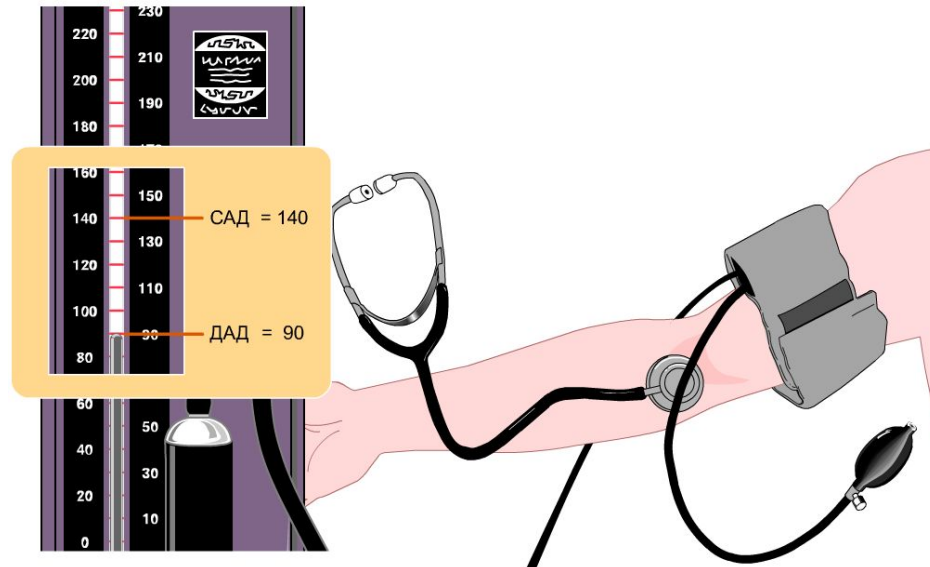
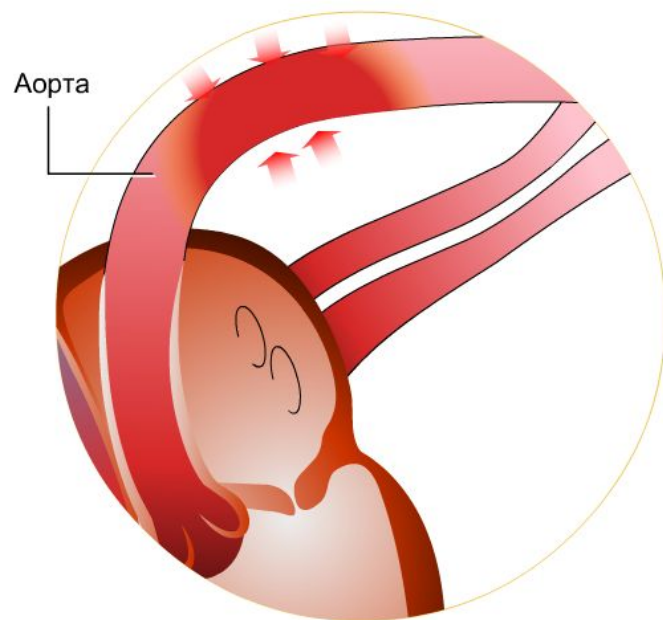
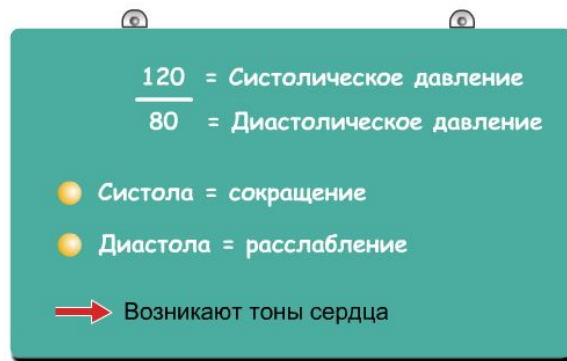


Антигипертензивные лекарственные средства



Артериальное давление (АД) –

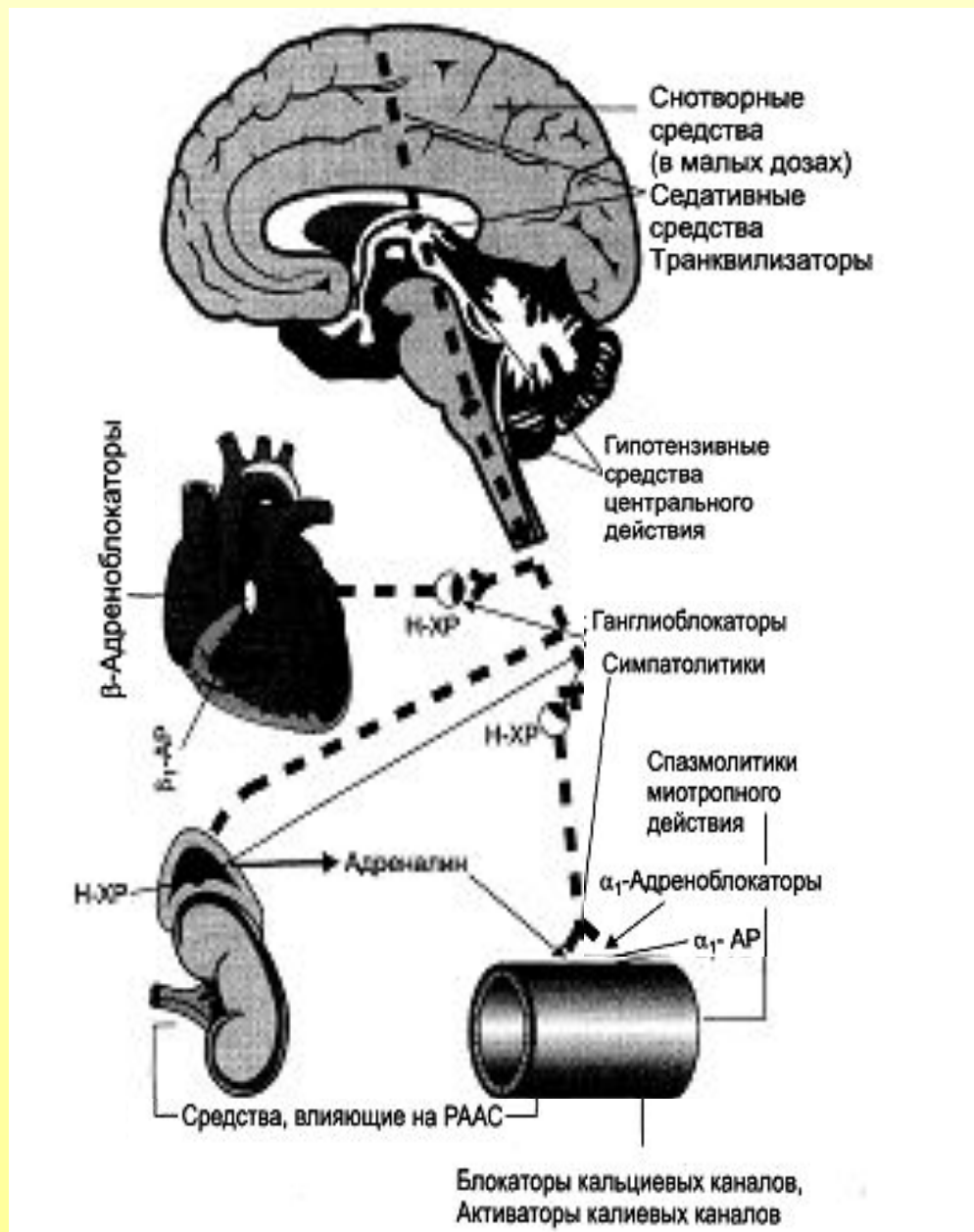
это сила, с которой кровь давит на стенку артерии.



