

A close-up photograph of a person's hands, wearing a white lab coat, holding a stack of approximately ten blister packs of various colored pills. The pills are in different colors including yellow, pink, orange, white, blue, and green. The background is a plain white surface.

Антигипертензивные препараты

Кафедра фармакологии

Антигипертензивные препараты – это группа лекарств, которые принимают при артериальной гипертензии для снижения показателей АД. Применяются эти препараты в разных ситуациях, как для лечения гипертонической болезни эссенциального типа, так и при проявлении повышенного АД в виде симптома при других заболеваниях.

Классификация:



I. Средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической инервации на сердечно-сосудистую систему (нейротропные средства)

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:

- Клофелин;
- Гуанфацин;
- Метилдофа;
- Моксонидин;

2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)

- Пентамин;
- Гигроний;

3. Средства, угнетающие адренергетические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики)

- Резерпин;

4. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)

А. α -адреноблокаторы

- Блокирующие пост- и пресинаптические α -адренорецепторы

- Фентоламин;
- Тропафен;

- Блокирующие постсинаптические α_1 -адренорецепторы:

- Празозин;
- Б. *b*-адреноблокаторы:

- Блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы:

- Анаприлин;

- Блокирующие преимущественно β_1 -адренорецепторы:

- Атенолол;
- Талинолол;
- Метопролол;

В. β -, α -адреноблокаторы:

- Лабеталол; карведилол

Вазодилататоры:

Нитропруссид натрия (нанипрус)

II. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления:

1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензивную систему:

A. Ингибиторы синтеза ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)

Содержащие SH-группу:

- Каптоприл; зофеноприл

Содержащие карбоксильную группу:

- Эналаприл; эналаприлат; лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, квинаприл, цилазаприл

Содержащие фосфонильную группу:

- Фозинроприл

B. Блокаторы ангиотензивных рецепторов (AT1)

- Лозартан;
- Валсартан
- Кандесартан
- Телмисартан

B. Ингибиторы ренина

Алискирен

Комбинированные препараты:

Алискирен + гидрохлортиазид (Ко-расилез)

Алискирен + валсартан (Расилез дио)

2. Ингибиторы вазопептида:

- Омапатрилат;

III. Препараты миотропного действия (миотропные средства):

1. Средства, влияющие на ионные каналы:

А) Блокаторы кальциевых каналов:

- Нифедипин (кордафен, кордафлекс, адалат, кордипин)
- Фелодипин (плендил)
- Амлодипин (амплотоп, норваск)
- Лацидипин (лаципил, сакур)
- Верапамил (изоптин)
- Дилтиазем (кардил)

Б) Активаторы калиевых каналов

- Диазоксид;
- Миноксидил;

2. Донаторы окиси азота (NO)

- Натрия нитропруссид;

3. Разные препараты:

- Апрессин;
- Дибазол;
- Магния сульфат;

IV. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (ДИУРЕТИКИ):

Тиазидные тиазидоподобные:

- Гидрохлортиазид, клопамид – в составе комбинированного препарата клопамид + пиндолол («Вискалдикс»), индапамид

«Петлевые» диуретики

- Фуросемид, Торасемид, этакриновая кислота

Калий-сберегающие диуретики, антогонисты альдостерона

- Спиринолактон, эплеренон

VI. Комбинированные препараты:

Препараты, содержащие тиазидный диуретик гидрохлортиазид:

«Двойные» комбинации:

С иАПФ

Гидрохлортиазид + каптоприл («Капозид»)

Гидрохлортиазид + Эналаприл («Ко-ренитек», «Энап-Н», «Рениприл ГТ», «Берлиприл плюс»)

С АРА2

Гидрохлортиазид + валсартан («Ко-диован», «Вальсакор», «Ванатекс комби»)

Гидрохлортиазид + лозартан («Лозап плюс», «Лозартан Н Рихтер», «Лозарел Плюс», «Симартан-Н», «Блоктран ГТ»)

С β -блокаторами

Гидрохлортиазид + небиволол («Небилонг Н»)

С ингибитором ренина

Гидрохлортиазид + алискирен («Ко-расилез»)

«Тройные» комбинации

Гидрохлортиазид+амлодипин+валсартан («Ко-Эксфорж»)

Гидрохлортиазид+резерпин+дигидралазин («Адельфан-Эзидрекс»)

VII. Комбинированные препараты:

Препараты, содержащие тиазидоподобные диуретики - сульфонамиды:

«Двойные» комбинации:

С и АПФ

Индапамид + Периндоприла аргинин («Нолипрел А», «Нолипрел А форте», «Нолипрел А Би-форте»)

С β -адреноблокатором:

