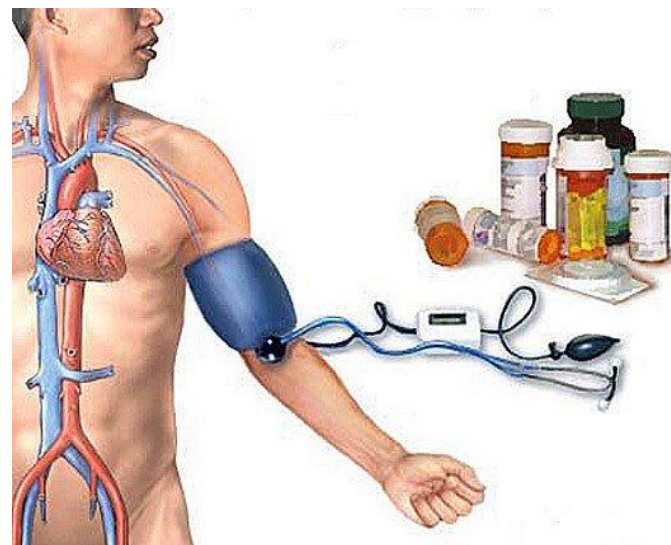
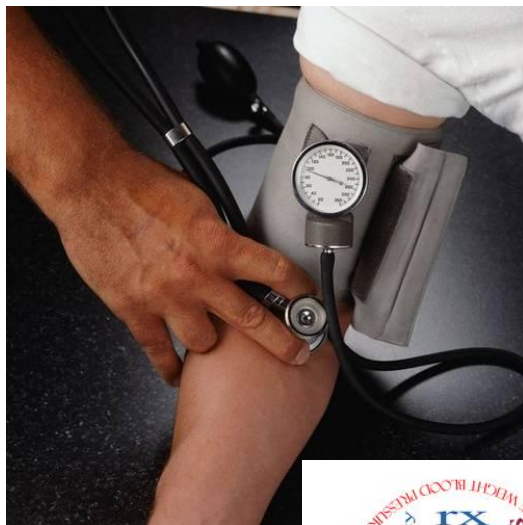
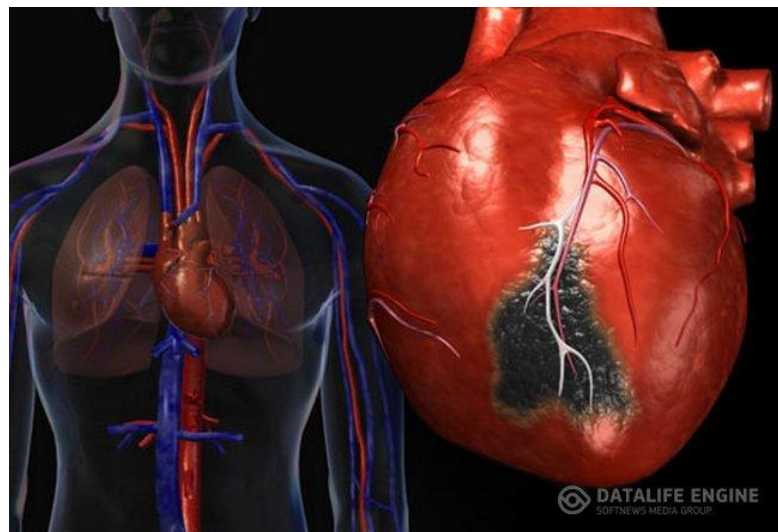


# Антигипертензивные лекарственные средства.



Лекция для студентов 2 курса СПО

- Частота артериальной гипертензии среди населения России ~40%.
- АГ -- один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и мозговой инсульт.



- **Системное АД определяется** -- сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением.
- **Систолическое АД** зависит от ударного объема лев желудочка, максимальной скорости изгнания крови из него и эластичности аорты.
- **Диастолическое АД** обусловлено общим периферическим сопротивлением и ЧСС.
- Нормальным принято считать АД ниже 140/90 мм рт. ст. Критический уровень составляет 60/40 мм рт. ст.



# Классификация

## I. Нейротропные гипотензивные средства:

### 1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:

А. Стимуляторы имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов – Моксонидин;

Б. Стимуляторы  $\alpha_2$ -адренорецепторов – Метилдофа;

В. Стимуляторы  $I_1$  и  $\alpha_2$ -рецепторов – Клонидин.