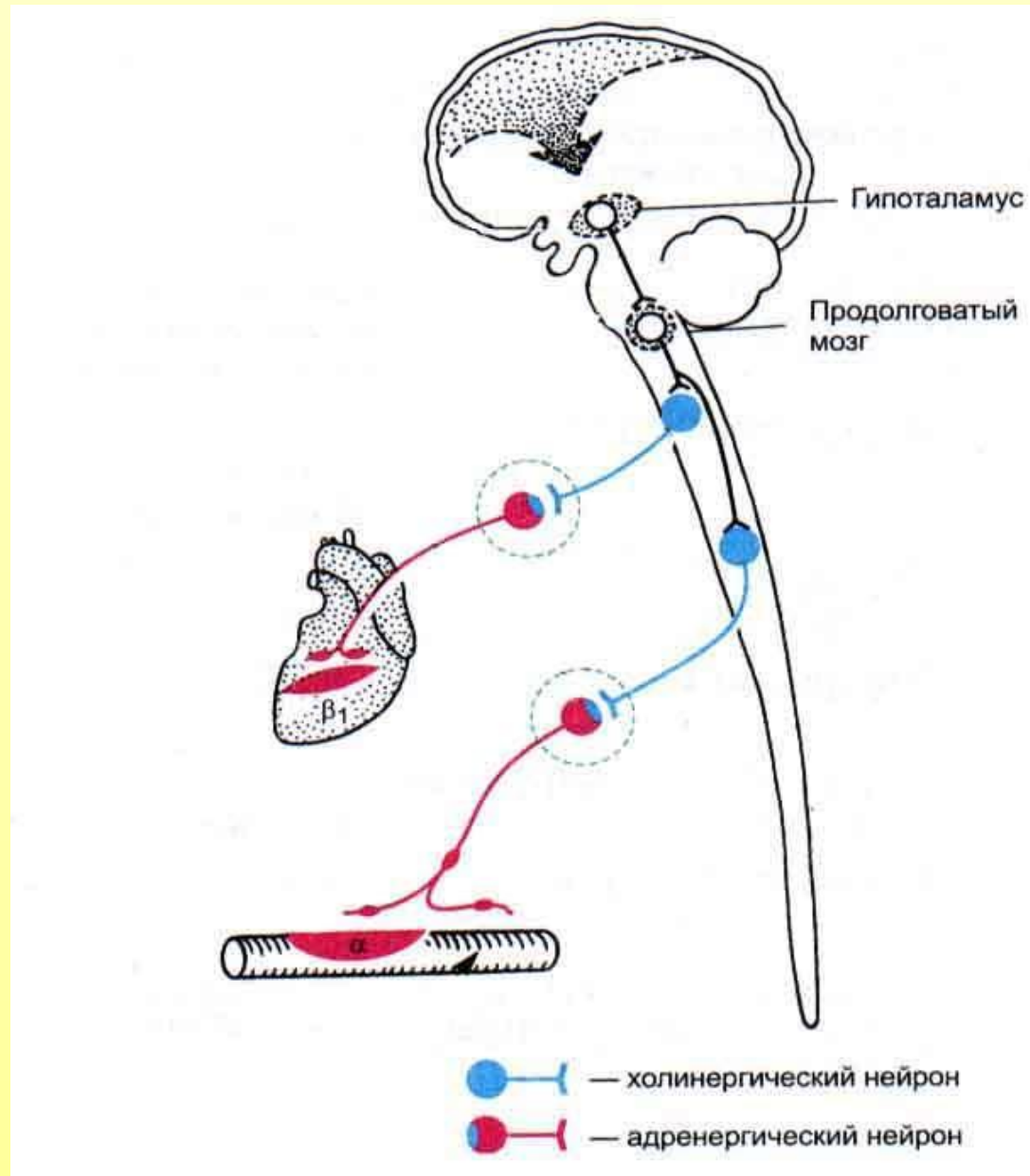
На АД влияют:

1. Сосудистый тонус.
2. Насосная функция сердца.
3. Реологические свойства крови (ОЦК+вязкость).

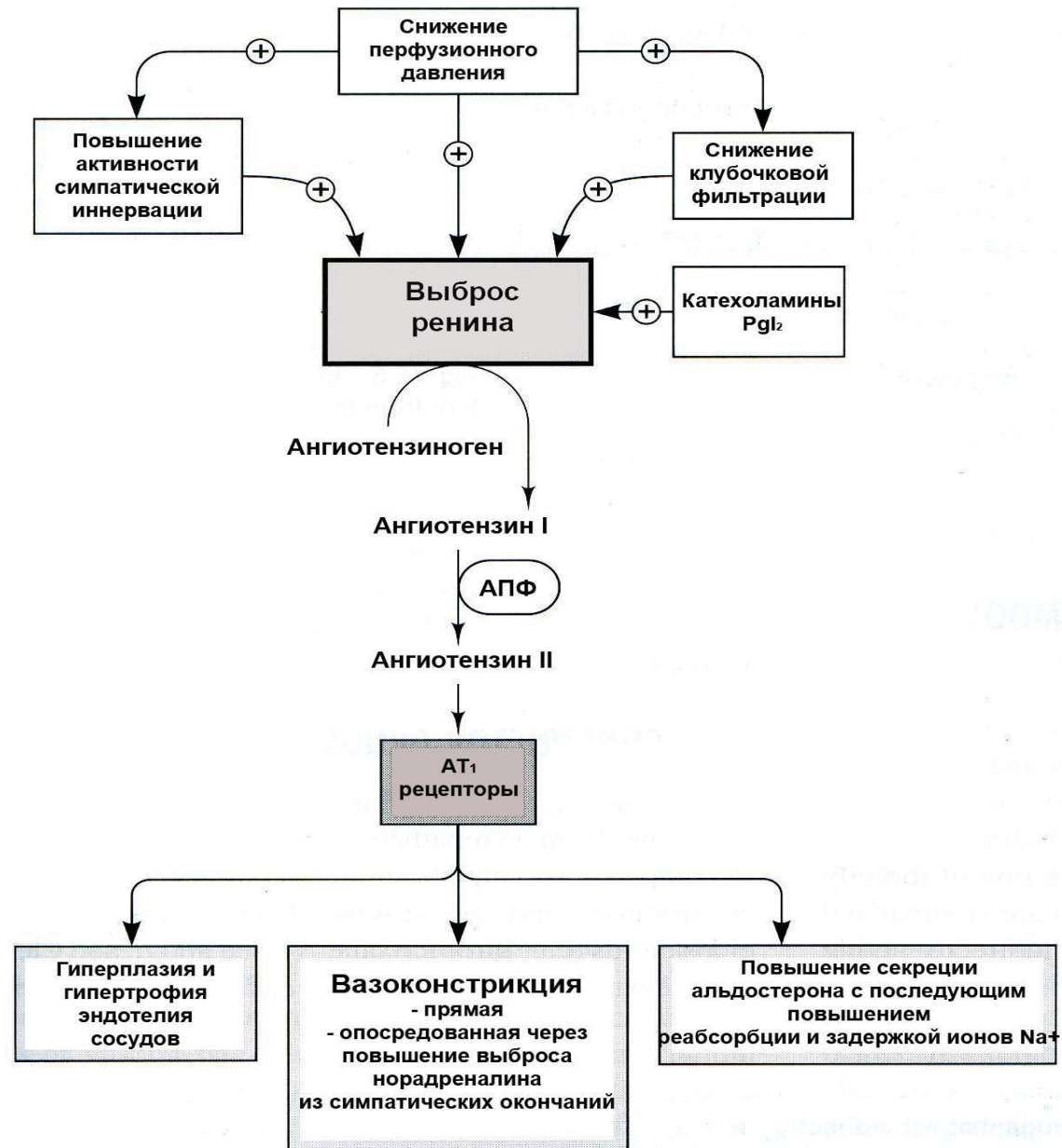
Локализация действия антигипертензивных средств:



Нейрогенные механизмы регуляции АД



Гуморальные механизмы регуляции АД



КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

1. Средства, снижающие тонус симпатической иннервации

1.1. Средства, угнетающие сосудодвигательный центр

1.1.1. Агонисты α_2 - адренорецепторов

- Клонидин (Клофелин)
- Гуанфацин (Эстулик)
- Метилдофа (Допегит)

1.1.2. Агонисты I_1 - имидазолиновых рецепторов

- Моксонидин (Физиотенз)
- Рилменидин (Альбарел)

1.2. Ганглиоблокаторы

- Азаметония бромид (Пентамин)

*1.3. Симпатолитики**

- Раувольфии алкалоиды (Раунатин)
- Резерпин+ Гидрохлортиазид+ Калия хлорид (Адельфан Эзидрекс)

1.4. Средства, блокирующие адренорецепторы

1.4.1. β -Адреноблокаторы

- Метопролол (Эгилок)
- Бисопролол (Конкор)
- Небиволол (Небилет)

1.4.2. α -Адреноблокаторы

- Празозин (Минипресс)
- Доксазозин (Тонокардин)
- Урадипил (Эбрантил)

1.2.3. Смешанные (α, β) адреноблокаторы

- Карведилол (Акридилол)

2. Блокаторы кальциевых каналов

2.1. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

- Дилтиазем (Диазепам)
- Верапамил (Изоптин)

2.2. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

- Нифедипин (Коринфар)
- Амлодипин (Норваск)
- Фелодипин (Плендил)

3. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

- Каптоприл (Капотен)
- Эналаприл (Энап)
- Лизиноприл (Диротон)
- Периндоприл (Престариум)

3.2. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

- Лозартан (Лозап)
- Валсартан (Диован)
- Кандесартан (Атаканд)

3.3. Ингибиторы ренина

- Алискирен (Расилез)

4. Миотропные спазмолитики

- Бендазол (Дибазол)
- Папаверин (Папаверина гидрохлорид)

5. Диуретики

- Индапамид (Арифон)
- Гидрохлортиазид (Гипотиазид)
- Фуросемид (Лазикс)
- Хлорталидон (Оксодолин)

