

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ (ГИПОТЕНЗИВНЫЕ) СРЕДСТВА



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Антигипертензивные средства - средства, понижающие повышенное артериальное давление при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия - это устойчивое превышение систолического и диастолического АД в состоянии покоя выше 140 и 90 мм рт.ст. соответственно.



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

В зависимости от причины повышения АД, различают 2 основных вида артериальной гипертензии:

Первичная артериальная гипертензия (эссенциальная) - это состояние, при котором повышенное артериальное давление является основным симптомом заболевания. Этот вид гипертензии является распространенным заболеванием, встречающимся у 15-30% взрослого населения. Возникает чаще у людей, подверженных стрессам и проживающих в промышленно развитых регионах.

Вторичная артериальная гипертензия (симптоматическая) – является одним из симптомов, возникающим на фоне других заболеваний (заболеваний почек, эндокринной системы и др.).



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Уровень артериального давления зависит от многих факторов, среди которых можно выделить 3 основных:

1. ***Сердечный выброс*** - определяется силой и частотой сокращений сердца.
2. ***Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)***
– определяется тонусом гладких мышц сосудов.
3. ***Объем циркулирующей крови (ОЦК)*** - увеличивается при задержке в организме жидкости.

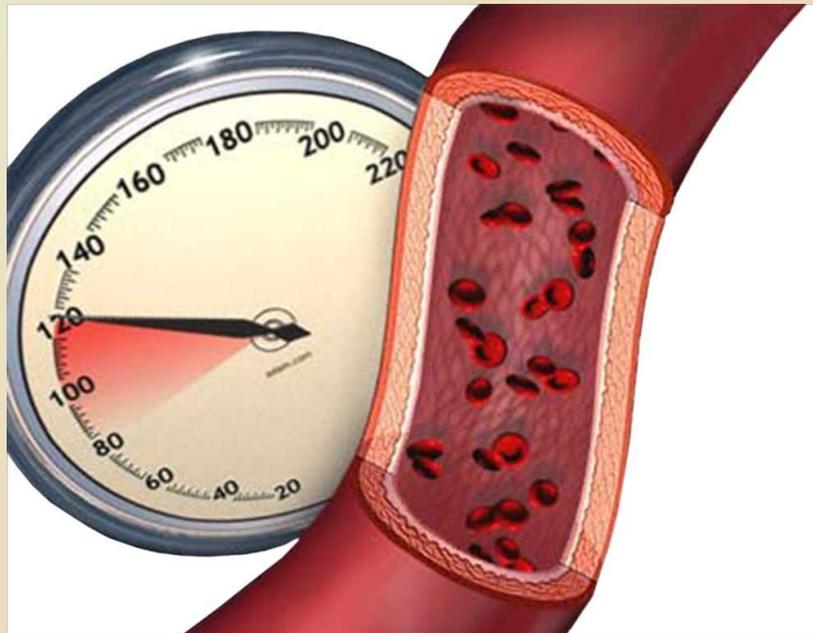
Значение имеет также вязкость и электролитный состав циркулирующей крови и другие факторы.

АД в норме прямо пропорционально работе сердце, общему периферическому сопротивлению сосудов (ОПСС) и объему циркулирующей крови (ОЦК).

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Соответственно, в создании и поддержании артериального давления участвуют **4 основных звена**:

- 1) сердце (определяет ударный и минутный объемы),
- 2) артериолы и капилляры (создают ОПСС),
- 3) посткапиллярные венулы (емкостные сосуды, определяют емкость кровеносного русла)
- 4) почки (определяют объем циркулирующей крови).



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальное давление регулируется многими механизмами, которые в норме обеспечивают его адекватный уровень как в покое, так и при различных физиологических состояниях.

Нейрогенная регуляция включает преимущественно симпатическую иннервацию сердца и сосудов (импульсы от сосудодвигательного центра поступают к кардиомиоцитам и гладкомышечным клеткам сосудов).

Гуморальная регуляция представлена вазоактивными эндогенными веществами, контролирующими тонус сосудов через соответствующие рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов.