- **2. Ганглиоблокаторы –**  
Пентамин.
- **3. Симпатолитики –**  
Рауседил (резерпин),  
Гуанетидин (октадин).
- **4. Блокаторы  $\alpha$ -АР:**
  - $\alpha_1, \alpha_2$ -блокаторы -  
Фентоламин, Тропафен;
  - $\alpha_1$ -адреноблокаторы –  
Празозин, Теразозин,  
Доксазозин.

- **5. Блокаторы  $\beta$ -АР:**

- А. Неселективные  $\beta_1, \beta_2$  – блокаторы – Пропранолол, Соталол, Пиндолол;
- Б. Селективные  $\beta_1$ -блокаторы – Атенолол, Ацебутолол, Целипролол.

- **6. Блокаторы  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторов**

- **(«гибридные адреноблокаторы»):**

- А.  $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ , блокаторы - Карведилол, Проксодолол;
- Б.  $\alpha_1, \beta_1$ -блокаторы,  $\beta_2$ -стимуляторы – Лабеталол;
- В.  $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ -блокаторы,  $\alpha_2$ -стимуляторы – Урапидил.

**II.  
Гуморальные  
гипотензивн  
ые средства:**

**1. Ингибиторы  
вазопептидаз:**

А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – Каптоприл, Лизиноприл, Моэксиприл, Периндоприл, Рамиприл.

Б. Ингибиторы АПФ и нейтральной эндопептидазы – Омапатрилат.

• **Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (антагонисты ангиотензина-II) –**

• Лазартан, Валсартан, Ирбесартан.



III.  
Миотропные  
гипотензивны  
е средства:

**1. Блокаторы  
кальциевых каналов  
L-типа:** (антагонисты  
кальция) - Верапамил,  
Фалипамил,  
Дилтиазем,  
Нифедипин,  
Амлодипин.

**2. Активаторы  
калиевых каналов:**  
Диазоксид,  
Миноксидил,  
Никорандил.

- 3. Нитрозовазодилататоры:  
Натрия нитропруссид.
- 4. Спазмолитики разных групп: Апрессин, Дибазол, Дротаверин, Магния сульфат.

IV.  
Мочегонные средства  
(диуретики):

1. Диуретики, содержащие сульфаниламидную группировку – Дихлотиазид, Индапамид (Арифон)
2. Петлевые диуретики – Фуросемид.
3. Калийсберегающие диуретики – Спиронолактон.

# Клонидин (Клофелин)

– синтезирован в начале 60-х годов, производное имидазолина.



## **В ЦНС --**

↓ высвобождение АХ,  
НА, Д результате –  
снотворный,  
седативный,  
обезболивающий,  
гипотермический и  
гипотензивные  
эффекты.

## Гипотензивный эффект

- —↓ выделения НА к прессорным нейронам СДЦ → ↓ центрального симпатического тонуса.
- Воздействует и на пресинаптичес. периферические  $\alpha_2$ -ар → торможение выделения НА.
- Однако синтез медиатора продолжается!  
(симпатолитики -- истощение запасов медиатора).

## Фармакокинети ка:

- высоколипофилен,
- хорошо всасывается из ЖКТ, с поверхности слизистых и кожи.
- Назначают внутрь, под язык, в мышцу, медленно внутривенно и трансдермально в форме пластыря (**катапресс ттс**).
- Длительность эффекта при приеме внутрь 6-12 часов, под язык 3-4 часа, при парентеральном введении 2-6 часов.
- Трансдермальное введение обеспечивает постепенное нарастание концентрации в течение 3-4 часов и действие в течение недели.

# Побочные эффекты:

- повышает тяжесть болезни, вызывает переход в кризовое течение,
- быстрое развитие толерантности и рефрактерности к терапии в итоге увеличивает летальность.
- **Применяют только для купирования кризов!**  
При быстром введении в вену возникает опасность ↑ АД на 5-15%.



- **Отмена препарата** сопровождается освобождением НА → психоэмоциональное возбуждение, ↑ АД, ↑ ЧСС, аритмии, загрудинная боль, боли в животе, потливость. **Синдром отдачи** проявляется в первые 18-36 часов после отмены препарата, поэтому отмену производят постепенно снижая дозу в течение 7-10 дней.

