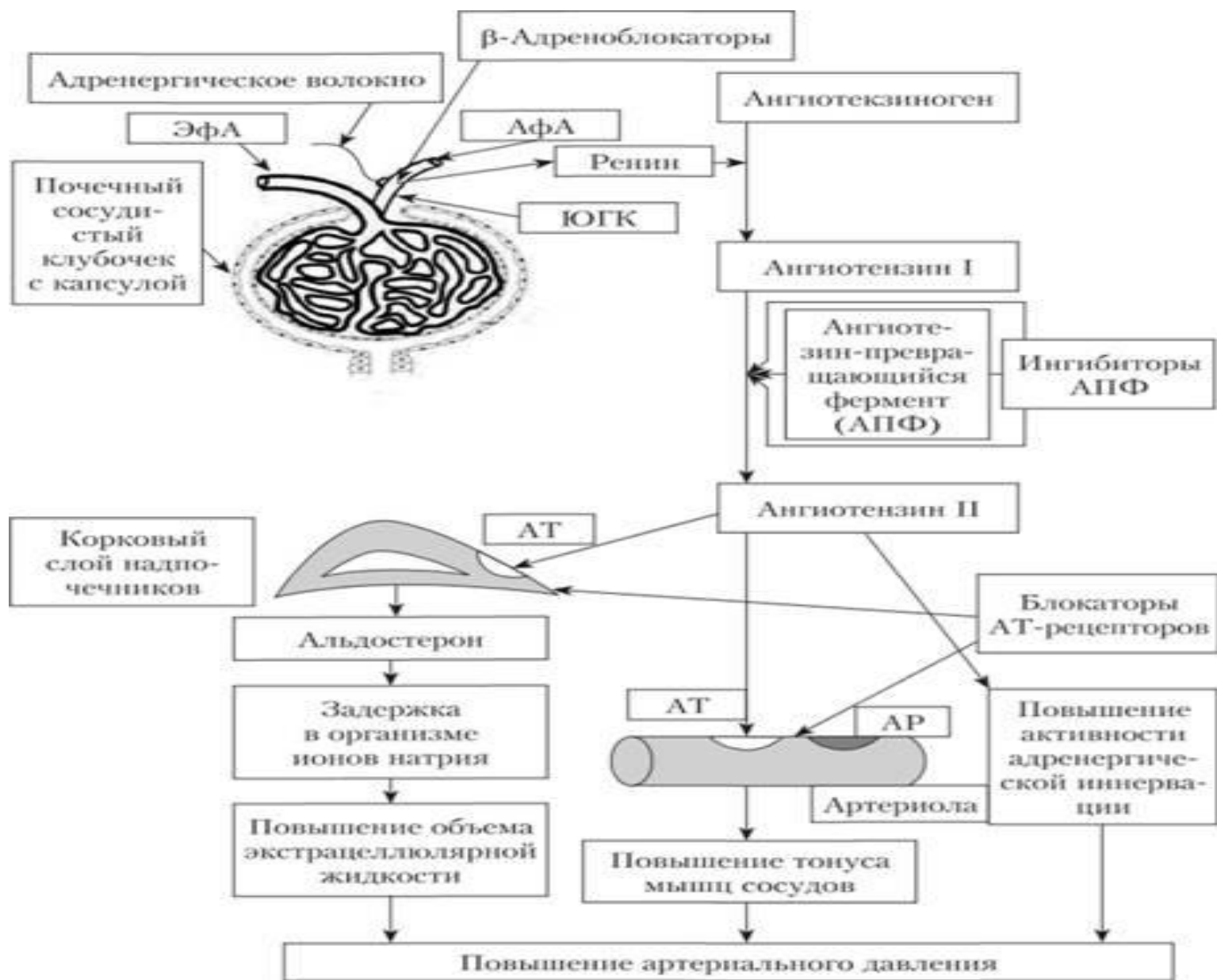
аналогично
ингибиторам АПФ,
исключая:

- ✓ сухой кашель
- ✓ ангионевротический
отек

- **ПОКАЗАНИЯ И
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
К ПРИМЕНЕНИЮ**

