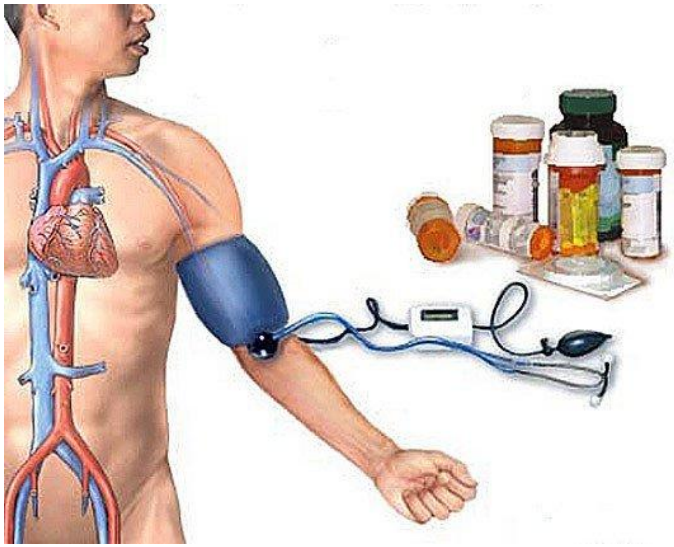
Антигипертензивные лекарственные средства.



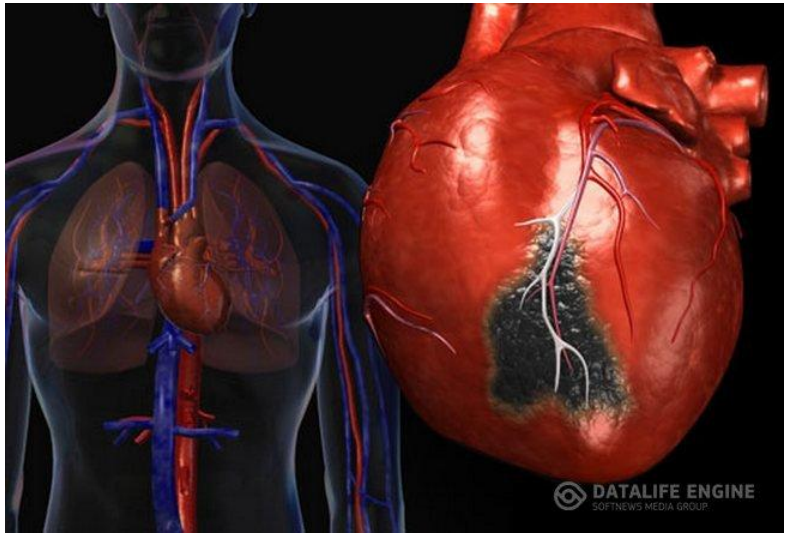
Лекция для студентов 2 курса СПО

- Частота артериальной гипертензии среди населения России~40%.
- АГ -- один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний,

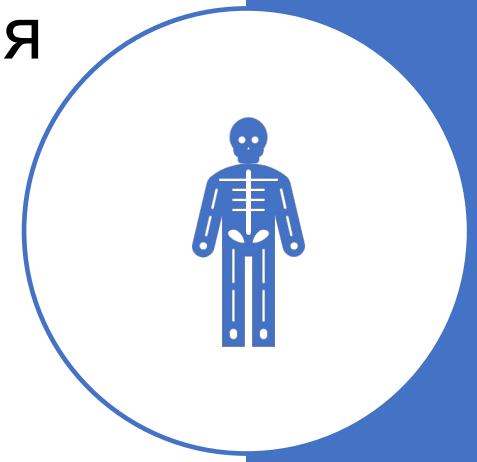
включая инфаркт

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.



Класси фикация

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,β2 – блокаторы – Пропранолол, Соталол, Пиндолол;
- Б.Селективные β1-блокаторы – Атенолол, Ацебутолол, Целипролол.
- 6. ***Блокаторы α и β-адренорецепторов***
- ***(«гибридные адреноблокаторы»):***
- А. α1, β1, β2, блокаторы - Карведилол, Проксодолол;
- Б. α1, β1-блокаторы, β2-стимуляторы – Лабеталол;
- В. α1, β1, β2-блокаторы, α2-стимуляторы – Урапидил.

II. Гуморальные гипотензивные 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 гипотензивные 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 пресинаптич. периферические α_2-ар→ торможение выделения НА.
- Однако синтез медиатора продол-жается! (симпатолитики -- истощение запасов медиатора).

Фармакокинетика:

- 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 декарбокси-лируется 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 симпати-ческих 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 30-60минут 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 простациклина.

Пропранолол (анаприлин)

- – неселективный β-блокатор с мембранстабилизирую-щим действием. Снижает АД через 30 мин после приема внутрь.

Надолол (коргард)

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

Атенолол

- β_1-блокатор, ↓ 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.**

Кардиоселективные

- 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 инактивированных 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.

Показания:

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 .

Дилтиазем

- ↓ 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 АГII.
- ↓ гипертрофию левого желудочка и мышечной оболочки артерий, ↑ в эндотелии синтез NO, улучшают качество жизни больных.

Активаторы 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 К+ каналы гладких мышц. Расширяют артерии, мало изменяют тонус емкостных сосудов и венозный возврат крови к сердцу. Однако ↑ секрецию ренина, ↑ЧСС, ↑ 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, атрит, гломерулонефрит.

Артериолярные и венозные вазодилататоры.

- **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 ортостатичская гипотензия с потерей сознания.

Фармакокинетика:

- при метаболизме появляются цианиды, период распада которых 3-4 дня. Интоксикация цианидами возможна при скорости вливания больше 5мкг/кг*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 (↑ секреции ренина).

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую 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: превращенгие АГI в АГII; инактивацию брадикинина, инактивацию энкефалина, эндорфина, субстанции Р, β-цепи инсулина

Фармакологические эффекты иАПФ

1. <u>Сосудистые:</u>

Вазодилатация

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

- **Вазопротекция**
- восстановление функции эндотелия сосудов
- ↓ агрегации Tr
- ↓ уровня фибриногена
- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол
- **2. <u>Органопротективные:</u>**
- Кардиопротекция - ↓ гипертрофии миокарда с ↑ соотношения миоциты / коллаген
- Нефропротекция

Механизм гипотензивного действия

- Образования ангиотензина II
- секреции альдостерона (↑ натрийурез)
- продукции АДГ (вазопрессина)
- инактивации предсердного Na^+-уретичес-кого гормона
- инактивации вазодилататора брадикинин
- активности симпато-адреналовой системы
- выхода из эндотелия NO (ЭРФ)
- активности фосфолипазы мембран
- (↑ синтеза $ПГЕ_2$)

Другие эффекты ингибиторов 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, фотосенси-билизация	Гипотония, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Трандолаприл	АГ, ХНК, ИБС	Кашель, импотенция, креатинина, отек Квинке, фотосенси-билизация	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
Спираприл	АГ, ХНК	Кашель, импотенция, креатинина, отек Квинке, фотосенсибилизация	↓ АД, , ↓ ЧСС, шок, почечная недост-ность

Спасибо за внимание