## Метилдофа –

- предложена в 1960 году для терапии артериальной гипертензии, является пролекарством.
- Она сначала декарбоксилируется в метилдофамин, а затем окисляется в метилнорадреналин, возбуждая пресинаптические  $\alpha_2$ -ар в СДЦ, тормозит выделение НА.

- **Эффекты:** ↓ОПСС без значительного влияния на сердечный выброс и ЧСС.
- **Гипотензивное действие** возникает через 6-8 часов приема, стабилизируется на 2-5 дня и сохраняется 24-48 часов после отмены.
- **Побочные эффекты:** опасность депрессии, сильного седативного эффекта, паркинсонизма, брадикардии, ортостатической гипотензии.

# Моксониди Н –

- ↑ пресинаптические  $I_1$  - Р и в меньшей степени  $\alpha_2$ -АР → ↓ высвобождение НА в продолговатом мозге, ↓ ф-цию симпатических центров, ↓ активность ренина, ↓ НА, А, АГII, альдостерона и натрий-уретического пептида.
- **Эффекты:** ↓ систол. и диастол. АД, ↓ давление в легочной артерии и ЧСС, вызывает регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, улучшает толерантность к глюкозе.

## Фармакокинетика:

- высокая биодоступность,  $T_{1/2}$  2-3 ч, полностью выводится из организма за 24 часа.
- При приеме внутрь эффект развивается через 30-60 минут и длится 24 часа.
- **Побочные эффекты** возникают у 1,6% больных: диспепсия, аллергические реакции, менее выражены сонливость, седация чем у клофелина. Реже вызывает синдром отдачи.

# β-блокаторы.

## Гипотензивное действие:

- ↓ сердечный выброс, вследствие уменьшения ЧСС,
- ↓ возбудимость СДЦ,
- ↓ секрецию ренина, ↑ образование простаглицлина.



## Пропранолол (анаприлин)

- – неселективный  $\beta$ -блокатор с мембранстабилизирующим действием. Снижает АД через 30 мин после приема внутрь.

# Надолол (коргард )

- неселективный  $\beta$ -блокатор без ВСМА.
- Сильнее анаприлина  $\downarrow$ ЧСС, но меньше  $\downarrow$ сократимость миокарда.
- $\uparrow$  кровоток в почках и клубочковую фильтрацию, не оказывает влияние на ЦНС.
- Длительность действия наибольшая среди бета блокаторов – 24 часа.



# Атенолол

- $\beta_1$ -блокатор,  $\downarrow$  АД быстрее анаприлина и надолола, не нарушает кровоток в почках.
- Принимают внутрь и в/венно мед. в 10-20 мл 5% р-ра глюкозы.
- **Комбинированные препараты**  
**атенолол+оксодолин=**  
**тенорик, тенорик**  
**устраняют гипертензию**  
**без нарушений**  
**гемодинамики.**

## Кардиоселективн ые

- $\beta$ -АБ предпочтительнее назначать при поздних стадиях гипертензии, когда в процесс вовлекаются почки, при сопутствующем СД, заболеваниях легких.
- **Противопоказаны** при феохромоцитоме , при низком сердечном выбросе, брадикардии.

# Блокаторы кальциевых каналов.

- **Верапамил** – ↓АД→ ↓ЧСС и расширение периферич. артерий. Не вызывает ортостатическую гипотензию, на фоне СН→ кардиодепрессивные свойства и нарушение а/в проводимости.
- **Показан** при артериальной гипертензии, вызванной стрессом, при тахикардии, повышенном сердечном выбросе.
- **Для контроля АВ проводимости верапамил назначают под контролем ЭКГ.**

**Блокаторы  
инактивирован  
НЫХ  
кальциевых  
каналов**

- Производные 1,4-дигидропиридина: препараты I и II генерации.
- Средства 1-го поколения: **нифедипин.**
- Средства 2-го поколения: **нимодипин и фелодипин**
- Средства 3-го поколения: **амлодипин (норваск), никардипин (нердипин).**

# Механизм действия:

1) расширяют артериолы и крупные артерии

2) вызывают рефлекторную симпатическую активацию → ↑ ЧСС, ↑ сердечного выброса, ↑ НА в крови без стимуляции секреции ренина ЮГА.