6. Другие средства

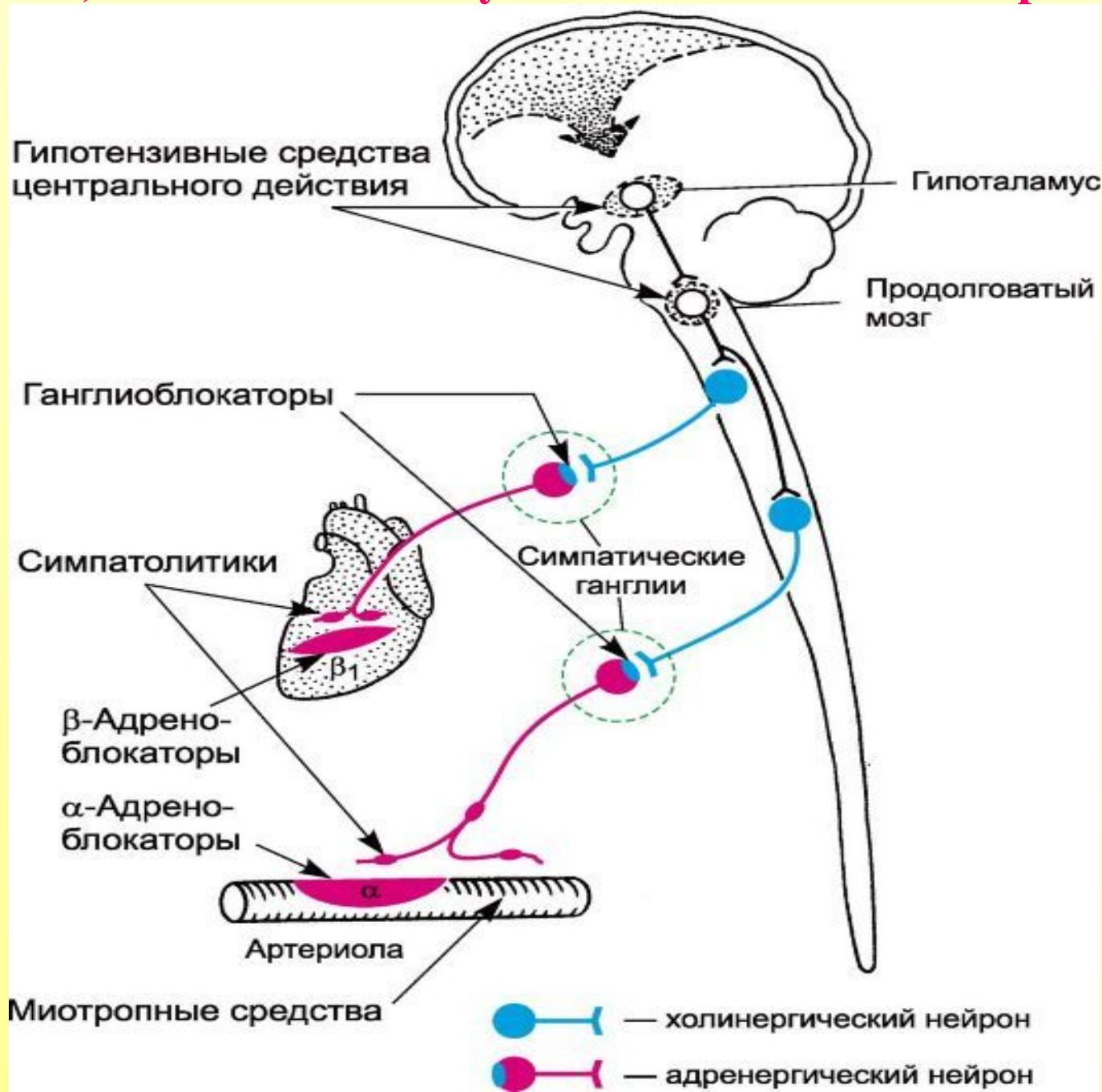
- Магния сульфат

7. Комбинированные средства

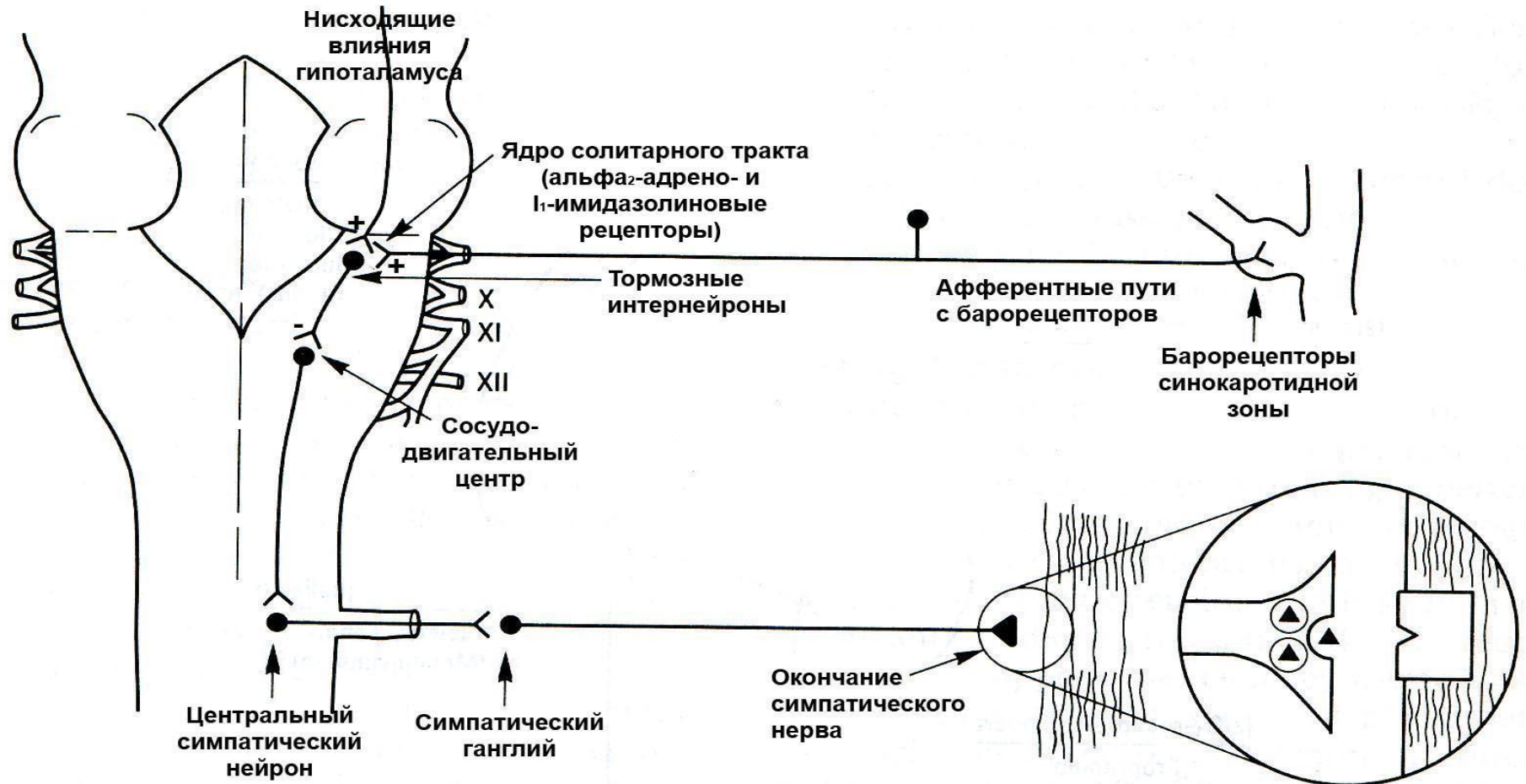
- Эналаприл+ Гидрохлортиазид (Ко-Ренитек)
- Лозартан+ Гидрохлортиазид (Козаар)
- Бисопролол+ Гидрохлортиазид (Бипрол плюс)
- Амлодипин+ Атенолол (Теночек)
- Амлодипин+ Лизиноприл (Экватор)
- Амлодипин+ Валсартан+ Гидрохлортиазид (Ко-Эксфордж)

* - не рекомендованы для лечения артериальной гипертензии.

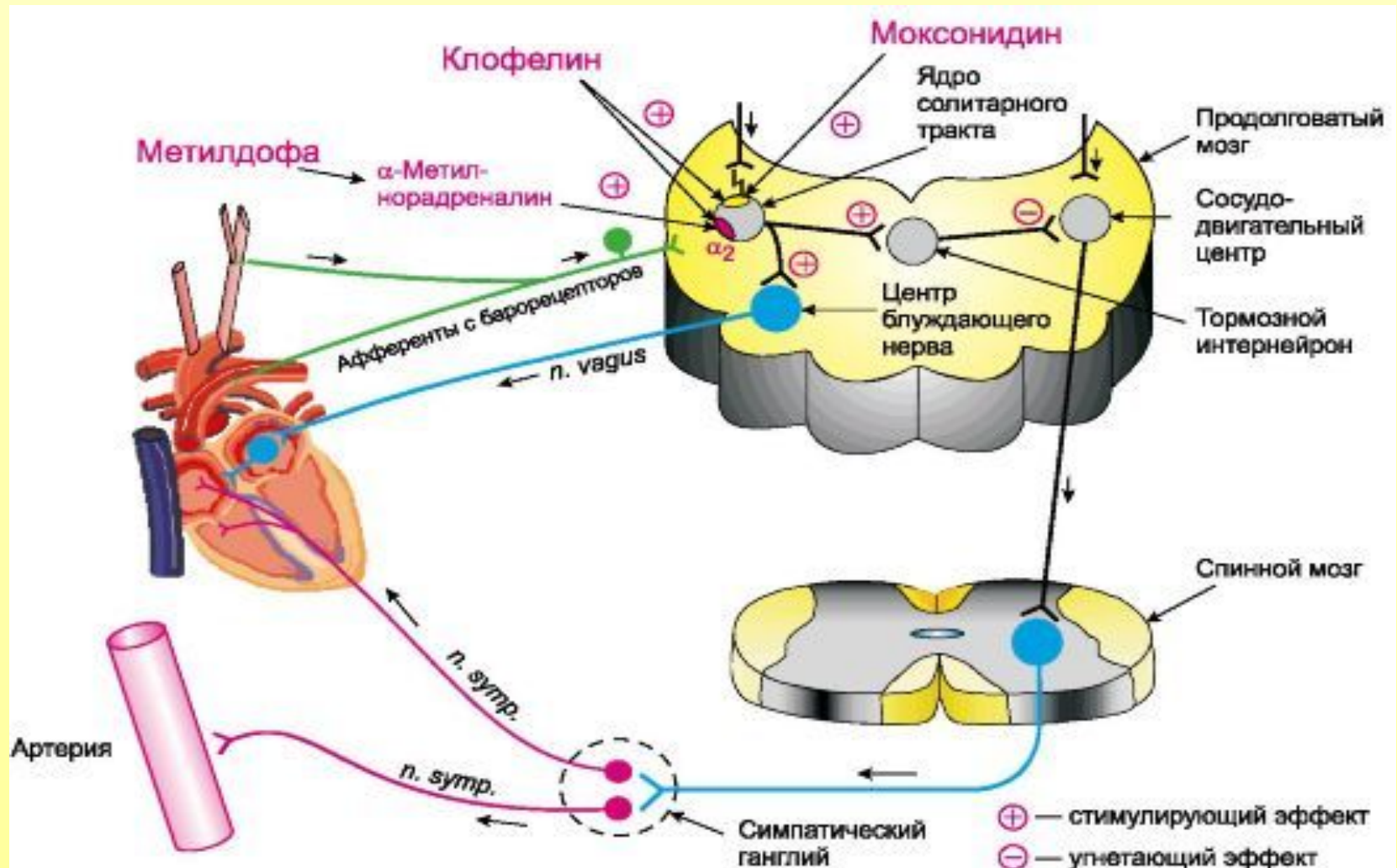
Средства, снижающие тонус симпатической иннервации