аналогичны
ингибиторам АПФ

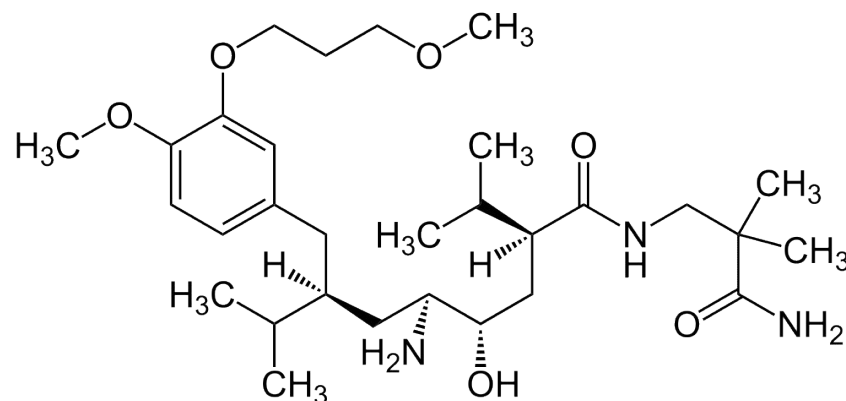




ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕНИНА

АЛИСКИРЕН

- **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:**
блокирует РААС в момент его активации, приводя к снижению активности ренина в плазме крови и уровня АД
- Снижение АД сопоставимо с ингибиторами АПФ, АРА или БКК
- Не сочетаемы с ИАПФ и АРА
- Противопоказаны во время беременности



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- **ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: α_2 АДРЕНОМИМЕТИКИ (клонидин, метилдопа)** стимулируют пресинаптические α_2 -адренорецепторы вазомоторного центра, снижая его тонус, что сопровождается брадикардией и снижением ОПС.
- **Угнетающее влияние метидопы и клонидина на ЦНС** заключается в седативном эффекте, сонливости и потенцировании действия снотворных, алкоголя и т.д.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- **МЕТИЛДОПА** обладает доказанной эффективностью в лечении АГ беременных и пожилom возрасте.
- **КЛОНИДИН** для пролонгированного лечения АГ используется редко, применяется, в основном, для купирования гипертонических кризов.
- **МОКСОНИДИН** и **РИЛМЕНИДИН** близки по структуре к клонидину, но мало влияют на α_2 -адренорецепторы, поэтому не вызывают сонливость и сухость во рту. Механизм их действия обусловлен стимуляцией имидазолиновых рецепторов, расположенных в продолговатом мозге.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ (например, гексаметоний) из-за блокады всей ВНС приводят к большому количеству тяжелых побочных эффектов, поэтому для длительного лечения АГ в настоящее время не применяются. В ряде стран они сохраняют значение для неотложной помощи при ГК.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

○ СИМПАТОЛИТИКИ РЕЗЕРПИН

○ **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:** стимулируют секрецию норадреналина и подавляют его поглощение => уменьшают симпатическую импульсацию, ОПС и АД

○ **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** задержка натрия и жидкости (его следует назначать с диуретиком, предпочтительно тиазидом)

○ **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ** : заложенность носа, повышенная секреция соляной кислоты в желудке, диарея и брадикардия.

Депрессия, связанная с дозой, может быть сведена к минимуму, при дозе не более 0,25 мг в день

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

α1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРАЗОЗИН, ТЕРАЗОЗИН, ДОКСАЗОЗИН

являются селективными блокаторами α1-рецепторов

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ингибируют поглощение катехоламина в гладкомышечных клетках периферической сосудистой системы, что приводит к вазодилатации

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: ортостатическая гипотензия, задержка натрия и воды

ПРЯМЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

ПРЯМЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

↓ ОПС, прямо влияя на артериолы и/или вены

АРТЕРИАЛЬНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ:

- Гидралазин
- Миноксидил
- Диазоксид
- Фенолдопам

АРТЕРИАЛЬНЫЕ + ВЕНОЗНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

- Нитропруссид натрия

ПРЯМЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

о ГИДРАЛАЗИН

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: активирует К-каналы, генерирует NO и стимулирует cGMP