К вазоактивным эндогенным *сосудосуживающим* веществам относят – *адреналин, норадреналин, вазопрессин, ангиотензин II, тромбоксан;*

к *сосудорасширяющим* эндогенным веществам относят – *гистамин, ацетилхолин, брадикинин, серотонин, дофамин, аденозин, АТФ.*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и объема циркулирующей крови выполняет *ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)*, основным действующим компонентом которой является ангиотензин II, а также калликреин-кининовая система, которая является депрессорной (действующие вещества - брадикинин и др).

Снижение и поддержание артериального давления на нормальном уровне позволяет предупредить развитие гипертрофии левого желудочка сердца, атеросклероза сосудов, поражение сосудов сетчатки, поражение почек.

Кроме того, при этом снижается риск развития инфаркта миокарда, инсульта.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛС

I. Антигипертензивные средства нейротропного действия:

1. Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечнососудистую систему (понижающие тонус сосудодвигательного центра) – **Метилдофа, Клонидин, Гуанфацин, Моксонидин;**

2. Ганглиоблокаторы – **Бензогексоний, Гизроний, Пентамин;**

3. Симпатолитики – **Резерпин, Гуанетидин;**

4. Адреноблокаторы:

4.1. α -адреноблокаторы:

- **Фентоламин, Феноксibenзамин, Тропафен** (неселективные);

- **Празозин, Доксазозин, Теразозин** (селективные).

4.2. β -адреноблокаторы:

- **Пропранолол, Надолол** (неселективные);

- **Атенолол, Бетаксоллол, Бисопролол, Метопролол, Небиволол** (кардиоселективные).

4.3. α -, β -адреноблокаторы: **Лабеталлол, Карведилол.**

II. Антигипертензивные средства гуморального действия (средства, снижающие активность РААС):

1. Средства, угнетающие секрецию ренина – *β -адреноблокаторы* (см. выше);
2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (*ингибиторы АПФ*) – *Каптоприл, Эналаприл, Лизиноприл, Периндоприл, Фозиноприл, Рамиприл;*
3. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа (*сартаны*) – *Лозартан, Валсартан, Ирбесартан, Телмисартан.*

III. Антигипертензивные средства миотропного действия:

1. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) 2 класса, производные дигидропиридина – *Амлодипин, Нифедипин, Фелодипин, Лацидипин;*
2. Активаторы калиевых каналов – *Миноксидил, Диазоксид;*
3. Донаторы оксида азота NO - *Натрия нитропруссид;*
4. Препараты различных фармакологических групп – *Гидралазин, Бендазол (Дибазол), Папаверин, Магния сульфат.*

IV. Диуретики (мочегонные средства) – (см. отдельную лекцию):

1. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики - *Индапамид, Гидрохлоротиазид;*
2. Петлевые диуретики - *Фуросемид.*

Антигипертензивные средства нейротропного действия

1. Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечнососудистую систему (понижающие тонус сосудодвигательного центра)

Препараты:

*Клонидин (Клофелин, Гемитон),
Гуанфацин (Эстулик),
Метилдофа (Донегит),
Моксонидин (Физиотенз),
Рилменидин
(Альбарел).*



Гипотензивный эффект *клонидина* обусловлен стимуляцией α_2 -адренорецепторов нейронов продолговатого мозга, входящих в состав сосудодвигательного центра. При применении препарата уменьшается импульсация от сосудодвигательного центра к сердцу и сосудам, снижается высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток почек. В результате этого уменьшается сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Назначают *клонидин* при лечении гипертонической болезни внутрь в таблетках. При приеме внутрь клонидин хорошо всасывается, выраженный гипотензивный эффект развивается в течение 2-4 ч, продолжительность действия составляет 6-12 ч.

С целью пролонгирования гипотензивного эффекта Клонидин включен в *трансдермальную терапевтическую систему (ТТС)* – полимерный пластырь с дозировкой на 7 дней (наклеивается один раз в неделю). При гипертензивных кризах клонидин назначают под язык (в таблетках) и парентерально (внутривенно).

ЛФ: таблетки по 0,000075 и 0,00015
0,01% раствор (амп) по 1 мл



Антигипертензивные средства нейротропного действия

Из *побочных эффектов* при систематическом применении клонидина отмечают сухость во рту, седативный эффект, депрессию, сонливость, головокружение, задержку натрия, жидкости, появление отеков, запоры.