## Показани я:

легкая, средняя и тяжелая форма артериальной гипертензии в сочетании с брадикардией, АТЗ, бронхообструкцией, подагрой, СД.

**Нифедипин** можно назначать для купирования гипертонического криза: внутрь каждые 4-6 часов или под язык .

# Дилтиазе М

- ↓ АД без ортостатической гипотензии, при этом ↑ МОК за счет ↑ УО, ↓ ЧСС или не изменяет их частоту, ↓ АВ проводимость, мало влияет на секрецию ренина, ослабляет гемодинамические и почечные эффекты АГ II.
- ↓ гипертрофию левого желудочка и мышечной оболочки артерий, ↑ в эндотелии синтез NO, улучшают качество жизни больных.

## Активатор ы калиевых каналов.

- **Миноксидил** – открыт в 1965 году, препарат эффективен при тяжелых формах болезни, устойчивых к лечению другими препаратами.
- **Диазоксид** – применяют для купирования гипертонического криза.
- **Сегодня оба препарата относят к резервной группе.**



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- активируют АТФ-зависимые  $K^+$  каналы гладких мышц. Расширяют артерии, мало изменяют тонус емкостных сосудов и венозный возврат крови к сердцу. Однако  $\uparrow$  секрецию ренина,  $\uparrow$  ЧСС,  $\uparrow$  сердечный выброс в 3-4 раза. Могут ухудшать почечный кровоток.

# Побочные эффекты:

- ↑ЧСС с ↑ потребности миокарда в  $O_2$ , ухудшение течения ишемии миокарда, СН, гипертрихоз (лицо, шея, руки, ноги – обратимый).
- **Назначают** миноксидил внутрь, diazoxid в/венно (после инъекции больной должен лежать).

## Артериолярн ые вазодилатато ры

- **Апрессин (гидралазин)** – расширяет артериолы – ↑ высвобождение NO, нарушает вход  $Ca^{++}$  в ГКМ клетки, ↓ высвобождение  $Ca^{++}$  из внутриклеточных депо, препятствует фосфоли-рированию цепей миозина.
- ↓ АД без ортостатической гипотензии, расширяет коронарные сосуды, артерии головного мозга, почек, вызывает рефлекторное повышение симпатического тонуса с ↑ ЧСС, ↑ потребности миокарда в  $O_2$ , легочной гипертензией, ↑ ренина и катехоламинов.
- Принимают внутрь и в/мышечно, в/венно.

- Применяют в комбинации с диуретиками,  $\beta$ -АБ или симпатолитиками.  
Комбинированные препараты, содержащие апрессин:
- **адельфан**= дигидралазин+резерпин;  
**адельфан-эзидрекс**= дигидралазин + резерпин + гидрохлортиазид,  
**трирезид**=дигидралазин+резерпин +гидрохлортиа-зид+калия хлорид.

# Побочные эффекты:

- гипотензия, головная боль, покраснение лица, тошнота, отеки, иммунологическая реакция (антитела по типу СКВ), васкулит, артрит, гломерулонефрит.

Артериолярные  
и венозные  
вазодилататор  
ы.

- **Натрия нитропруссид** – действие известно с 1929 года, применяют с 1950. (нитрозовазодилататор).
- **МД**: Способствует образованию NO, при толерантности к нитроглицерину действие НН сохраняется -- активирует цитозольную ГЦ, ↑ синтез цГМФ в гладких мышцах вен и артерий.

- Вызывает ортостатическую гипотензию, ↓ артериальное сопротивление, ↑ депонирование крови в венах.
- В большей степени ↓ преднагрузка на сердце, чем постнагрузка. ↓ серд выброс при нормальной сократительной ф-ции левого желудочка, но ↑ выброс крови при СН.
- В отличие от других вазодилитаторов умеренно ↑ ЧСС и потребность сердца в кислороде.

- При в/венном введении эф-фект развивается через 30 сек, прекращается через 5 минут после окончания введения. Используют для купирования криза.
- **Побочные эффекты** кратковременны: головная боль, головокружение, силь-ная ортостатическая гипотензия с потерей сознания.