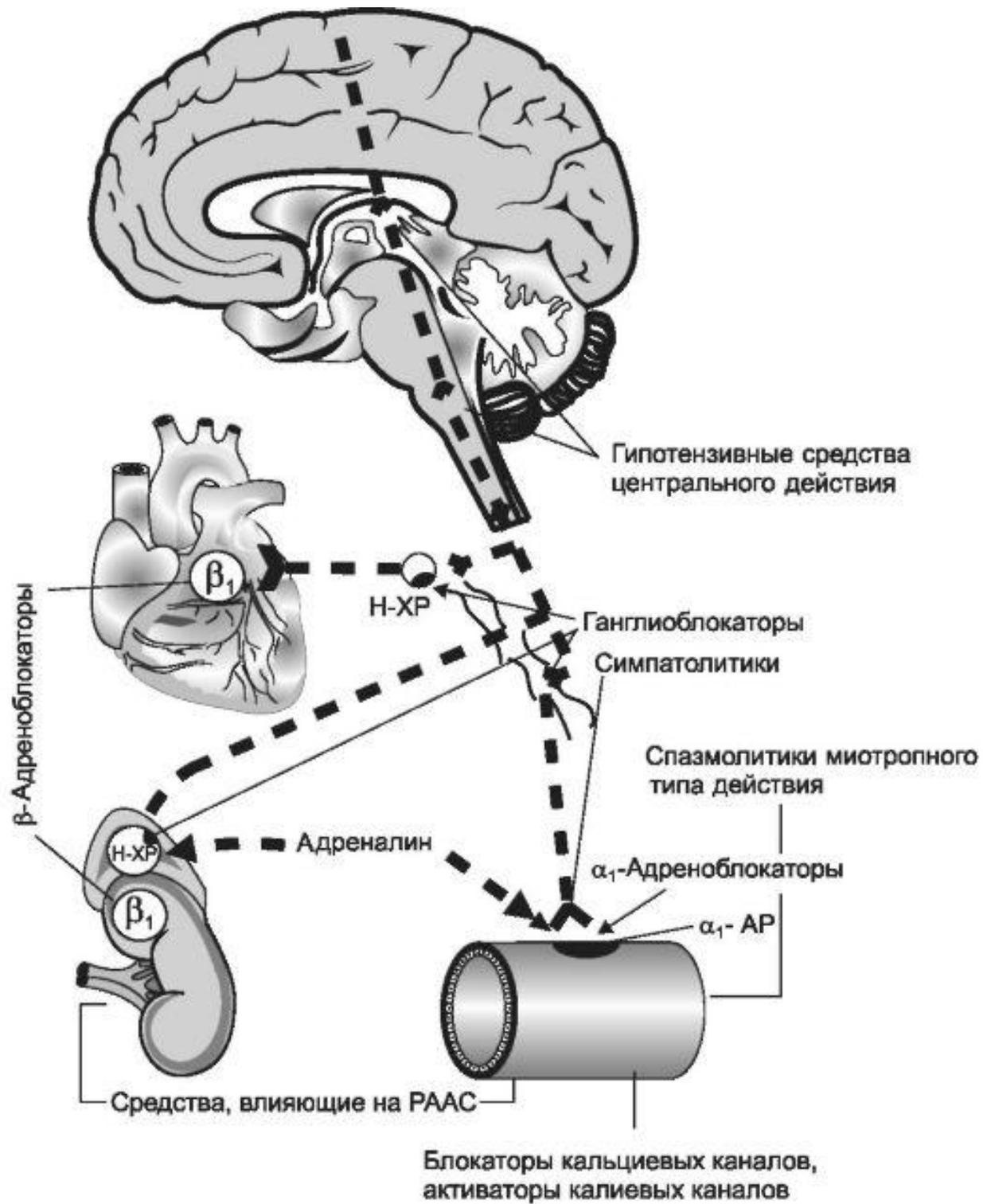
Хлорталидон + атенолол («Тенорик», «Атенолол композитум Сандоз», «Теноретик»)

Клопамид + пиндолол («Вискалдикс»)

«Тройные» комбинации:

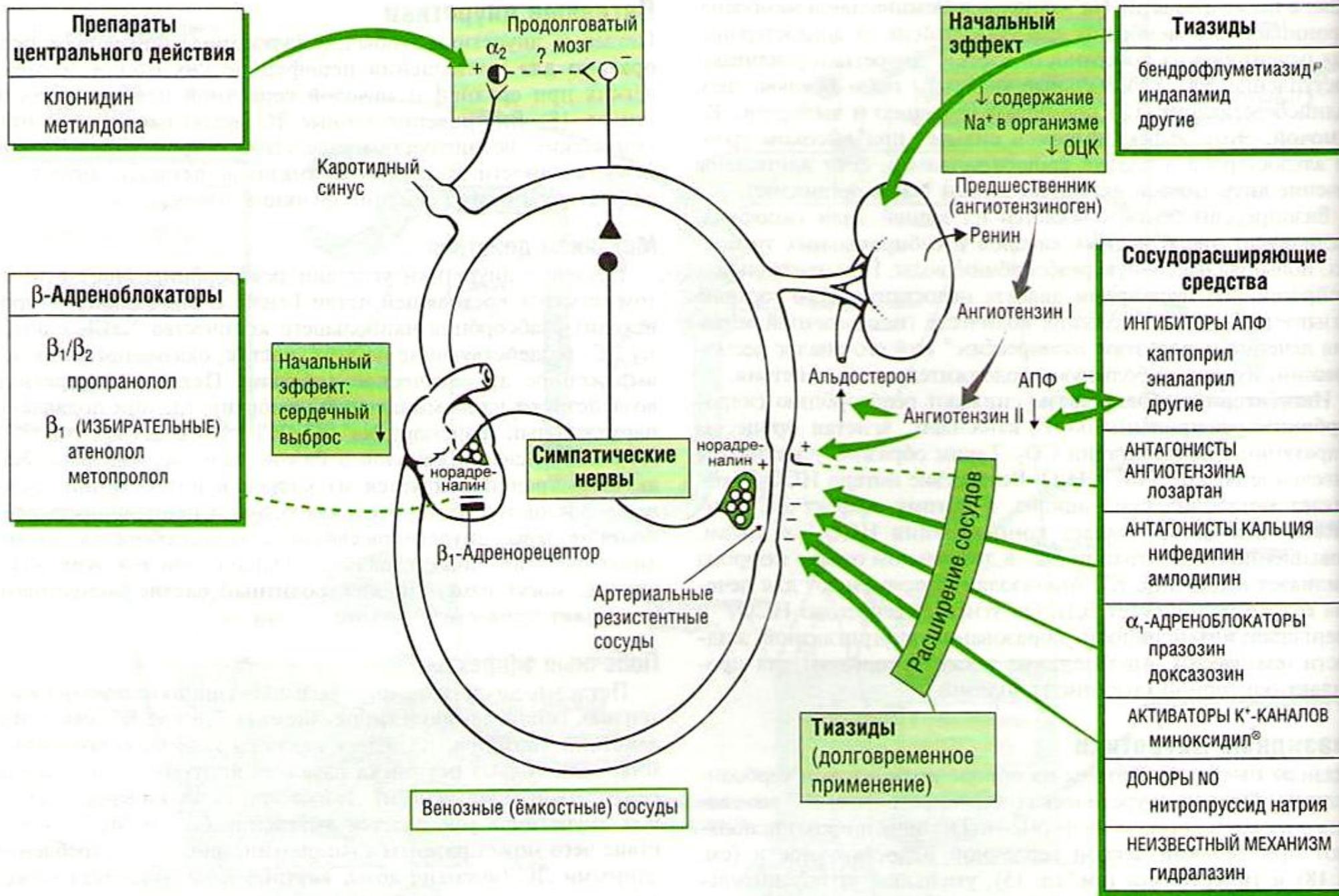
Индапамид + амлодипин + периндоприл («Триплиksam», «Ко-Дальнева»)

Клопамид + дигидроэргокристин + резерпин («Норматенс»)