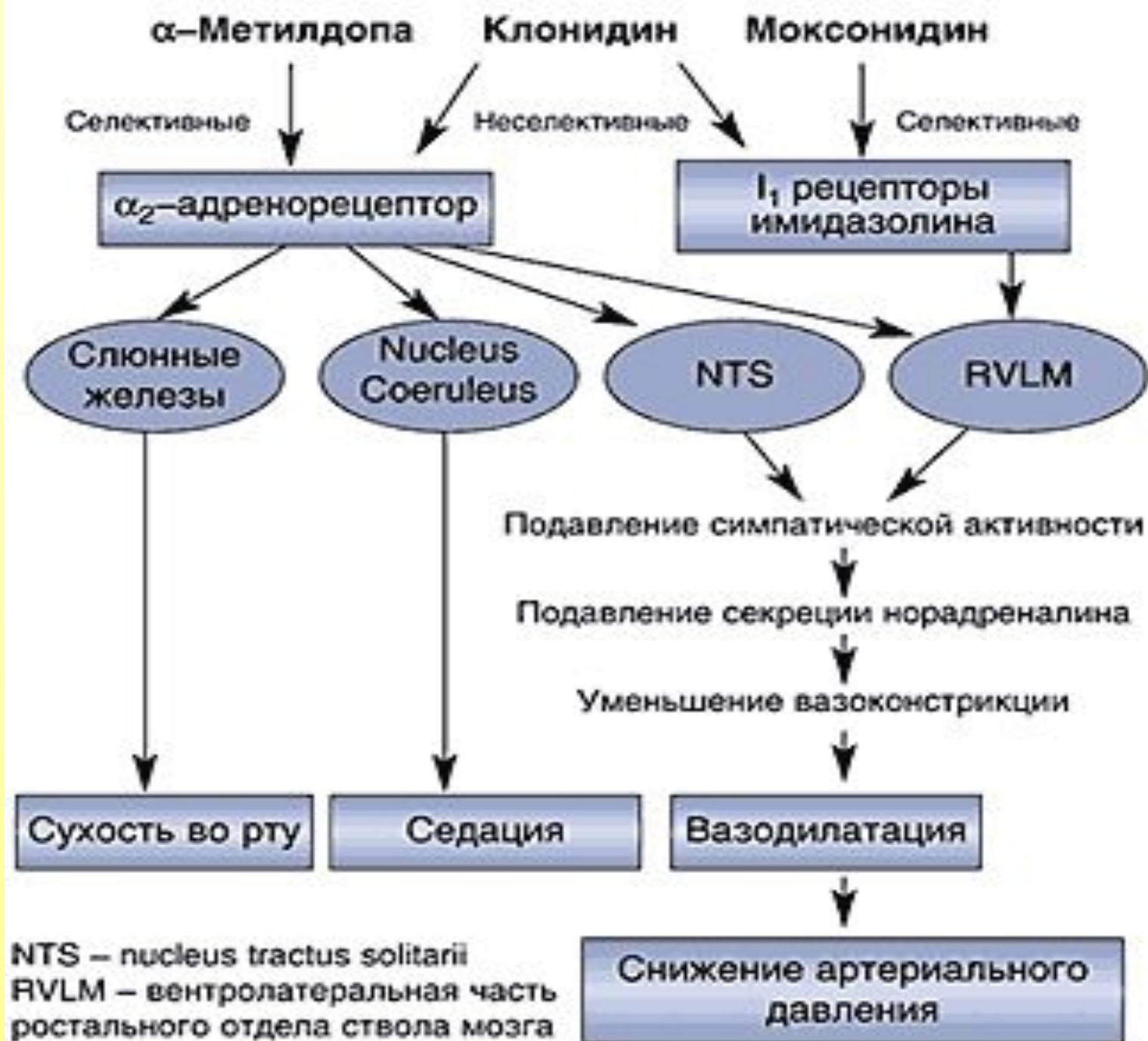


Антигипертензивные средства центрального действия



Антигипертензивные средства центрального нейротропного действия





Фармакологические эффекты:

- Снижение АД
- Брадикардия
- Увеличение ударного объёма крови
- Снижение аппетита

Показания к применению:

- Артериальная гипертензия,
- Сахарный диабет II типа,
- ХСН.

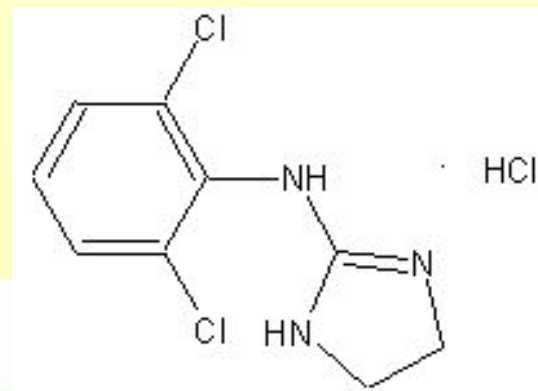
Побочные реакции:

сухость во рту, головная боль, головокружение, астения, периферические отеки, аллергические реакции, тошнота, запор, сонливость.

Фармакологические эффекты клонидина гидрохлорида:

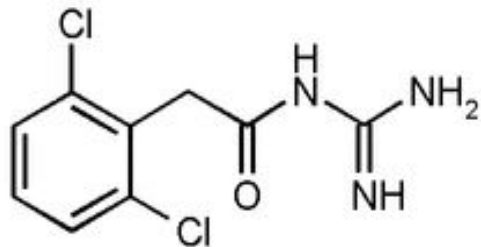
- сужение сосудов при в/в введение (кратковременно)
- расширение сосудов, снижение АД
- седативный, снотворный
- снижение температуры тела
- повышение аппетита
- снижение ЧСС, проводимости

Используется для купирования гипертонических кризов, при открытоугольной глаукоме, как анальгетик (при инфаркте миокарда), при абстинентном синдроме.



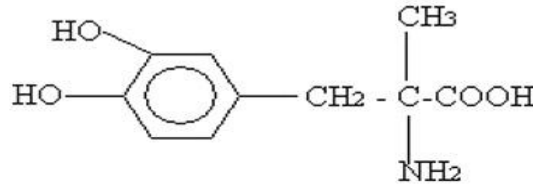
- **Побочные эффекты:** Ортостатический коллапс, м.б. наоборот первоначальное повышение АД, усиление секреции желез желудка, увеличение массы тела, задержка жидкости в организме, потенциирование эффектов снотворных, алкоголя, наркотических анальгетиков, синдром отмены.

Гуанфацин (Эстулик)



- По химической структуре и механизму действия гуанфацин близок к клофелину. Подобно клофелину, он является стимулятором (агонистом) центральных α₂-адренорецепторов, уменьшает поток симпатических импульсов из ЦНС. Применяют для лечения гипертонической болезни. Латентный период длительный и действует 24 часа – при хронических формах. Препарат резерва.

Метилдопа (Допегит)



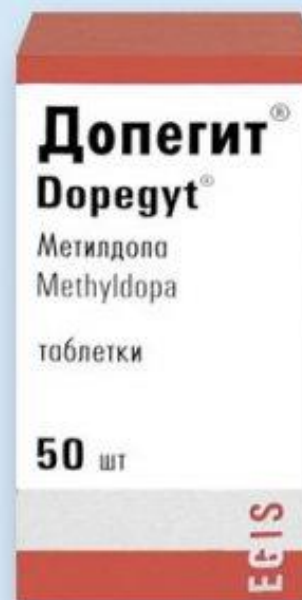
- Влияет на

центральные механизмы регуляции АД.

Метилдопа превращается в **альфа-метилнорадреналин**, который стимулирует альфа₂-адренорецепторы пресинаптической мембраны нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и тормозит симпатическую импульсацию к сосудам.

Фармакологические эффекты:

- Расширение сосудов
- Снижение сердечного выброса (в начале)
- Успокаивающий эффект



- Показания к применению:
- Артериальная гипертония.