Клонидин потенцирует действие этилового спирта, снотворных наркотического типа действия. Не рекомендуется при приеме клонидина употребление спиртных напитков.

При резком прекращении приема клонидина возникает *синдром отмены*, который выражается в развитии гипертензивного криза. Поэтому отмену препарата производят с постепенным снижением дозы в течение 7-10 дней.

Клонидин понижает внутриглазное давление, уменьшая секрецию внутриглазной жидкости. Препарат обладает центральным анальгезирующим действием и выраженным седативным эффектом.

ЛФ: растворы 0,125%, 0,25% и 0,5 % в тубиках-капельницах по 1,5 мл.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Гуанфацин (Эстулик) за счет стимуляции центральных α_2 -адренорецепторов вызывает уменьшение симпатических влияний на сердечнососудистую систему. Действует подобно клонидину, но *более продолжительно*. Длительность гипотензивного эффекта 24 ч. Назначают 1 раз в сутки.
ДФ: таблетки по 0,0005 г, 0,001 г, 0,002 г.

Побочные эффекты аналогичны таковым для клонидина. Седативный эффект *гуанфацина* менее выражен, чем у *клонидина*, и меньше вероятность развития синдрома отмены.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Метилдофа (Допегит) оказывает гипотензивное действие за счет превращения в метилнорадреналин, который стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы нейронов продолговатого мозга и таким образом снижает активность сосудодвигательного центра. Это приводит к снижению ОПСС и уменьшению АД. Гипотензивный эффект при приеме препарата внутрь наступает через 3-5 ч и продолжается в течение суток. При приеме препарата отмечаются сухость во рту, ортостатическая гипотензия, задержка натрия и жидкости в организме, отеки, запоры.

Аналогично Клофелину действие Метилдофы на ЦНС проявляется сонливостью и седативным эффектом. Кроме того, возможны нарушение функции печени, явления паркинсонизма, лейкопения, гемолитическая анемия, нарушения половых функций и др.

ЛФ: таблетки по 0,25 г.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Клонидин, Гуанфацин и Метилдофа представляют первое поколение гипотензивных препаратов центрального действия. Присущие им побочные эффекты, трудности в дозировании и развитие синдрома отмены ограничивают их применение.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Моксонидин (Физиотенз) избирательно стимулирует имидазолиновые рецепторы и в меньшей степени α_2 -адренорецепторы нейронов в продолговатом мозге и в связи с этим тормозит активность сосудодвигательного центра.

Моксонидин хорошо всасывается при приеме внутрь, не метаболизируется при первом прохождении через печень, что объясняет его высокую биодоступность. Препарат назначают 1-2 раза в сутки.

ЛФ: таблетки по 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г.

Из *побочных эффектов* отмечаются сухость во рту, головокружение, слабость и утомляемость. Побочные эффекты (сухость во рту, седативный эффект) выражены у него в существенно меньшей степени, чем у других гипотензивных средств центрального действия, в меньшей степени выражен синдром отмены.



Антигипертензивные средства нейротропного действия

2. Ганглиоблокаторы

Препараты:

Гексаметония бензосульфонат (Бензогексоний),

Азаметония бромид (Пентамин),

Трепирия йодид (Гигроний).

Препараты этой группы применяют для купирования гипертензивных кризов (быстрого снижения давления), при отеке легких на фоне повышенного АД, при спазме периферических сосудов.

Ганглиоблокаторы короткого действия используют при хирургических операциях *для управляемой гипотензии*. Вещества вводят внутривенно капельно, при этом снижение артериального давления способствует уменьшению кровотечения из сосудов операционного поля, а при нейрохирургических операциях препятствует развитию отека мозга. Кроме того, можно уменьшить нежелательные рефлекторные реакции на сердце и сосуды, которые возникают во время операции.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Ганглиоблокаторы вызывают блокаду симпатических ганглиев, что приводит к уменьшению тонуса артериальных сосудов и снижению АД, расширению вен и снижению венозного давления. Однако одновременная блокада парасимпатических ганглиев может привести к возникновению тахикардии, а также проявляется рядом других *побочных эффектов* (нарушение аккомодации, сухость во рту, атония кишечника и мочевого пузыря). Кроме того, вследствие расширения венозных сосудов существует опасность развития ортостатического коллапса.