ПРИМЕНЕНИЕ: Умеренная АГ, не контролируемая бета-блокаторами / мочегонными

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: головная боль, тошнота, заложенность носа, приступ стенокардии (из-за тахикардии), волчаночно-подобный синдром

о НИТРОПРУССИД НАТРИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: активирует гуанилилциклазу либо непосредственно, либо через высвобождение NO --- увеличение внутриклеточного цГМФ - расслабление гладких мышц сосудов

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: тахикардия, головная боль, покраснение лица, токсичность из-за накопления цианида / тиоцианата

ПРИМЕНЕНИЕ: Гипертензивные ургентные ситуации

ПРЯМЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

о ДИАЗОКСИД

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: активирует К каналы

ПРИМЕНЕНИЕ: чрезвычайные ситуации при лечении АГ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: задержка натрия и воды

о ФЕНОЛДОПАМ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: агонист D₁ рецепторов → дилатация периферических артерий и усиление натрийуреза

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: тахикардия, головная боль, увеличение внутриглазного давления, гипокалиемия, приливы, гипокалиемия

ПРИМЕНЕНИЕ: гипертензивные чрезвычайные ситуации у лиц с почечной недостаточностью

о МИНОКСИДИЛ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: превращается в активный метаболит миноксидилсульфат, который активирует К-каналы

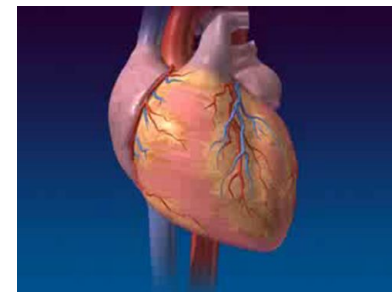
ПРИМЕНЕНИЕ: Тяжелая, опасная для жизни и устойчивая к лечению АГ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: гирсутизм

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО КРИЗА

- о Каптоприл 25-50 мг СЛ
- о Нифедипин 10 мг СЛ
- о Нитропруссид натрия 0,25-10 мкг / кг / мин, ВВ
- о Нитроглицерин 5-100 мкг / мин ВВ
- о Гидралазин гидрохлорид 10-20 мг ВВ, 10-50 мг ВМ
- о Фуросемид 20-40 мг ВВ или ВМ
- о Клонидин 0,15-0,3 мг ВН / СЛ

При неосложненном гипертоническом кризисе давление необходимо снижать медленно, поэтому назначают лекарства, которые используются ВН или СЛ.



ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

- **ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА** – это лекарственные вещества, которые способны восстанавливать сниженное АД.
- **КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ:**
 - АДРЕНОМИМЕТИКИ (СИМПАТОМИМЕТИКИ)**
 - ✓ **α -АДРЕНОМИМЕТИКИ** (фенилэфрин - мезатон, метоксамин, мидодрин) используются парентерально при острой гипотензии и сохранной функции миокарда. Мидодрин может применяться внутрь при хронической гипотензии (профилактика ортостатического коллапса).
 - ✓ **СМЕШАННЫЕ α и β АДРЕНОМИМЕТИКИ** (метараминол, этилэфрин) применяются при необходимости экстренной помощи при гипотензии, а также и при хронической гипотензии (этилэфрин). В отличие от предыдущей группы препаратов они не вызывают резкой нагрузки на левый желудочек.
 - ✓ **ДОПАМИН**, стимулятор допаминовых, а в больших дозах и адренорецепторов, является препаратом выбора при острой гипотензии на фоне кардиогенного шока.

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

- **АНАЛЕПТИКИ** (*кордиамин, камфора*) применяются редко из-за малой эффективности и возможности развития судорог.
- **ВАЗОАКТИВНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ:** *ангиотензинамид* оказывает быстрый, выраженный (по сравнению с норэпинефрином), но непродолжительный (5-10 мин) сосудосуживающий эффект. Применяется при шоке (кроме гиповолемического), ОИМ, ТЭЛА. Опасен при кардиогенном шоке, т.к. увеличивает нагрузку на левый желудочек.
- **РАСТИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ** (*экстракты и настойки женьшеня, элеутерококка и др.*) оказывают общетонизирующее действие и могут использоваться при хронической гипотонии.

**Спасибо за
внимание**