Блокаторы кальциевых каналов,
активаторы калиевых каналов

Антигипертензивные лекарственные средства



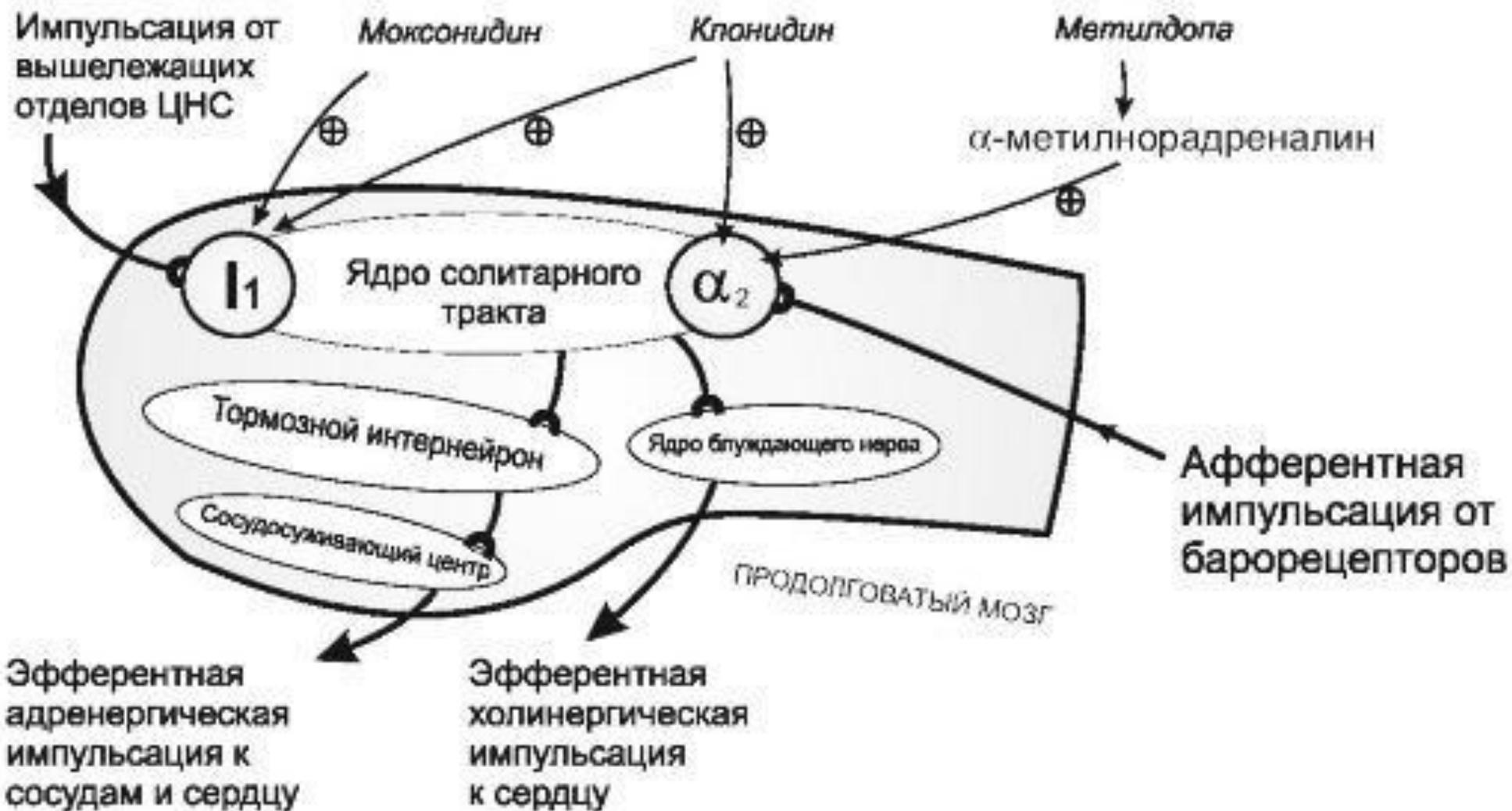
Нейротропные средства

1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров (клофелин, метилдофа)
2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (пентамин)
3. Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (резерпин)
4. Средства, блокирующие адренорецепторы (анаприлин, лабеталол, празозин)

Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:

- К таким средствам относят метилдопу, клонидин, гуанфацин, моксонидин. Принципиальный механизм их действия сходен. Они снижают тонус вазомоторных центров за счет активации ядра солитарного тракта.

Механизм действия нейротропных антигипертензивных препаратов



Препараты центрального действия

- **Клонидин, гуанфацил** – агонист (активатор) тормозных альфа2-адренорецепторов и тормозных имидазолиновых I1-рецепторов на мембранах нейронов продолговатого мозга (ядро солитарного тракта)

Они ослабляют симпатическую иннервацию на тонус сосудов (снижается ОПС) и сердца (снижается МОК)
- **Метилдопа** – пролекарство. В ЦНС превращается в метилнорадреналин, который стимулирует альфа2-адренорецепторы.
- **Моксонидин, рилменидин** – преимущественно влияет на I1-рецепторы и слабо на альфа2-адренорецепторы

Препараты центрального действия

- **Клофелин** применяется для купирования гипертонического криза (таблетки под язык), 0,01% раствор в/в медленно или капельно, в/м, в комплексной терапии при злокачественной гипертонии.
Побочные эффекты: синдром отдачи, сухость во рту, избыточное седативное действие, брадикардия, запор, отеки, головная боль
- **Метилдопа (допегит)** – в лечении гипертензии у беременных.
Побочные эффекты: повышенная седатация, сухость во рту, заложенность носа, отёки, нарушение функции печени, экстрапирамидные нарушения (паркинсонизм)

Препараты центрального действия

- **Моксонидин, рилменидин** – длительное действие до 24 ч. Применяются в лечении ГБ у больных с сахарным диабетом и ожирением, при метаболическом синдроме. Рилменидин лучше переносится. При длительном применении гипергликемию и резистентность к инсулину, усиливают липолиз, снижают холестерин в крови.

Побочные эффекты: сухость во рту, головная боль, слабость.

Ганглиоблокаторы

- **Азаметония бромид** – в настоящее время используется как средство для купирования гипертонического криза, блокируют симпатические ганглии, что способствует снижению ОПС, за счет расширения артериальных сосудов и уменьшения МОК, вследствие расширения венозных сосудов.

