



Фармакология лекарственных препаратов, применяемых при гипертензии

Силой, образующей давление в сосудистой системе, является сердце. Показатели АД зависят от того, с какой скоростью и силой работает сердце человека. У взрослого человека в сосудистую систему при каждом сокращении сердца выбрасывается

60-70 мл крови (систолический объём) или 4-5 л/мин (минутный объём).

Уровень артериального давления состоит из трех главных факторов:

- нагнетающая сила сердца;
- периферическое сопротивление сосудов;
- объём и вязкость крови.

Также можно добавить такой фактор как возраст- у детей давление будет ниже, чем у взрослых, так как стенки сосудов более эластичные.

В норме систолическое давление у здорового человека составляет 110-120 мм рт.ст., а диастолическое – 70-80 мм рт.ст.

Механизмы регуляции уровня артериального давления

Периферический

Регулирует кровоток в органах и тканях

Биологически активные вещества, влияющие на диаметр капилляров:

—адреналин: обладает прямым сосудосуживающим действием

—альдостерон: гормон, усиливающий обратное всасывание Na^+ в почках, что приводит к увеличению ОЦК и формированию отеков

—вазопрессин: гормон гипофиза, усиливающий реабсорбцию воды в почках

—ренин: фермент, вырабатываемый почками, который способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II (самый мощный сосудосуживающий фактор)

Центральный

Реализуется деятельностью сосудодвигательного (вазомоторного) центра, который располагается в продолговатом и спинном мозге

В СДЦ выделяют:

1. Барорецепторы: реагируют на степень растяжения стенки сосудов
2. Хеморецепторы: реагируют на изменения химического состава крови

Гипертоническая болезнь

- заболевание, сопровождающееся стойким повышением артериального давления.

Артериальные гипертензии бывают *первичные*, возникающие без каких либо видимых причин, и *вторичные*, связанные с патологией различных внутренних органов.

Уровень артериального давления в организме определяется тремя основными факторами: тонусом сосудов, работой сердца (его ударным и минутным объемом) и объемом циркулирующей крови.

Стадии гипертонической болезни:

1. *Функциональная* – периодические подъемы АД, связанные со спазмом артериол, во время которых они травмируются, пропитываются плазмой крови
2. *Стойкая гипертония* и распространенное изменение артерий – сужение просвета сосудов, гипертрофия левого желудочка сердца, в котором со временем развиваются необратимые патологические изменения.

Спазм артериол почек стимулирует выработку ренина и образование ангиотензина II, а также увеличивается образование альдостерона в надпочечниках. Это способствует стабилизации давления на более высоком уровне.

3. *Вторичные изменения органов* – проявляются в связи с поражением сосудов и нарушением кровообращения: острые (некрозы, кровоизлияния) и хронические (дистрофия, атрофия, склероз).

Гипертоническая болезнь

В связи с преимущественным поражением трех органов различают следующие **формы** гипертонической болезни:

1) Сердечная – проявляется ИБС, часто осложняется инфарктом миокарда. Полости сердца расширяются, миокард становится дряблым, глинисто-желтым.

2) Церебральная – характеризуется повышением внутричерепного давления, как следствие поражения головного мозга или его оболочек. Проявляется инсультом, чаще геморрагическим, реже ишемическим.

3) Почечная – сужение артерии почек приводит к формированию первично-сморщенной почки. Почки уменьшаются в размерах, становятся плотными, а поверхность – мелкозернистой.

Классификация антигипертензивных средств

Антигипертензивные средства – это ЛС, понижающие патологически

повышенное артериальное давление.

1. Нейротропные средства - уменьшают влияние адреналина на сердечно-сосудистую систему
2. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию АД (на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему)
3. Миотропные средства
4. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики)
5. Комбинированные препараты

Нейротропные средства

- это группа ЛС, уменьшающая адренергические влияния на сердечно-сосудистую систему

- 1. Средства, понижающие тонус сосудодвигательного центра**
 - 1-поколения: клонидин, гуанфацин
 - 2-поколения: моксонидин
- 2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии:** пентамин
- 3. Симпатолитики** – октадин, резерпин (уменьшают кол-во норадреналина в адренергических нервных окончаниях)
- 4. Адреноблокаторы:**
 - 1) α -адреноблокаторы: доксазозин, празозин.
 - 2) β -адреноблокаторы
 - β_1, β_2 - адреноблокаторы (неселективные): пропранолол (анаприлин)
 - β_1 - адреноблокаторы (селективные) : атенолол, метопролол (эгилок), бисопролол (конкор), небиволол (небилет)

ЛС, понижающие тонус сосудодвигательного центра

1-го поколения: **клонидин**

Механизм действия:

активизирует центральные тормозные α_2 – адренорецепторы и имидазолиновые I₁-рецепторы в сосудодвигательном центре и повышает активность центра блуждающего нерва. Ослабление импульсации к сосудам и повышение активности блуждающего нерва приводит к снижению ЧСС, уменьшается ОПСС, МОК, а также снижается секреция адреналина надпочечниками и ренина почками.