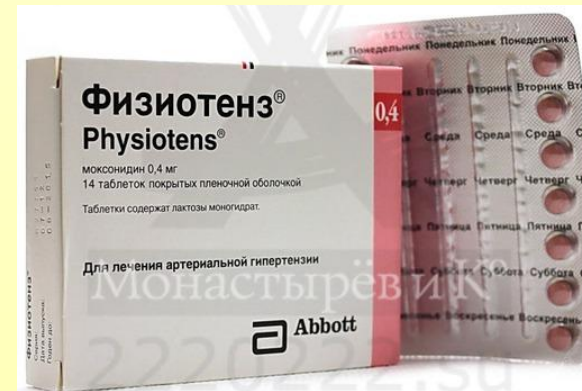
Препарат выбора для лечения гипертонии у беременных женщин.

Побочные эффекты:

- › ортостатическая гипотензия, брадикардия, периферические отеки, покраснение верхней половины туловища; редко - миокардит, перикардит.
- › *Со стороны ЦНС:* сонливость, вялость, заторможенность, синдром паркинсонизма, пошатывание при ходьбе, головная боль, головокружение.

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов

Моксонидин (Физиотенз), Рилменидин (Альбарел) избирательно стимулируют I_1 -имидазолиновые рецепторы и в меньшей степени α_2 -адренорецепторы в продолговатом мозге, в связи с чем тормозят активность сосудодвигательного центра.



Уменьшают гипертрофию левого желудочка, улучшают капиллярное кровоснабжение миокарда, снижают общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшают содержание ренина и ангиотензина II.

Побочное действие: повышенная утомляемость, сухость во рту, головные боли, головокружения, нарушение сна, замедление скорости психических и физических реакций.

МОКСОНИДИН



Механизм действия рилменидина- селективного агониста имидазолиновых рецепторов ствола мозга и почек



Ганглиоблокаторы.

- **Ганглиоблокаторы** блокируют на уровне ганглиев стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды.
- Это ведет к уменьшению работы сердца и расширению кровеносных сосудов — артериальное давление снижается. Расширяют и венозные и артериальные сосуды.
- Ганглиоблокаторы — активные гипотензивные средства, однако они вызывают выраженные побочные явления: ортостатический коллапс, атонию кишечника и мочевого пузыря, нарушения аккомодации, сухость во рту и др.

Симпатолитики

- Тормозят передачу возбуждения с окончаний постганглионарных адренергических волокон на эффекторные органы путем уменьшения количества медиатора в синаптической щели, в результате устраняется влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды: уменьшается сила и ЧСС, сосуды расширяются, АД снижается.
- В результате начинает преобладать парасимпатическая иннервация: усиление моторики ЖКТ, секреции экзокринных желез, которые устраняются атропином.
- Вызывают компенсаторное увеличение количества адренорецепторов на постсинаптической мембране эффекторных клеток, поэтому на фоне приема симпатолитиков адреномиметики оказывают более выраженное и продолжительное действие.
- В настоящее время практически не применяются вследствие недостаточной эффективности и выраженной токсичности.

Симпатолитики

Резерпин нарушает процесс депонирования норадреналина и дофамина в везикулах варикозных утолщений синапса, в цитоплазме пресинаптической мембраны медиаторы разрушаются МАО. Применяется для лечения артериальной гипертензии, входит в состав комбинированного препарата «Адельфан». В связи со снижением уровня дофамина в ЦНС оказывает слабый антипсихотический эффект.



β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Блок β-адрено-
рецепторов юк-
стагломерулярного
аппарата почек

Уменьшение
секреции ренина

Блок пресинапти-
ческих β-адрено-
рецепторов
сосудов

Снижение
тонуса перифери-
ческих сосудов

Угнетение
центральных
звеньев
симпатической
нервной
системы

ГИПОТЕНЗИВНЫЙ¹
ЭФФЕКТ

Блок β-адренорецепторов сердца

Уменьшение силы
и частоты сердечных
сокращений

Уменьшение удар-
ного и минутного
выброса

Уменьшение потреб-
ности сердца в кис-
лороде

АНТИАНГИ-
НАЛЬНЫЙ
ЭФФЕКТ

Понижение
автоматизма,
проводимости²
и возбудимости
миокарда

ПРОТИВОАРИТ-
МИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ

¹ Механизм гипотензивного действия β-адреноблокаторов недостаточно ясен.

² В терапевтических дозах не все β-адреноблокаторы снижают проводимость.

Фармакокинетика

β-адреноблокаторы различаются по способности растворяться в липидах

Липофильные

- Метопролол (беталок),
- пропранолол (анаприлин),
- окспренолол (тразикор)

***• проникают в ЦНС и могут вызывать сонливость, заторможенность,
• метаболизируются печенью, не назначать больным с нарушением ее функции.***

Гидрофильные

- Атенолол (тенормин),
- ацебуталол (сектраль),

***• не проникают через ГЭБ и не влияют на ЦНС;
• выделяются почками в неизменном виде, не назначать при почечной недостаточности***

Типы β -адренорецепторов, их основная локализация и эффекты стимуляции:

Тип рецепторов	Преимущественная локализация	Эффекты стимуляции
β_1	кардиомиоциты	усиление сократимости миокарда (+ инотропное действие)
	клетки проводящей системы сердца	улучшение а/в проводимости, повышение ЧСС, (+ дромо- и хронотропное действие) повышение автоматизма миокарда (+ батмотропное действие)
	почки	выделение ренина

Типы β -адренорецепторов, их основная локализация и эффекты стимуляции:

Тип рецепторов	Преимущественная локализация	Эффекты стимуляции
β_2	бронхи сосуды матка поджелудочная железа печень	расслабление расслабление расслабление повышение секреции инсулина гликогенолиз
β_3	жировая ткань	липолиз

Фармакологические свойства:

- Кардиоселективность- кардиоселективные β -блокаторы взаимодействуют преимущественно с β_1 -адренорецепторами, некардиоселективные- связываются со всеми типами β -адренорецепторов.
- Наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСА)- играет довольно важное значение. Так, препарат, обладающий свойствами полного антагониста рецепторов, полностью блокирует последний (т.е. не дает взаимодействовать с ним природным стимулирующим веществам, в данном случае- катехоламинам). В ответ на это организм, пытаясь компенсировать недостающие физиологические эффекты, начинает образование новых рецепторов. Прекращение приема β -блокаторов (являющихся полными антагонистами) зачастую сопровождается развитием синдрома отмены (тахикардия, повышение АД и пр.) Это происходит потому что циркулирующие в крови в норме эндогенные катехоламины взаимодействуют с большим количеством β -адренорецепторов (образовавшихся компенсаторно) *и эффекты их, соответственно, будут более выражены.*

Фармакологические свойства:

Вазодилатирующие свойства препаратов III-го поколения реализуются несколькими механизмами:

- за счет блокады α_1 -адренорецепторов: лабеталол и карведилол
- за счет агонизма к β_2 -адренорецепторам резистивных сосудов: целипролол
- за счет стимуляции высвобождения NO (эндотелиального релаксирующего фактора): небиволол.

β-БЛОКАТОРЫ

Классификация и фармакологические свойства:

Препарат	Блокада Рецепторов	ВСА	Мембраностабилизи- рующая активность
Атенолол*	β_1	-	-
Ацебутолол	β_1	+	+
Бисопролол	β_1	-	-
Карведилол	$\beta_1\beta_2$	-	+
Метопролол	β_1	-	-
Надолол*	$\beta_1\beta_2$	-	-
Оксспренолол	$\beta_1\beta_2$	+	+
Пиндолол	$\beta_1\beta_2$	+	+
Пропранолол	$\beta_1\beta_2$	-	+
Соталол*	$\beta_1\beta_2$	-	-
Тимолол	$\beta_1\beta_2$	-	-

Примечание: *- препараты, обладающие гидрофильностью

Побочное действие:

- Брадикардия вплоть до а/в блока (остановка сердца)- вследствие блокады β -адренорецепторов проводящей системы сердца
- Спазм периферических сосудов- вследствие чего наблюдаются похолодание конечностей, а у лиц с сосудистой патологией, обостряются перемежающаяся хромота и синдром Рейно
- Бронхоспазм- преимущественно у лиц с бронхообструктивными заболеваниями (БА, ХОБЛ). Связан с блокадой β_2 -адренорецепторов бронхов
- Метаболические нарушения: увеличение в крови атерогенных фракций липидов, гипергликемия
- Побочные эффекты со стороны ЦНС (слабость, депрессия, сонливость, головокружение и пр.)- связаны с проникновением препаратов через ГЭБ. Этот эффект характерен преимущественно для липофильных β -блокаторов.

- Эректильная дисфункция. Эффект характерен преимущественно для некардиоселективных препаратов, поскольку они, блокируя β_2 -адренорецепторы сосудов, приводят к спазму последних. При этом нарушается приток крови к пещеристым телам полового члена и ослабляется эрекция.
- Диспепсические явления (тошнота, рвота)- связаны с преобладанием вагусных реакций после блокады β -адренорецепторов
- Синдром отмены

НЕБИВОЛОЛ:

- Высокоселективный бета-1 адреноблокатор с сосудорасширяющим эффектом, которое реализуется за счет модулирующего действия в отношении эндотелия сосудов (высвобождение оксида азота с последующей физиологической вазодилатацией).
- Понижение АД обусловлено понижением сердечного выброса, ОЦК, ОПСС, торможением образования ренина, частичной потерей чувствительности барорецепторов.
- Не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен.