## Фармакокинетика:

- при метаболизме появляются цианиды, период распада которых 3-4 дня. Интоксикация цианидами возможна при скорости вливания больше  $5\text{мкг/кг}\cdot\text{мин}$ , характеризуется комой в результате метаболического ацидоза и тканевой гипоксии. Для профилактики отравлений используют витамин  $\text{B}_{12}$  и тиосульфат натрия. Риск отравлений возрастает при непрерывной инфузии препарат в течение 24 часов и при почечной недостаточности. После прекращения инфузии возникает опасность синдрома отдачи с ростом АД ( $\uparrow$  секреции ренина).

**Средства,  
влияющие на  
ренин-  
ангиотензинову  
ю систему.**

## **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.**

- АТГ под действием ренина → АГ 1-го типа, после влияния на него ангиотензинпревращающего фермента → АГ 2-го типа.
- АПФ отвечает за: превращение АГ I в АГ II; инактивацию брадикинина, инактивацию энкефалина, эндорфина, субстанции P, β-цепи инсулина

Фармакологическ  
ие эффекты  
иАПФ

## 1. Сосудистые:

### Вазодилатация

- артериальная вазодилатация (↓постнагрузки)
- венозная вазодилатация (↓преднагрузки)
- коронарная вазодилатация

- **Вазопротекция**

- восстановление функции эндотелия сосудов

- ↓ агрегации Tr

- ↓ уровня фибриногена

- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

- **2. Органопротективные:**

- Кардиопротекция - ↓ гипертрофии миокарда с ↑ соотношения миоциты / коллаген

- Нефропротекция

# Механизм гипотензивного действия

- Образования ангиотензина II
- секреции альдостерона ( $\uparrow$  натрийурез)
- продукции АДГ (вазопрессина)
- инактивации предсердного  $\text{Na}^+$ -уретического гормона
- инактивации вазодилататора брадикинин
- активности симпато-адреналовой системы
- выхода из эндотелия NO (ЭРФ)
- активности фосфолипазы мембран
- ( $\uparrow$  синтеза  $\text{ПГЕ}_2$ )

## Другие эффекты ингибитор ов АПФ

- ↑ содержания в крови калия и магния
- ↑ проницаемость мембран клеток для глюкозы
- ↑ содержания в крови ЛПВП
- ↓ гипертрофии, ишемии и гипоксии миокарда.

# Показания, побочные эффекты, симптомы передозировки

| Препарат     | Показания                  | Возможные побочные действия   | Симптомы передозировки                       |
|--------------|----------------------------|---|--|
| Каптоприл    | АГ, ХНК, ИБС, ХПН          | Кашель, импотенция, отек Квинке   | ↓ АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                        |
| Эналаприл    | АГ, ХНК, ИБС, ХПН, СД      | Кашель, отек Квинке   | ↓ АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                        |
| Периндоприл  | ХНК, АГ?                   | Кашель, импот., креат, отек Квинке ,  | ↓ АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, <b>смерть</b>         |
| Лизиноприл   | АГ, ХНК                    | Импотенция, кашель, отек Квинке   | ↓ АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                        |
| Фосиноприл   | АГ, ХНК                    | Кашель, креатинина, отек Квинке, фотосенсибилизация                         | ↓ АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                        |
| Квинаприл    | АГ, ХНК                    | Кашель, импотенция, креатинина, отек Квинке, фотосенсибилизация             | Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                   |
| Трандолаприл | АГ, ХНК, ИБС               | Кашель, импотенция, креатинина, отек Квинке, фотосенсибилизация             | Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                   |
| Рамиприл     | АГ, ХНК, ИБС, ОИМ, СД, ХПН | Кашель, отек Квинке, фотосенсибилизация                                     | ↓ АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                        |
| Цилазаприл   | АГ                         | Кашель, импот., креатинин, отек Квинке, тромбоцитопения, фотосенсибилизация | Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                   |
| Моэксприл    | АГ в менопаузе             | Кашель, импотенция, отек Квинке, гинекомастия, отеки                        | Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                   |
| Беназеприл   | АГ, ХНК                    | Кашель, импот, отек Квинке, налет на языке и глотке, обострение панкреатита | Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА                   |
| Спирраприл   | АГ, ХНК                    | Кашель, импотенция, креатинина, отек Квинке, фотосенсибилизация             | ↓ АД, , ↓ ЧСС, шок, почечная недостаточность |

# Спасибо за внимание