Показания к применению: гипертонический криз, тяжелая форма гипертонической болезни.

Побочные эффекты: сонливость, замедление скорости психических и двигательных реакций, эйфория, седативный эффект (более выражен у пожилых), брадикардия, ортостатическая гипотензия.

Нельзя применять со снотворными препаратами наркотического действия, этиловым спиртом, нейролептиками во избежание потенцирования седативных эффектов.

Отменяют постепенно, так как при резкой отмене возникает синдром «рикошета»

ЛС, понижающие тонус сосудодвигательного центра

2 -го поколения: **моксонидин**

Механизм действия:

Стимулируют имидазолиновые I₁-рецепторы, в небольшой степени пре- и постсинаптические α₂ – адренорецепторы У этих препаратов отсутствует седативное действие.

Показания к применению: тяжелая форма гипертонической болезни.

Побочные эффекты: сухость во рту, астения, головная боль, головокружение, нарушение сна, ортостатическая гипотензия, периферические отеки, повышение внутриглазного давления.

Противопоказания: тяжелые нарушения ритма сердца, выраженная брадикардия, нестабильная стенокардия, болезнь Паркинсона, эпилепсия, глаукома.

Ганглиоблокаторы азаметония бромид (пентамин)

Механизм действия:

Блокирует Н-холинорецепторы ганглиев, и происходит утрата нервного контроля над их функцией (либо значительно ослабевает). Особенно выраженные изменения наблюдаются в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Эффекты:

расширяют сосуды (в большей степени артерии), понижают АД, происходит перераспределение крови в нижнюю часть туловища, снижают ОПСС, уменьшая постнагрузку на миокард и потребность сердца в кислороде (облегчают работу).

Применение:

экстренные случаи для купирования гипертонического криза, создание управляемой гипотонии во время обширных очень травматичных операций (операции на головном мозге, сосудах), острый отек легких или мозга

Побочные эффекты:

резкая гипотония (ортостатический коллапс), общая слабость, тахикардия, сухость во рту, нарушение мочеиспускания, повышение склонности к тромбообразованию за счет замедления кровотока.

Противопоказания к применению:

тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, выраженный атеросклероз, гипотония, аденома предстательной железы, склонность к тромбозам.

Симпатолитики

резерпин

Механизм действия:

уменьшают выброс норадреналина в синаптическую щель, нарушая процессы его образования, депонирования и высвобождения.

Фармакологический эффект:

вызывают расширение периферических сосудов, в результате снижается АД, уменьшается ЧСС.

Показания к применению:

гипертоническая болезнь средней тяжести.

Побочные эффекты:

усиление моторной активности кишечника (вплоть до упорной диареи), сужение зрачков, бронхоспазм; седативное действие; депрессия

NB! Для этих препаратов характерен длительный латентный период, после прекращения приема исходный уровень повышенного АД восстанавливается через 1-3 недели. Привыкания к ним почти не развивается.

α 1 – адреноблокаторы

Доксазозин (кардура), празозин, теразозин (Сетегис)

Механизм действия:

блокируя α 1-адренорецепторы периферических сосудов, расширяют артерии и понижают ОПСС; расширяют венозные сосуды, вызывая перераспределение крови в нижнюю часть туловища и уменьшая венозный возврат к сердцу. Таким образом понижают работу сердца и снижают потребность миокарда в кислороде.

Применение:

артериальная гипертензия (монотерапия или в составе комбинированной терапии), хронической сердечной недостаточности, симптоматическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Побочные эффекты:

ортостатическая гипотензия, коллапс (необходимо пребывать в лежачем положении после приема препаратов, переход в вертикальное положение должен осуществляться постепенно), периферические отеки, учащенное мочеиспускание.

β-адреноблокаторы

—β₁,β₂-адреноблокаторы: **пропранолол (Анаприлин);**

—β₁ –адреноблокаторы (кардиоселективные): **метопролол (Эгилок), (бисопролол (Бипрол, Конкор), атенолол.**

Механизм действия: блокируют β₁-адренорецепторы сердца, вызывая уменьшение частоты сердечных сокращений, силы сердечных сокращений, автоматизма и проводимости; за счет блокады β₂-адренорецепторов вызывают бронхоспазм и сокращение гладкой мускулатуры матки

Показания к применению: гипертоническая болезнь, тахиаритмии, профилактика приступов стенокардии.