Побочные эффекты: выключение передачи в парасимпатических ганглиях способствует сухости во рту, запорах, нарушению зрения, задержке мочеотделения. Привыкание, ортостатический коллапс, снижение почечного кровотока с гиперпродукцией ренина и тромбообразованием.

Альфа-адреноблокаторы

- **Фентоламин** – неселективный, блокирует альфа1,альфа2-адреноблокатор. Из-за выраженной тахикардии в настоящее время не применяется.
- **Доксазозин, теразозин** – селективные, блокируют постсинаптические альфа1-адренорецепторы. Применяется при АГ в сопровождении с ДГПЖ, сахарным диабетом, повышенным уровнем холестерина, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, ХОБЛ.
- **Урапидил** – применяется при гипертонических кризах, внутривенно медленно капельно 0,5% раствор 5-10 мл, при тяжелых рефрактерных формах АГ, внутрь капсулы пролонгированного действия по 30-60 мг 2 раза в сутки. Показано при гипертензивной энцефалопатии, инсульте, ОСМ на фоне высокого АД.
- **Побочные эффекты:** головная боль, сухость во рту, заложенность носа, отеки, рефлексорная тахикардия, учащение приступов стенокардии, депрессия, сонливость, кожная сыпь.
- Нельзя применять беременным и при ИБС.

Бета-адреноблокаторы

- **Неселективные (влияние на β_1 -, β_2 - рецепторы)** - пропранолол (анаприлин*), надолол (коргард*)
- **Селективные (влияние на β_1 -рецепторы)** - атенолол (тенормин*), бетаксолол (локрен*), бисопролол (конкор*), небиволол (небилет*), метопролол, талинолол
- **Механизмы антигипертензивного действия:**
 - блокада β_1 -адренорецепторов сердца приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений, уменьшению сердечного выброса и снижению систолического давления
 - блокада β_1 -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек вызывает уменьшение выделения ренина и снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
 - Уменьшение вазоконстрикторного действия ангиотензина II приводит к расширению кровеносных сосудов, снижению ОПСС и диастолического давления. применение β -адреноблокаторов восстанавливает чувствительность барорецепторного депрессорного рефлекса
 - блокада пресинаптических β_2 -адренорецепторов приводит к уменьшению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических волокон и уменьшению адренергической иннервации кровеносных сосудов

Бета-адреноблокаторы

Побочные эффекты:

- Возникновение или усугубление ХСН из-за повышения тонуса симпатической иннервации
- Нарушение проводимости – AV-блокады, брадикардии
- Ухудшение общего периферического кровообращения (кроме небиволола), приводящее перемежающаяся хромота, боли в мышцах, похолодание конечностей (вплоть до гангрены)
- Бронхоспазм
- Нарушение сна, бессонница, сонливость, редко галлюцинации
- Ингибирование гликогенолиза – тяжелая гипогликемия
- Ингибирование липолиза жировой ткани – повышение холестерина и триглицеридов в крови
- Диспептические расстройства
- Аллергические реакции
- Синдром отмены

• α -, β -Адреноблокаторы

- **Карведилол (дилатренд*)**, **лабеталол**. Блокируют α_1 - , β_1 - и β_2 - адренорецепторы. За счет этого уменьшается ЧСС, снижается МОК, предотвращается рефлекторная тахикардия и постепенно уменьшается активность РАСС.
- Показано применение при сочетании АГ с ХСН и ИБС. Карведилол - липофильный препарат, внутрь назначается с малых доз (в больших дозах может вызвать ортостатический коллапс)
- **Золепродолол (альбетор)** показан при ГБ с ИБС, тахиаритмией, ХСН. При кризах – внутривенно капельно.

Симпатолитики

- Препараты растительного происхождения Раувольфии алкалоиды (раунатин и чистый алкалоид Раувольфии резерпин)
- Блокируют запасы норадреналина на пресинаптическом уровне, повышают тонус парасимпатической иннервации, расширяют сосуды, понижают ОПС, уменьшают МОК, за счет торможения симпатической иннервации. Эффект медленно устанавливается через 1, 2 недели.
- Побочные эффекты: вялость, сонливость, депрессия, паркинсонизм, за счет повышения тонуса парасимпатических центров усиливается секреция желез и моторика ЖКТ (обострение язвенных болезней желудка, поносы), бронхоспазм, блокады на фоне брадикардии, набухание слизистой носа

Ингибиторы АПФ

1. Содержащие SH-группу:

- каптоприл;
- зофеноприл *;

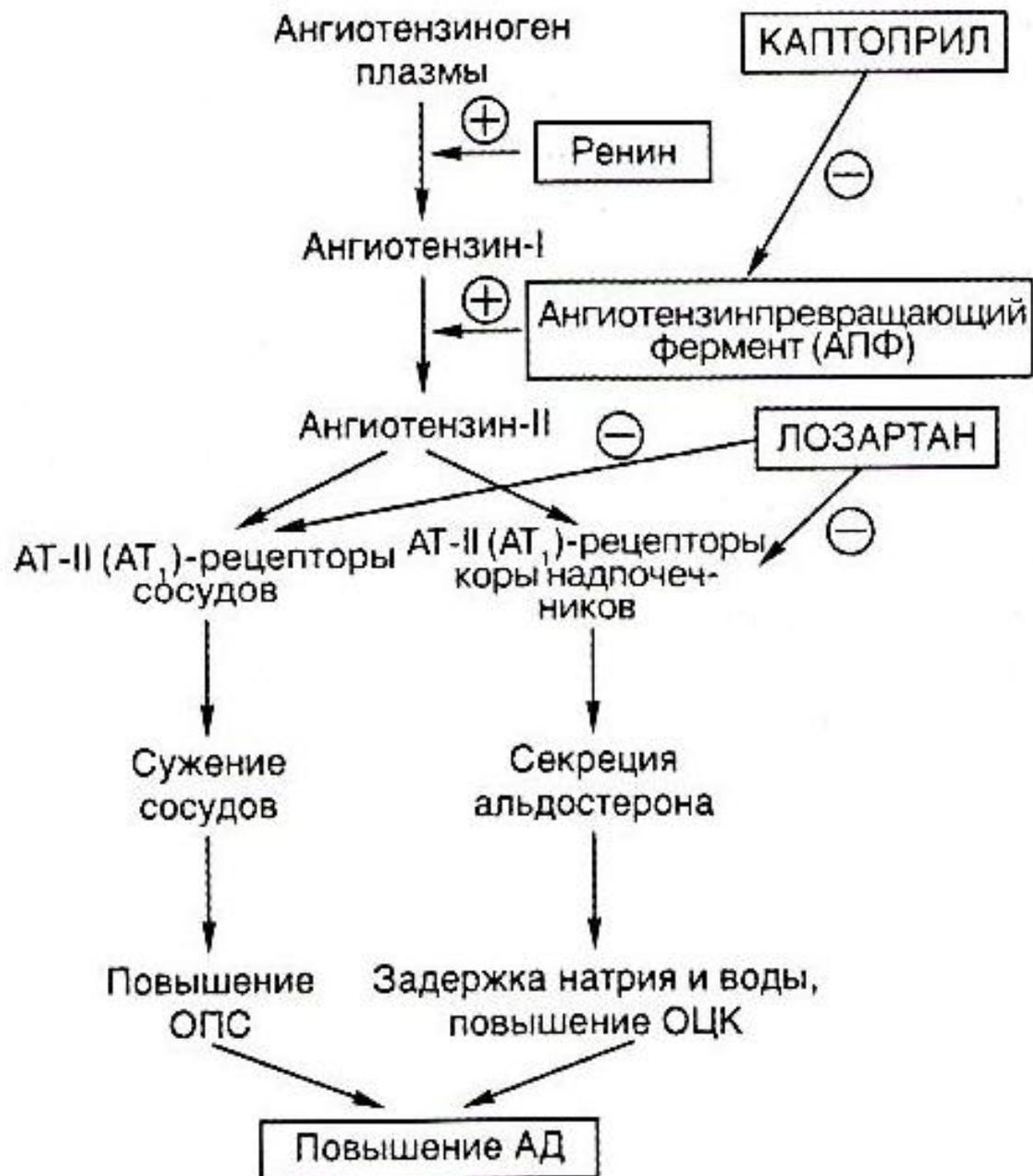
2. Карбоксиалкилдипептиды:

- эналаприл*;
- периндоприл*;
- рамиприл*;
- лизиноприл*; и т.д.

3. Фосфорсодержащие:

- фозиноприл.

Механизм действия иАПФ



Ингибиторы АПФ

Показания к применению: ХСН, АГ у больных с сахарным диабетом. Каптоприл при кризах.

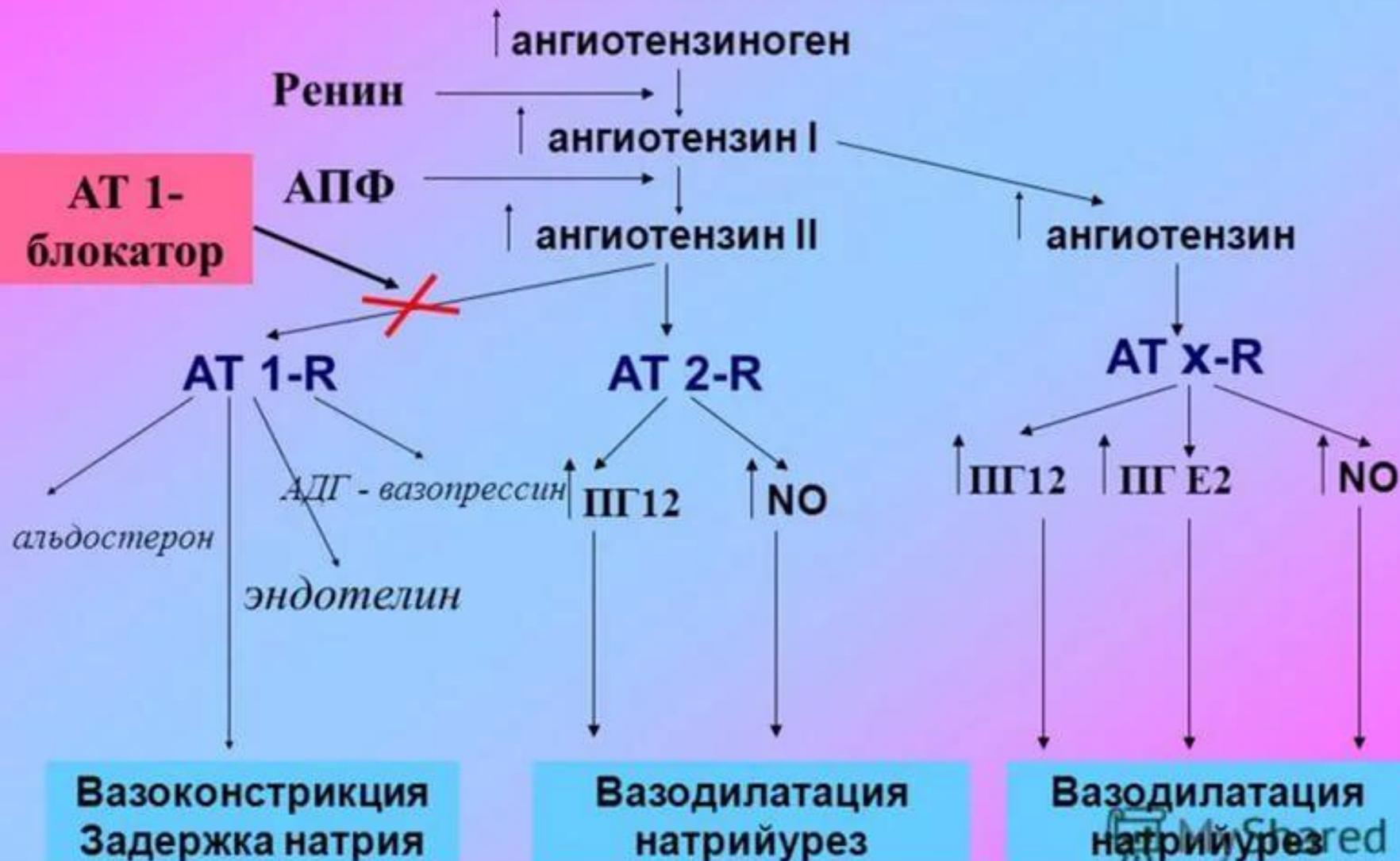
Побочные эффекты: избыточная гипотензия при повышенных дозах иАПФ, сухой кашель, кожные высыпания, ангионевротический отёк, лейкопения, искажение или потеря вкуса, у больных со стенозом почечных артерий – ухудшение функций почек, головокружение, головная боль, гиперкалемия