К α_1 -адреноблокаторам относятся празозин (минипресс, польпрессин), теразозин (корнам), доксазозин (тонокардин). Расширяют артериальные и венозные сосуды; снижают артериальное давление.

α_1 α_2 -Адреноблокатор фентоламин блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы и внесинаптические α_2 -адренорецепторы. Фентоламин снижает стимулирующее влияние симпатической иннервации и циркулирующих в крови адреналина и норадреналина на кровеносные сосуды.

α , β -Адреноблокаторы

- К веществам этой группы относятся лабеталол и карведилол, которые блокируют β_1 β_2 - адренорецепторы и в меньшей степени α_1 -адренорецепторы.
- В связи с блокадой α_1 -адренорецепторов эти препараты быстро снижают артериальное давление, а в связи с блокадой β_1 -адренорецепторов не вызывают тахикардии.

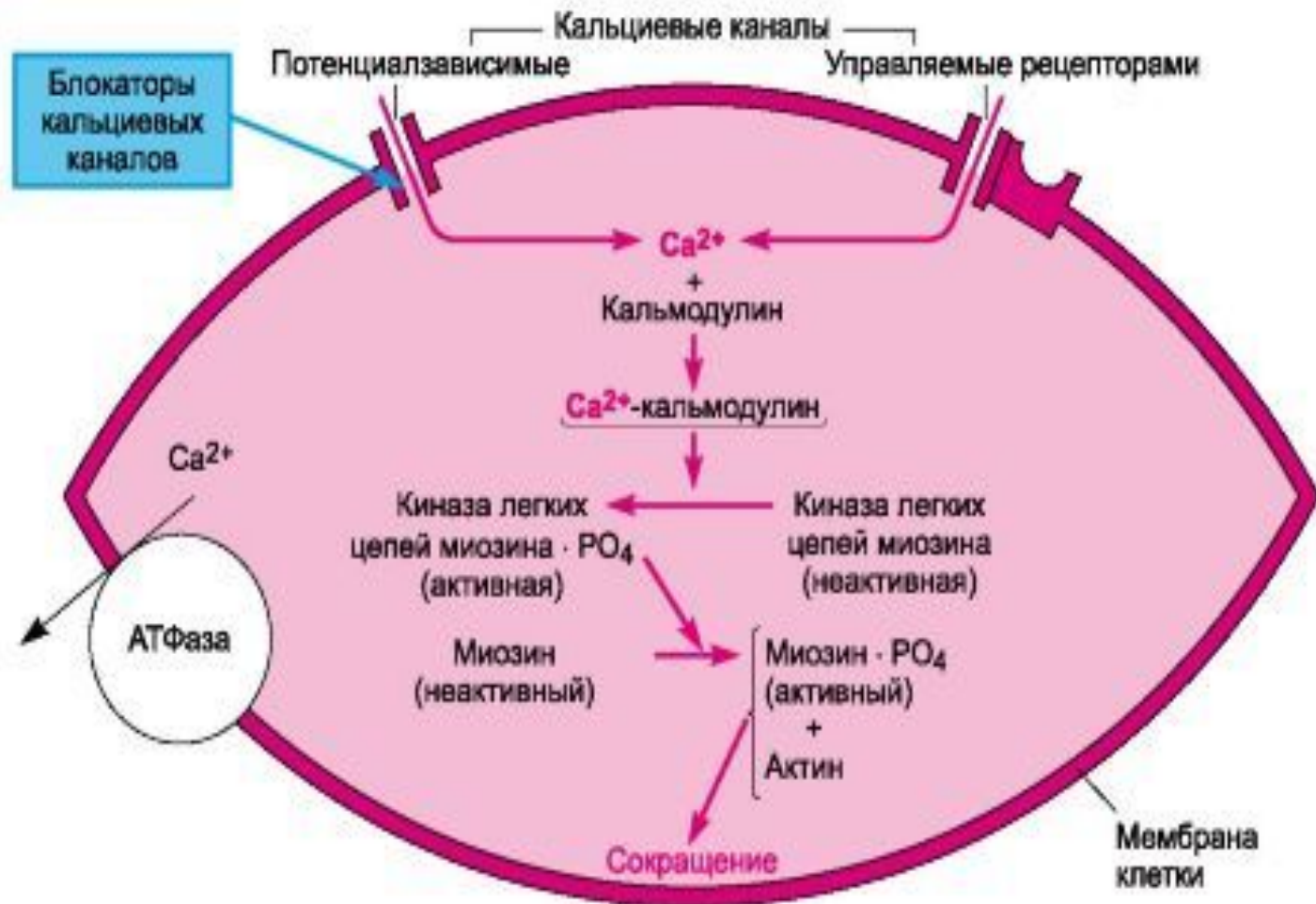


Блокаторы медленных (L) кальциевых каналов

Основной механизм действия – блокада тока Ca^{2+} через L-каналы мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки и кардиомиоцитов.

Дополнительные эффекты: регрессия гипертрофии миокарда при АГ; антиангинальное действие и антиагрегационная активность.

БКК в мембранах клеток связываются с L-потенциалзависимыми Ca-каналами, по которым Ca^{2+} поступают во внутриклеточное пространство в сердечной мышце, проводящей системе сердца, гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также гладких мышц бронхов, ЖКТ, МПС, матки, тромбоцитах.

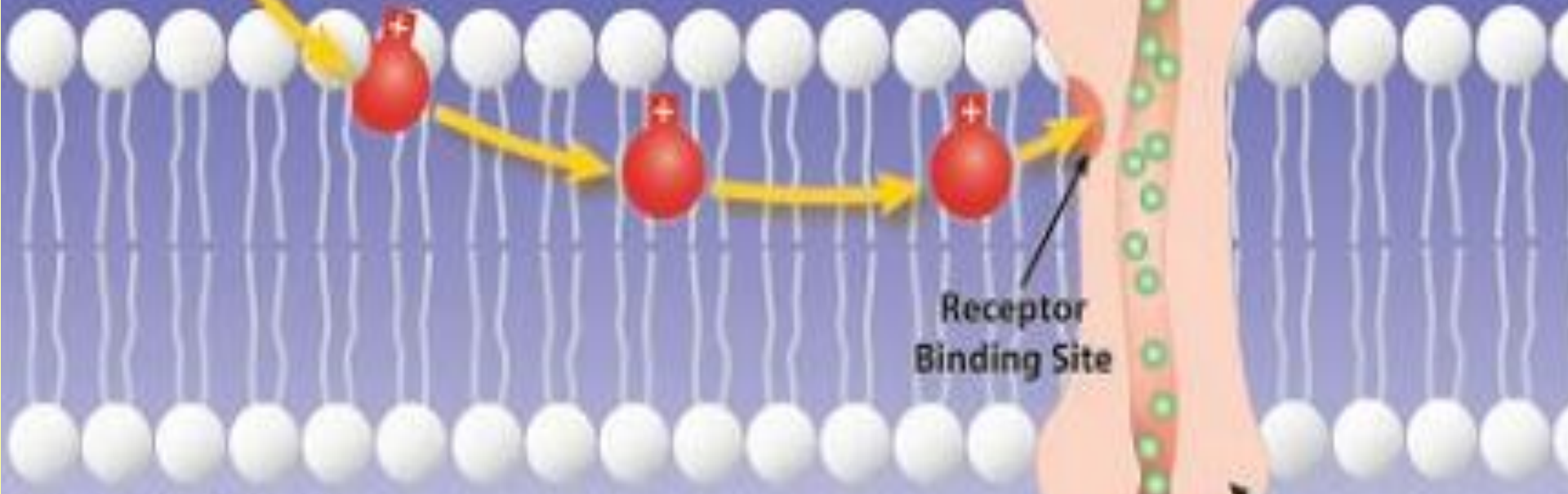


Cell Plasma Membrane

Calcium Ions

Angiotensin

БКК



Phospholipid Bilayer

Receptor Binding Site

L-type Calcium Channel

Роль ионов кальция

- Ионы кальция играют важную роль в сердечно-сосудистой системе.
- Они обеспечивают пейсмекерную активность синусного узла и проведение электрического импульса
- Участвуют в поддержании потенциала действия мышечных волокон
- Необходимы для сопряжения процессов возбуждения и сокращения в мышечной клетке