Побочные эффекты:

—β₁,β₂-адреноблокаторы : бронхоспазм, спазм гладкой мускулатуры матки, обострение сахарного диабета, синдром «рикошета» (отмену препарата необходимо проводить постепенно)

— β₁ – адреноблокаторы: резкая брадикардия, гипотония, синдром «рикошета» (отмену препарата необходимо проводить постепенно)

Противопоказания: гипотония, внутрисердечные блокады, сердечная недостаточность, бронхиальная астма, тяжелая форма сахарного диабета, аденома предстательной железы

Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления

- это группа ЛС, регулирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)

1. Ингибиторы АПФ

1-поколение: каптоприл

2-поколение: эналаприл, лизиноприл, периндоприл

2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов – лозартан, валсартан

Ингибиторы АПФ

каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл

Механизм действия:

ингибируют ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), способствующий превращению ангиотензина-I в ангиотензин-II, который обладает мощным сосудосуживающим эффектом. Приводит к расширению сосудов. Обладает некоторым диуретическим эффектом, связанным с угнетением синтеза альдостерона. Вследствие этого снижается общее периферическое сопротивление сосудов, снижается системное артериальное давление, снижается нагрузка на миокард.

Показания к применению: артериальная гипертензия, купирование гипертонического криза (каптоприл)

Побочные эффекты: сухой кашель, бронхоспазм, изменение вкуса, головная боль, гипотония, нарушение функции почек.

Противопоказания: гиперчувствительность, выраженное нарушение функции почек, беременность, период лактации

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

лозартан (лозап, лориста), валсартан (валз),
ирбесартан (апровель)

Механизм действия:

блокируют ангиотензиновые рецепторы, препятствуя действию на них ангиотензина II

Показания к применению: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Побочные эффекты: головная боль, гипотония, диспепсические расстройства, судороги, миалгия.

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, период лактации

ЛС миотропного действия

1. Средства, влияющие на ионные каналы

1) Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)

— 1 поколения – верапамил, нифедипин,

— 2 поколения – амлодипин

2) Активаторы калиевых каналов – миноксидил

2. Донаторы окиси азота – натрия нитропруссид.

3. Разные миотропные средства – апрессин, дибазол, магния сульфат.

Блокаторы кальциевых каналов

Амлодипин, нифедипин

Механизм действия:

избирательно блокируют кальциевые каналы и уменьшают содержание ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, что вызывает расширение коронарных, венозных и артериальных сосудов (в большей степени).

Применение:

артериальная гипертензия, профилактика приступов стенокардии.

Побочные эффекты:

гипотония, головная боль, иногда покраснение лица и верхней половины туловища, периферические отеки, рефлекторная тахикардия, головокружение.

Противопоказания:

нестабильная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, гипотензия

Донаторы окиси азота натрия нитропруссид

Механизм действия:

в организме высвобождает NO – окись азота, которая активирует гуанилатциклазу и образование цАМФ в сосудах. Последнее вызывает снижение содержания внутриклеточных свободных ионов Ca²⁺, что приводит к релаксации гладких мышц сосудов, снижению ОПСС, венозного возврата крови к сердцу.

Применение:

купирование гипертонических кризов (в/в капельно)

Побочные эффекты:

гипотония, тяжелая гипертензия при быстром прекращении инфузии, покраснение лица и кожи на месте введения.

Разные миотропные средства

Дибазол

Механизм действия:

Блокируют активность фермента фосфодиэстеразы, при этом происходит уменьшение содержания внутриклеточных ионов кальция и приводит к релаксации гладких мышц сосудов.

Показания к применению: купирование гипертонических кризов (парентерально), снятие спазма сосудов (в табл)

Побочные эффекты: тахикардия, ортостатический коллапс

Магния сульфат

Механизм действия: магний является конкурентом кальция и препятствует поступлению ионов Ca через ионные каналы внутрь клеток сосудов. При инъекционном введении вызывает расширение периферических сосудов, понижает АД и снижает ЧСС.

Показания к применению: купирование гипертонических кризов (в/в; в/м)

Побочные эффекты: ортостатический коллапс. Введение магния сульфата очень болезненно и сопровождается образованием инфильтратов; при быстром введении может вызвать остановку дыхания

Комбинированные препараты

Для усиления эффекта антигипертензивные препараты сочетают с диуретиками или с препаратами с иным механизмом действия. При этом возникает потенцированный или суммарный синергизм.

- **Капозид:** каптоприл + гидрохлортиазид
- **Ко-ренитек:** эналаприл + гидрохлортиазид
- **Валз Н:** валсартан + гидрохлортиазид
- **Нолипрел:** периндоприл + индапамид
- **Конкор АМ:** бисопролол + амлодипин

Спасибо за внимание!