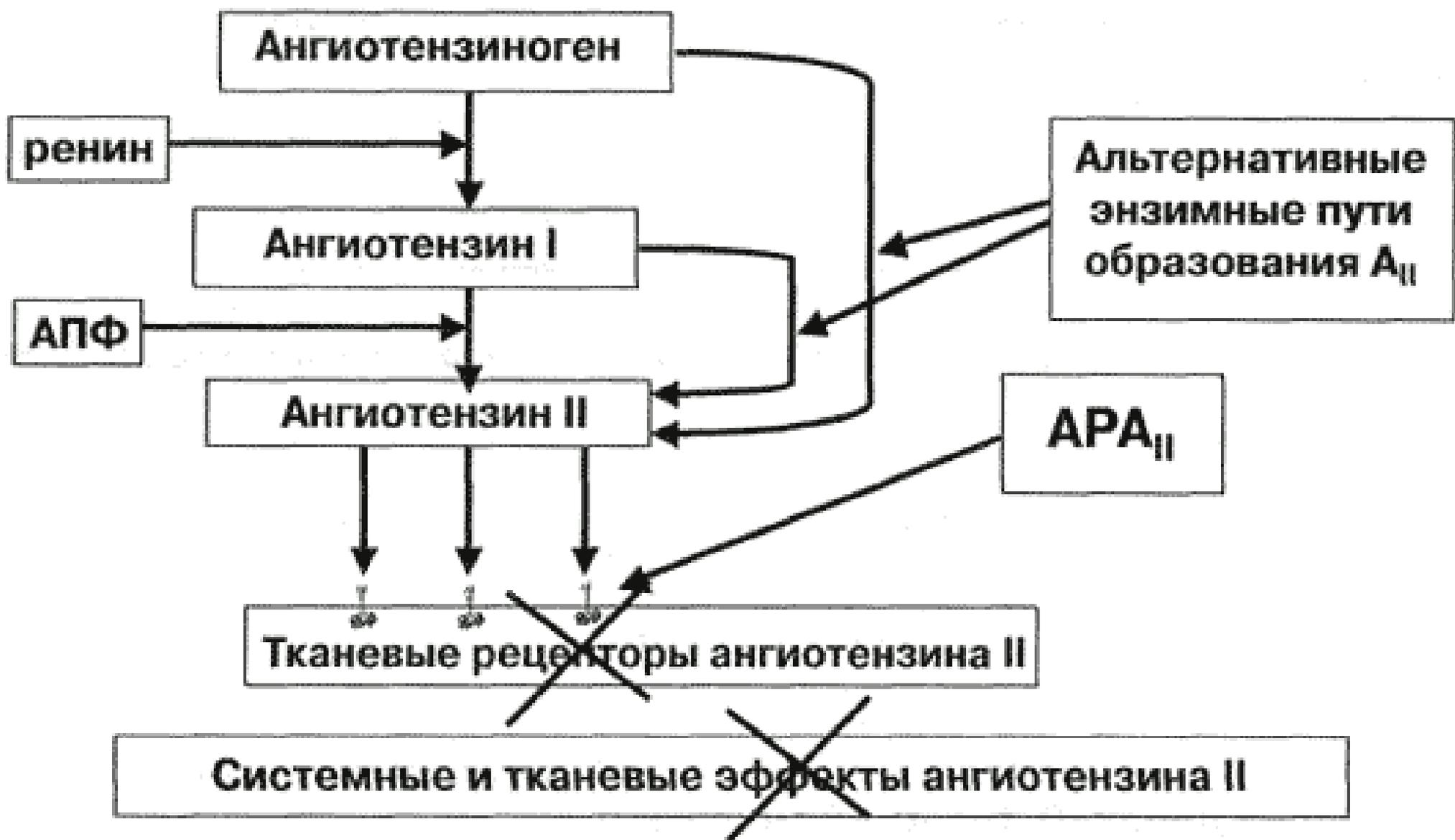
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов::

1. Лозартан (козаар)
2. Вальсартан (валс)
3. Ирбесартан (апровель)
4. Кандесартан (атаканд)
5. Телмисартан (микардис)
6. Эпросартан (теветен)

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов:

Схема действия блокаторов AT-1 ангиотензиновых рецепторов





Лозартан

Эффективное вещество, входящее в группу сартанов. "Лозартан" - блокатор-антагонист рецепторов ангиотензина 2. Его отличием от других препаратов является существенное увеличение толерантности к физической нагрузке у людей, страдающих сердечной недостаточностью. Действие вещества становится максимальным уже спустя шесть часов с момента приема лекарства. Желаемый эффект достигается через три-шесть недель применения препарата.

Основными показаниями к использованию являются:

- сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- уменьшение риска развития инсульта у тех пациентов, у которых есть предпосылки к этому.
- Запрещено использовать "Лозартан" в период вынашивания ребенка и во время грудного вскармливания, а также в случае наличия индивидуальной чувствительности к отдельным компонентам препарата.

Ингибиторы ренина

Алискирен (риксила, расилез) – первый селективный ингибитор ренина.

Применяется чаще в комбинированной терапии ГБ

Побочный эффект: диарея

Противопоказан при стенозе почечных артерий и ХПН

Ингибиторы вазопептида:



Препараты этого класса, в отличие от ингибиторов АПФ, дополнительно подавляют активность нейтральной эндопептидазы, которая участвует в регуляции эффекторных звеньев ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой и эндотелиновой систем, а также в метаболизме адреномедуллина и натрийуретических пептидов.



Схема 14.5. Механизм действия ингибитора вазопептидаз омапатрилата.

Примечание. В инактивации брадикинина принимает участие и АПФ. AI — ангиотензин I. Вертикальными красными стрелками обозначены изменения концентрации и эффектов (стрелка вверх — повышение, стрелка вниз — снижение).