Несмотря на высокую эффективность ганглиоблокаторов как гипотензивных средств, они в настоящее время *используются редко* — в основном при *гипертензивных кризах*. Вводят парентерально.

Продолжительность действия 2,5-3 ч.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Формы выпуска препаратов:

Бензогексоний – таблетки по 0,1 и 0,25;

2,5% раствор (амп) по 1 мл

Гигроний – порошок по 0,1 г (амп) по 10 мл

Пентамин - 5% раствор (амп) по 1 мл и 2 мл



Ганглиоблокаторы *противопоказаны* при выраженной гипотензии, шоке, инфаркте миокарда, поражениях печени и почек.

Ганглиоблокаторы нельзя применять у больных с закрытоугольной глаукомой, так как в связи с расширением зрачка происходит ухудшение оттока жидкости из передней камеры глаза, что может привести к повышению внутриглазного давления.

В связи с замедлением тока крови ганглиоблокаторы *противопоказаны* при повышенной склонности к тромбообразованию.

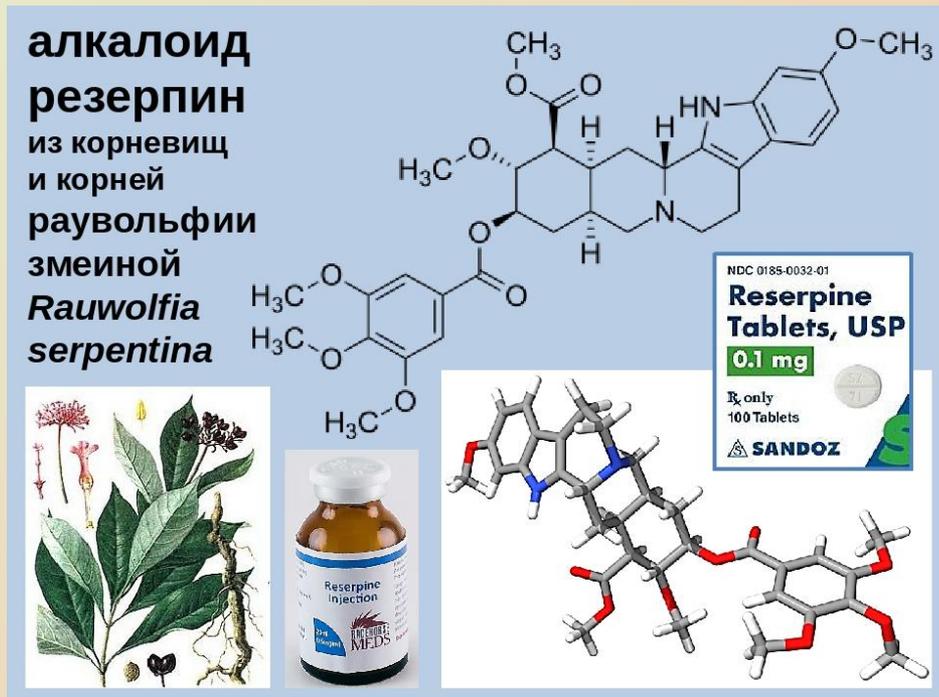
Антигипертензивные средства нейротропного действия

3. Симпатолитики

Препараты:

Резерпин,

Гуанетидин (Октадин)



Препараты этой группы снижают артериальное давление, угнетая высвобождение норадреналина из окончаний симпатических адренергических волокон. Это приводит к снижению сердечного выброса и тонуса периферических сосудов.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина в везикулах. В цитоплазме варикозных утолщений норадреналин разрушается МАО. Это приводит к истощению запасов норадреналина и уменьшению его высвобождения из окончаний адренергических волокон. В результате снижается сердечный выброс и уменьшается ОПСС => АД снижается. Резерпин применяют в комплексном лечении гипертонической болезни. Развитие гипотензивного эффекта происходит постепенно, выраженный эффект отмечается через 1-2 недели, действует длительно. Препарат оказывает угнетающее действие на ЦНС, истощая запасы норадреналина, дофамина и серотонина, что проявляется в виде сонливости, паркинсонизма, депрессии. Кроме того, препарат вызывает брадикардию, заложенность носа, повышает секрецию НСЛ (может вызвать язвенно-эрозивный эффект).