L-тип кальциевых каналов

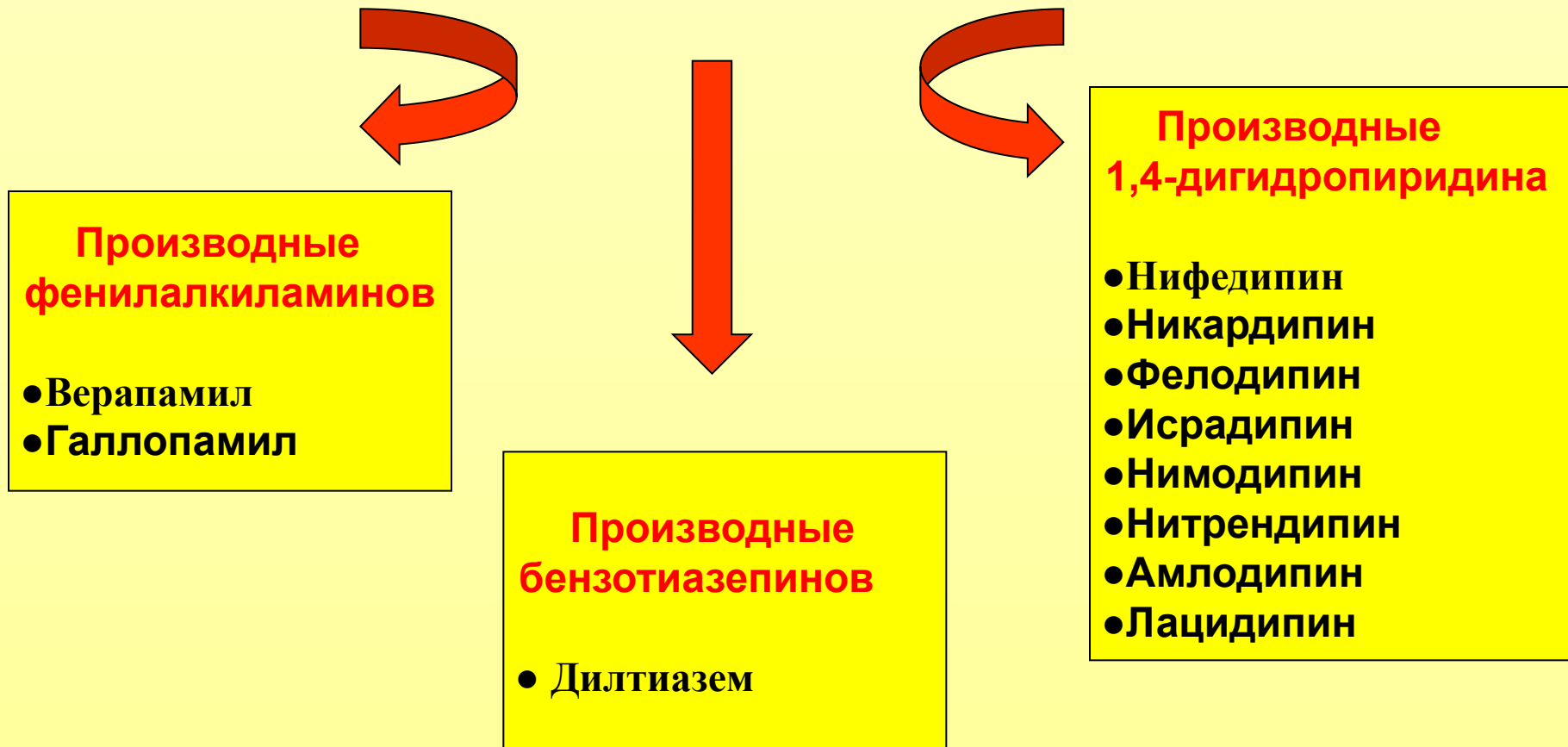
- Впервые был выделен из ткани миокарда
- Впоследствии был обнаружен в гладкомышечных клетках сосудистой стенки (артериолы и вены) и несосудистой гладкой мускулатуре: в бронхах, ЖКТ , мочеполовом тракте, а также в несократительных тканях (поджелудочная железа, паращитовидные и слезные железы, надпочечники, лейкоциты и тромбоциты)

□ При гипертонической болезни плотность кальциевых каналов L-типа увеличена, повышено поступление кальция в клетки в обмен на ионы натрия, снижено его депонирование в саркоплазматическом ретикулуме, поэтому применение антагонистов кальция при АГ обосновано патогенетически.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Классификация

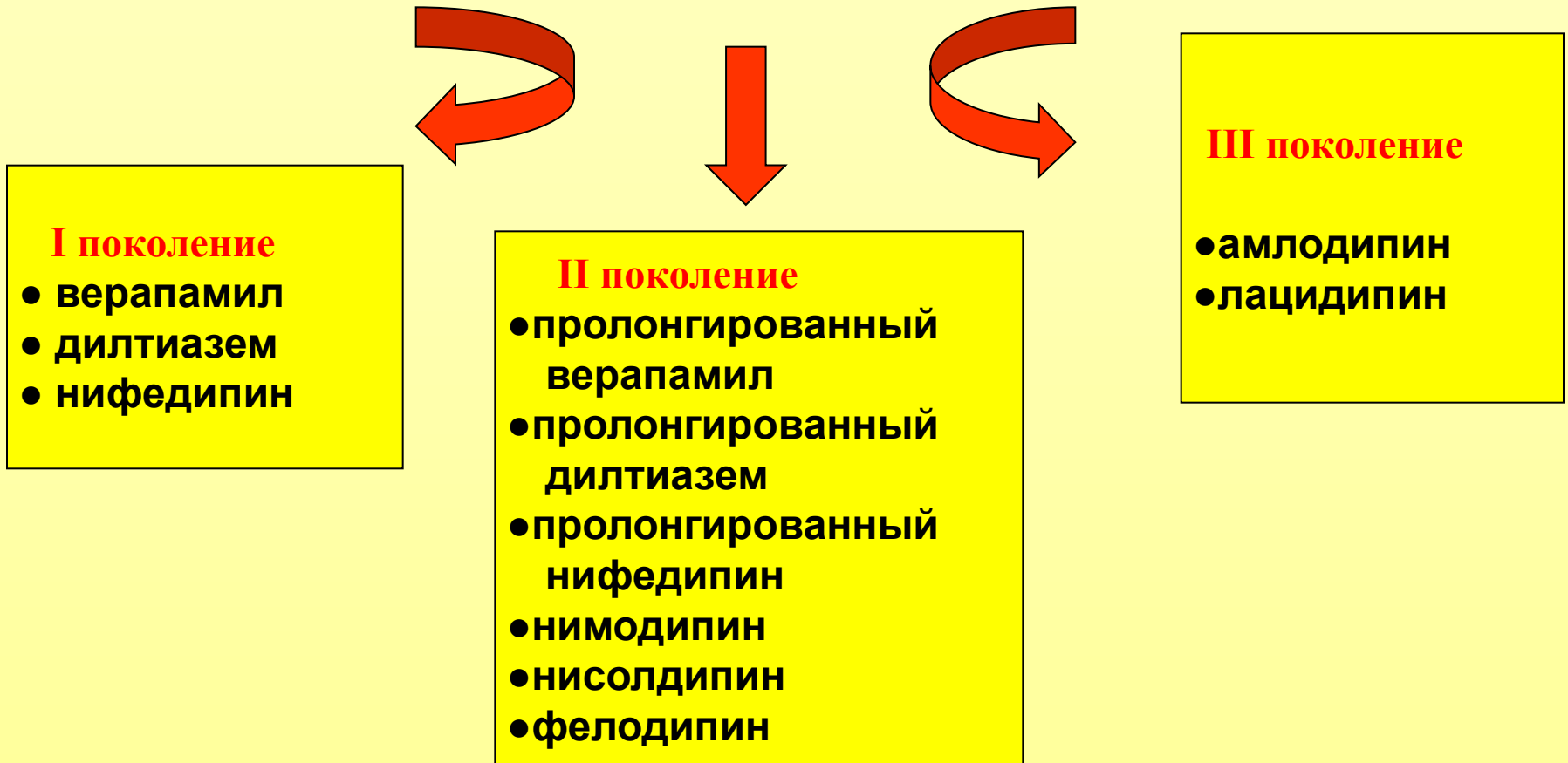
1. По химической структуре:



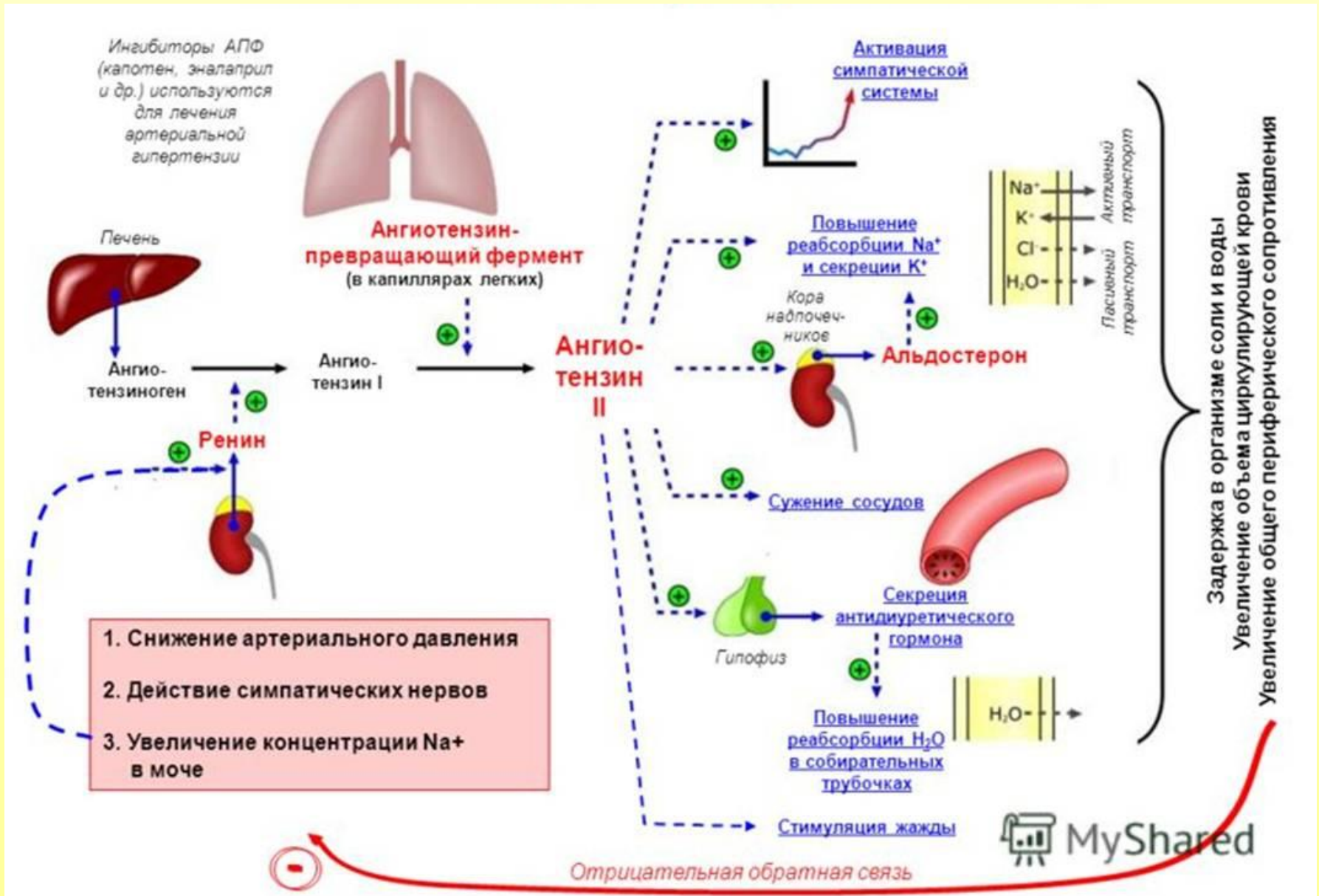
АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Классификация