⊖ — ингибирующее действие; ⊕ — стимулирующее действие

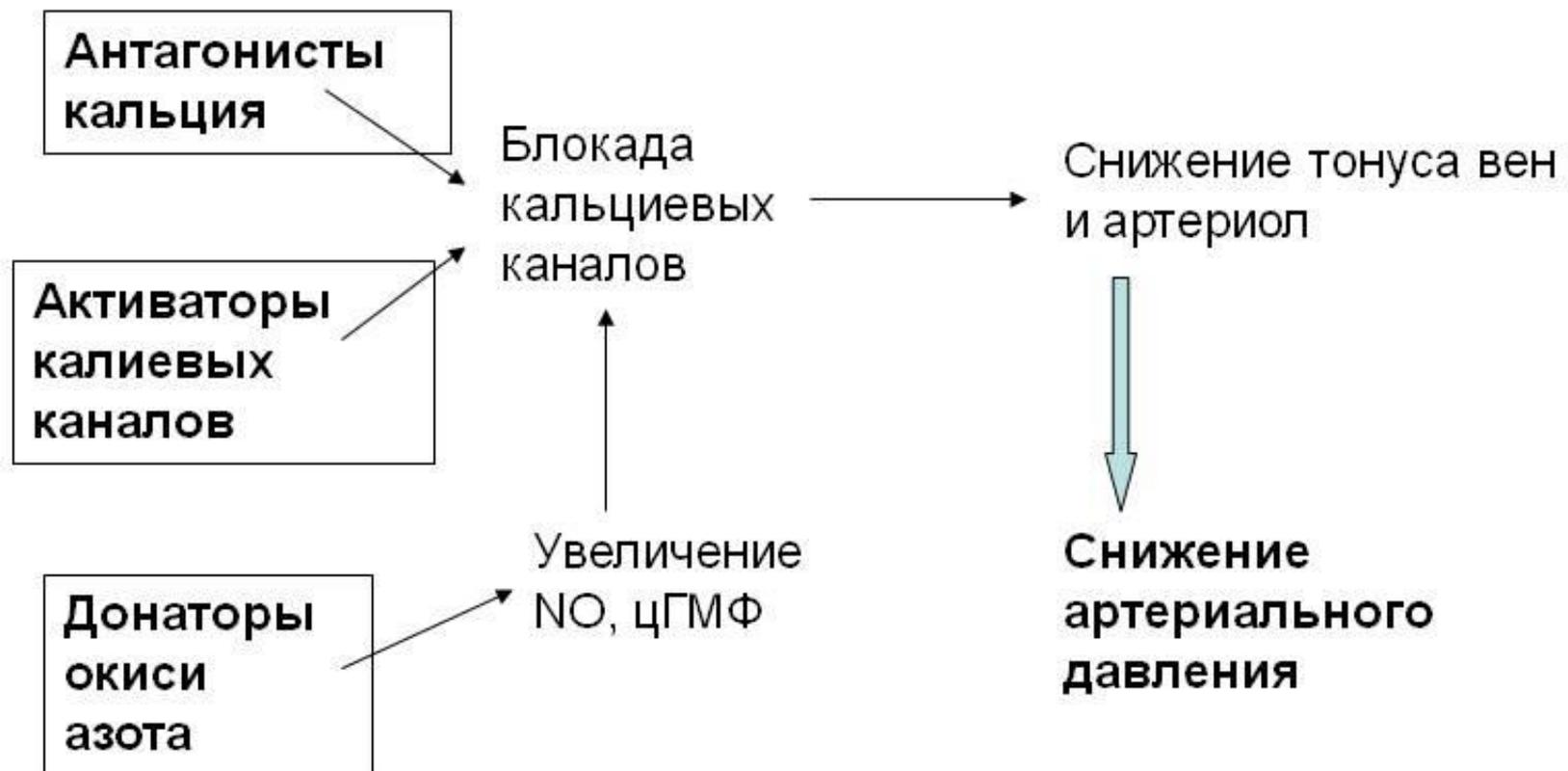
Препараты миотропного действия (миотропные средства):

Миотропные средства

К этой группе относят препараты, которые действуют на гладкие мышцы кровеносных сосудов и вызывают их расширение



Механизм действия миотропных средств



Препараты миотропного действия.

Активаторы К-каналов

(миноксидил, diaзоксид, никорандил, пиноцидил)

открытие К-каналов



K⁺ выходит из клетки



гиперполяризация мембраны,



нарушение открытия потенциал-зависимых Ca-каналов,



снижение поступления Ca²⁺ в клетку



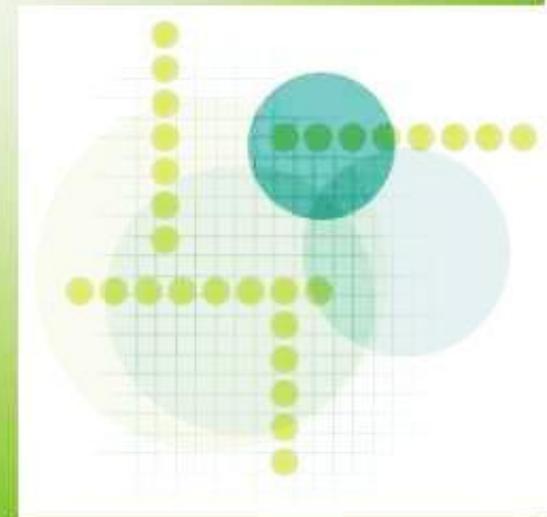
снижение тонуса сосудов



уменьшение ОПСС



снижение АД.



Средства, влияющие на ионные каналы:



Активаторы калиевых каналов

- **Миноксидил**-расширяет артериолы, уменьшает общее периферическое сопротивление и благодаря этому снижает артериальное давление. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Принцип гипотензивного действия активаторов калиевых каналов. Активаторы калиевых каналов - Открывание K^+ -каналов - Выход ионов K^+ из клетки – Гиперполяризация - Потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы не открываются - Поступление в клетки ионов Ca^{2+} уменьшается - Тонус гладких мышц сосудов снижается - Сосуды расширяются - Снижение артериального давления
- **Диазоксид**- влияет на резистивные сосуды (артериолы). При внутривенном введении оказывает быстро наступающее и выраженное гипотензивное действие. Помимо снижения тонуса артериол, препарат угнетает также работу сердца. Препарат применяется для купирования гипертензивных кризов. К его неблагоприятным эффектам относятся задержка в организме ионов натрия и воды, гипергликемия и повышение содержания в крови мочевой кислоты..

Активаторы калиевых каналов



Снижение артериального давления

Блокаторы кальциевых каналов

Показания к применению: ГБ, ИБС, нарушение сердечного ритма церебрального кровотока.

1. Производные дигидропирридина – нифедипин и др.
2. Производные фенилалкиламинов – верапамил и др.
3. Производные бензодиазепинов – дилтиазем и др.