ДФ: таблетки по 0,0001 и 0,00025 г;

0,1% и 0,25 % раствор по 1 мл (амп).

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Гуанетидин препятствует обратному захвату норадреналина

варикозными утолщениями, сам подвергается нейрональному захвату с помощью тех же транспортных систем и накапливается в везикулах, вытесняя из них норадреналин, что приводит к истощению его запасов и уменьшению высвобождения в синаптическую щель.

Гуанетидин в отличие от резерпина чаще вызывает ортостатический коллапс.

Гуанетидин *эффективнее* резерпина, но в связи с выраженными побочными эффектами его применяют *редко*.

ЛФ: таблетки по 0,025 г



Антигипертензивные средства нейротропного действия

4. Адреноблокаторы

4.1. α -адреноблокаторы

Фентоламин (Регитин) и *Феноксипензамин* оказывают неселективное действие, блокируя α_1, α_2 -адренорецепторы. Они противодействуют эффектам адреналина и норадреналина и вызывают расширение артерий, уменьшение ОПСС и снижение АД, расширение вен и снижение венозного давления. Блокируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, они повышают выделение норадреналина окончаниями симпатических волокон, что приводит к тахикардии. Кроме того, они вызывают рефлекторную тахикардию.

Неселективные α_1, α_2 -адреноблокаторы преимущественно применяются для диагностики и лечения вторичной артериальной гипертензии, связанной с опухолью надпочечников (*феохромоцитомы*), а также при спазмах периферических сосудов (*болезнь Рейно, эндартериит*). Введение этих препаратов часто сопровождается развитием тахикардии и ортостатической гипотензии.

Антигипертензивные средства нейротропного действия

Селективные α_1 -адреноблокаторы – *Празозин (Минипресс), Доксазозин, Теразозин*, блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы, вызывают расширение сосудов и уменьшение ОПСС, что приводит к снижению АД, вследствие чего вызывают рефлекторную тахикардию. Блокируя α -адренорецепторы вен, понижают венозное давление.

«Феномен первой дозы», который проявляется ортостатической гипотензией, может возникнуть после приема начальной дозы *празозина*, поэтому важно начинать лечение артериальной гипертензии с наименьших (пороговых) доз препарата с последующим их увеличением.

4.2. β -адреноблокаторы

Препараты этой группы занимают ведущее место в лечении артериальной гипертензии. Используются как неселективные β_1, β_2 -адреноблокаторы – *Пропранолол (Анаприлин), Надолол (Коргард)*, так и кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы – *Атенолол (Тенормин), Бетаксолол (Локрен), Небиволол (Небилет), Бисопролол (Конкор, Бипрол, Бидоп), Метопролол (Эгилок, Беталок, Вазокардин).*

Антигипертензивные средства нейротропного действия



Антигипертензивные средства нейротропного действия

Гуанетидин препятствует обратному захвату норадреналина

варикозными утолщениями, сам подвергается нейрональному захвату с помощью тех же транспортных систем и накапливается в везикулах, вытесняя из них норадреналин, что приводит к истощению его запасов и уменьшению высвобождения в синаптическую щель.

Гуанетидин в отличие от резерпина чаще вызывает ортостатический коллапс.

Гуанетидин *эффективнее* резерпина, но в связи с выраженными побочными эффектами его применяют *редко*.

ЛФ: таблетки по 0,025 г



Антигипертензивные средства нейротропного действия

Гуанетидин препятствует обратному захвату норадреналина

варикозными утолщениями, сам подвергается нейрональному захвату с помощью тех же транспортных систем и накапливается в везикулах, вытесняя из них норадреналин, что приводит к истощению его запасов и уменьшению высвобождения в синаптическую щель.

Гуанетидин в отличие от резерпина чаще вызывает ортостатический коллапс.

Гуанетидин *эффективнее* резерпина, но в связи с выраженными побочными эффектами его применяют *редко*.

ЛФ: таблетки по 0,025 г



Спасибо за
внимание!

