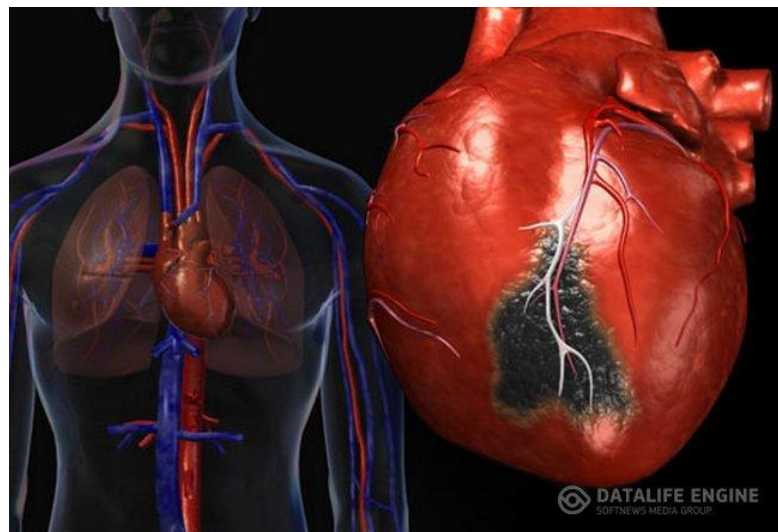


- Частота артериальной гипертензии среди населения России ~40%.
- АГ -- один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и мозговой инсульт.



- **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 α_2 -адренорецепторов – Метилдофа;

В. Стимуляторы I_1 и α_2 -рецепторов – Клонидин.

- **2. Ганглиоблокаторы –**
Пентамин.
- **3. Симпатолитики –**
Рауседил (резерпин),
Гуанетидин (октадин).
- **4. Блокаторы α -АР:**
 - α_1, α_2 -блокаторы -
Фентоламин, Тропафен;
 - α_1 -адреноблокаторы –
Празозин, Теразозин,
Доксазозин.

- **5. Блокаторы β -АР:**

- А. Неселективные β_1, β_2 – блокаторы – Пропранолол, Соталол, Пиндолол;
- Б. Селективные β_1 -блокаторы – Атенолол, Ацебутолол, Целипролол.

- **6. Блокаторы α и β -адренорецепторов**

- **(«гибридные адреноблокаторы»):**

- А. $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$, блокаторы - Карведилол, Проксодолол;
- Б. α_1, β_1 -блокаторы, β_2 -стимуляторы – Лабеталол;
- В. $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ -блокаторы, α_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 α_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 α_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.

Моксонидин –

- ↑ пресинаптические I_1 - Р и в меньшей степени α_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 β -блокатор с мембранстабилизирующим действием. Снижает АД через 30 мин после приема внутрь.

Надолол (коргард)

- неселективный β -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

- β_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

- β -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, диазоксид в/венно (после инъекции больной должен лежать).

Артериолярные вазодилататоры

- **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, β -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 -- активировать 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 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 (↑ натрийурез)
- продукции АДГ (вазопрессина)
- инактивации предсердного Na^+ -уретического гормона
- инактивации вазодилататора брадикинин
- активности симпато-адреналовой системы
- выхода из эндотелия NO (ЭРФ)
- активности фосфолипазы мембран
- (↑ синтеза PGE_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, смерть
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