Достоинства БКК при лечении ГБ:

- Эффективность у больных с низким уровнем ренина в крови
- Не вызывают гипергликемии и бронхоспазма
- Не вызывают задержки воды и натрия в организме
- Уменьшают агрегацию тромбоцитов

Блокаторы кальциевых каналов

Угнетения проникновения ионов кальция внутрь клеток



Блокаторы кальциевых каналов

Побочные эффекты:

Нифедипин – тахикардия, отёки области лодыжек и голени, покраснения лица, приливы, избыточная гипотония, аритмия, обострение ИБС, гиперплазия дёсен, тошнота, запор.

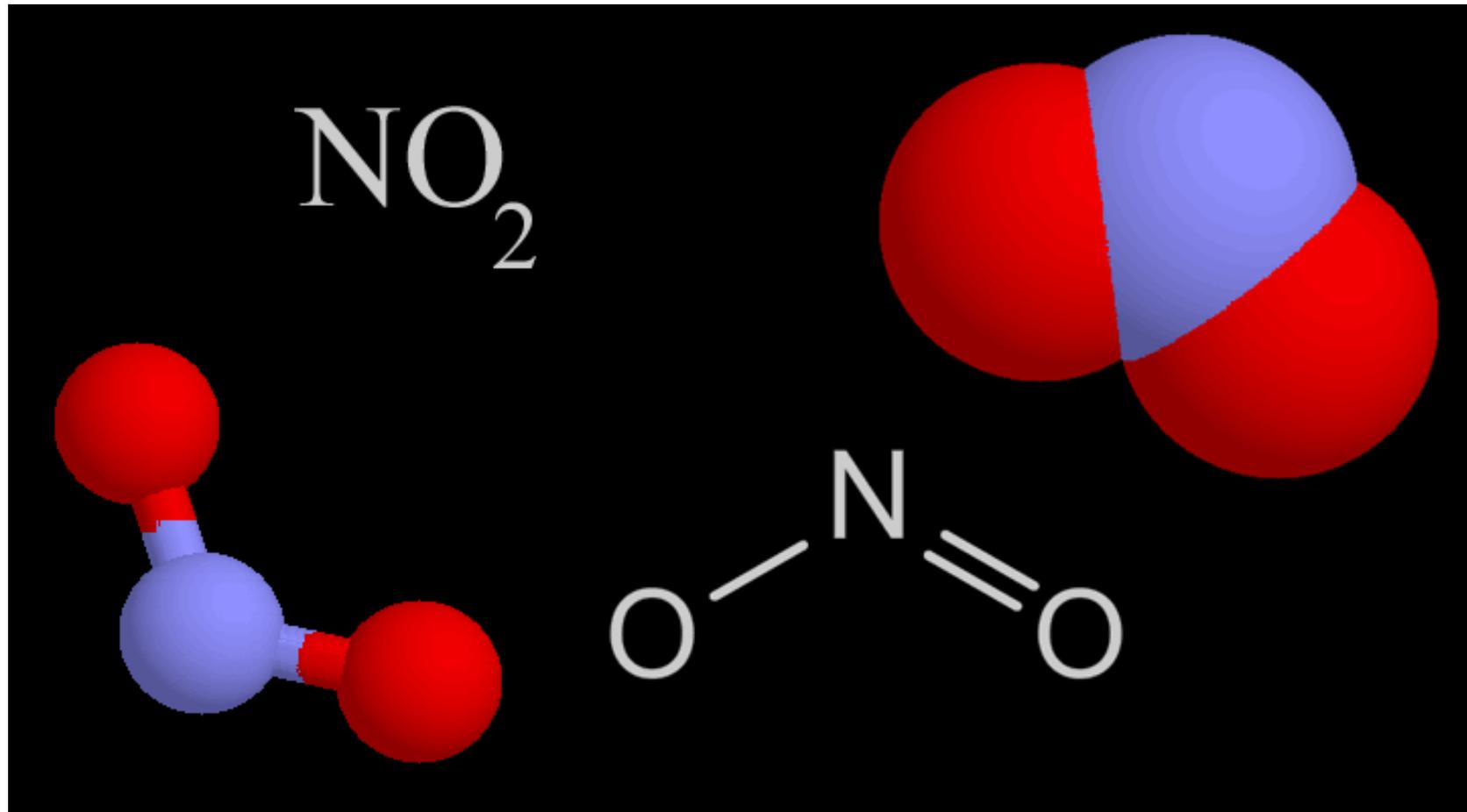
Производные дигидропиридина амлодипин и лацидипин обладают лучшими фармакокинетическими свойствами.

Верапамил – в больших дозах избыточная гипотония, AV-блокада. Снижение сократимости миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, запоры, отёки.

Дилтиазем – занимает промежуточное положение между верапамилем и нифедипином. Улучшает коронарный и почечный кровоток, увеличивает диурез, уступает по эффективности верапамилу. По вазодилатации уступает нифедипину.

Вазодилататоры

Донаторы окиси азота:



Натрия нитропруссид – миотропное гипотензивное средство. Влияет на резистентные (артериолы, мелкие артерии), и на емкостные (венулы, мелкие вены) сосуды- не приводит к увеличению сердечного выброса, так как венозный возврат к сердцу снижается. Однако рефлексорно частота сердечных сокращений повышается.

Принцип сосудорасширяющего действия натрия нитропруссиды НАТРИЯ НИТРОПРУССИД - NO; 3-Нитрозотиолы-Активация растворимой гуанилатциклазы - Повышение продукции внутриклеточного цГМФ-Снижение содержания цитозольных свободных ионов кальция - РЕЛАКСАЦИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ СОСУДОВ

НЕБИВОЛОЛ (НЕБИЛЕТ)

Донатор NO.

Расширяет периферические сосуды и снижает ОПС за счет усиления синтеза в эндотелиальных клетках NO, обладающего способностью расслаблять гладкомышечные клетки сосудов.

Диуретики.



Диуретики

- Обладают потенцирующим действием на препараты других групп
- При ГБ 1 степени применяются главным образом препараты средней силы действия тиазидов (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид), комбинированный препарат «Триампур композитум» (триамптерен + гидрохлортиазид)
- При ГБ 2 и 3 степени для экстренной терапии гипертонических кризов прибегают к «мощным» петлевым диуретикам (фуросемид, торасемид)
- Калий-сберегающие диуретики у здоровых людей не оказывают влияния на АД, но умеренно снижают у больных гипертонией, за счет снижения ОЦК вследствие усиленного выведения натрия и воды.

Спасибо за внимание!!!