2. По поколениям:



Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Общее свойство всех ингибиторов АПФ - влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую и калликреин-кининовую системы регуляции артериального давления



Первичные фармакологические реакции

1. Взаимодействие с атомом Zn в молекуле АПФ.

Инактивация АПФ и подавление активности циркулирующей (плазменной) и тканевой (локальной) ангиотензиновых систем.

2. Дозозависимый характер угнетения АПФ.

Периндоприл в дозе 2 мг ингибирует АПФ на 80% на пике действия и на 60% - через 24 часа. В дозе 8 мг ингибирующая способность возрастает до 95% и 75% соответственно.

3. Уменьшение уровня ангиотензина II в плазме.

Уменьшает выброс НА из пресинаптических окончаний СНС. Ограничивает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазм. ретикулума. Снижает продукцию и высвобождение альдостерона из надпочечников (выведение Na и воды).

4. Снижение активности кининазы.

Стимуляция брадикининовых рецепторов способствует высвобождению ЭРФ и вазодилатирующих ПГ (E_2 , I_2).

Фармакологические эффекты ИАПФ

1. Сосудистые:

Вазодилатация

- системная артериальная вазодилатация (↓ постнагрузки)
- венозная вазодилатация (↓ преднагрузки)
- коронарная вазодилатация
- профилактика сосудистого спазма

Вазопротекция

- восстановление функции эндотелия сосудов
- снижение агрегации тромбоцитов
- снижение уровня фибриногена
- обратное развитие гипертрофии стенок артерий и артериол

2. Органопротективные:

- Кардиопротекция - уменьшение гипертрофии миокарда с увеличением соотношения миоцита / коллаген
- Нефропротекция

ИНГИБИТОРЫ АПФ

отличаются друг от друга по:

- **Химической** структуре (наличию или отсутствию сульфгидрильной группы, некоторым другим особенностям строения молекулы)
- **Особенностям метаболизма** (метаболизируется или не метаболизируется препарат при первом прохождении через печень)
- **Особенностям выведения** препарата из организма (только почками или и почками, и печенью)
- **Тканевой специфичности**
- **Продолжительности действия**

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Классификация по химической структуре

Содержащие сульфгидрильную группу	Каптоприл
Содержащие карбоксильную группу	Эналаприл Лизиноприл Рамиприл Периндоприл Моэксиприл Трандолаприл
Содержащие фосфорильную группу	Фозиноприл

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Классификация по продолжительности действия

Препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2-3 раза в сутки	Каптоприл
Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо назначать не менее 2 раз в сутки	Эналаприл Моэксиприл
Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев можно принимать 1 раз в сутки	Лизиноприл Фозиноприл Рамиприл

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Классификация по фармакокинетическим особенностям

<p>Первая группа- первично активные препараты</p>	<p>Каптоприл Лизиноприл</p>
<p>Вторая группа- неактивные вещества, образующие активный метаболит после трансформации его в печени и/или в слизистой ЖКТ</p>	<p>Все остальные препараты</p>

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Классификация по фармакокинетическим особенностям

<p>Препараты с преимущественной почечной элиминацией (более 60%)</p>	<p>Каптоприл (90%) Эналаприл (90%) Лизиноприл (100%)</p>
<p>Препараты с двумя основными путями элиминации (почки, печень)</p>	<p>Рамиприл (60%/40%) Фозиноприл (50%/50%)</p>
<p>Препараты с преимущественной печеночной элиминацией</p>	<p>Моэксиприл (40%/60%)</p>

Каптоприл – первый ингибитор АПФ, обладает наименьшей продолжительностью действия и наиболее быстрым наступлением эффекта.



Применяется внутрь и сублингвально (для терапии гипертонических кризов), пища угнетает всасывание препарата.

Отличие от других препаратов этой группы – наличие в структуре SH-группы, определяющую его основные побочные эффекты: нефротоксичность, холестаза, нейтропению.

Эналаприл обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Является пролекарством: в печени превращается в эналаприлат, обладающий высокой степенью связывания с АПФ.



Лизиноприл – активный метаболит эналаприла, выражено ингибирующий АПФ.

Периндоприл является пролекарством: в печени 20 % от введенной дозы превращается в периндоприлат. Препарат активно снижает уровень гипертрофии сосудистой стенки и миокарда. Его длительное применение снижает риск развития ишемического инсульта головного мозга.



Побочные эффекты:

- аллергические реакции (сухой кашель, ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь, гипотония и пр.)- вследствие повышения уровня брадикинина (одного из медиаторов аллергического воспаления)
- диспепсические явления
- нарушение функции почек (повышение уровня креатинина в крови)- как правило, отмечается при наличии единственной почки со стенозированной почечной артерией
- гиперкалиемия
- изменение вкусовых ощущений
- редко- изменения со стороны системы кроветворения (нейтропения)

Противопоказания для назначения:

- двусторонний стеноз почечных артерий
- беременность
- гиперкалиемия

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АТ)

Препараты этой группы препятствуют действию ангиотензина II на АТ₁-рецепторы сосудов и коры надпочечников, вследствие чего расширяют сосуды и уменьшают выделение альдостерона.

В отличие от ингибиторов АПФ не влияют на уровень брадикинина, поэтому не вызывают такие побочные эффекты, как кашель и ангионевротический отек.

Препараты хорошо переносятся, используются для длительного лечения АГ и хронической сердечной недостаточности.



Физиологические эффекты А-II, опосредованные АТ1 и АТ2 рецепторами

АТ ₁ -рецепторы	АТ ₂ -рецепторы
<p>Вазоконстрикция; Стимуляция синтеза и секреции альдостерона; Реабсорбция натрия в почечных канальцах; Гипертрофия кардиомиоцитов; Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов; Усиление периферического действия норадреналина; Усиление активности центральных звеньев САС; Усиление высвобождения вазопрессина; Снижение почечного кровотока; Торможение секреции ренина.</p>	<p>Стимуляция апоптоза; Антипролиферативный эффект; Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей; Снижение пролиферации клеток эндотелия; Вазодилатация.</p>

Классификация антагонистов ангиотензиновых рецепторов по химической структуре

1 – бифенильные производные тетразола:

Лозартан, Ирбесартан, Кандесартан, Тазосартан

2 – нететразоловые соединения:

Эпросартан, Телмисартан

3 – негетероциклические соединения:

Валсартан

Классификация антагонистов ангиотензиновых рецепторов по характеру антагонизма к АТ₁-рецепторам

- Конкурентные антагонисты:

Эпросартан, Тазосартан (активный метаболит энолтазосартан)

- Неконкурентные антагонисты:

Валсартан, Ирбесартан, Кандесартан, Телмисартан,
Лозартан (активный метаболит)

Алискирен - селективный ингибитор ренина непептидной структуры.

У пациентов с артериальной гипертензией при применении препарата *Алискирен* в дозе 150 и 300 мг 1 раз/ в сутки отмечается дозозависимое продолжительное снижение как систолического, так и диастолического АД в течение 24 ч, включая ранние утренние часы.

Через 2 недели регулярного приема препарата отмечается снижение АД на 85-90% от максимального, гипотензивный эффект сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительного (до 1 года) применения.

После прекращения лечения препаратом *Алискирен* наблюдается постепенное возвращение АД к исходному уровню в течение нескольких недель, без развития синдрома отмены и повышения активности ренина плазмы крови.

При применении препарата впервые не наблюдается гипотензивной реакции (эффекта первой дозы) и рефлекторного увеличения ЧСС в ответ на вазодилатацию, реже наблюдается сухой кашель.

ДИУРЕТИКИ

Мочегонные
Тиазидные диуретики
Гипотиазид
Хлорталидон
Петлевые диуретики
Фуросемид
Калий-сберегающие диуретики
Амилорид
Спиронолактон



КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ (ПО ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ В НЕФРОНЕ)

1. Диуретики действующие в клубочке (клубочковые диуретики)

- Аминофиллин (Эуфиллин)

2. Диуретики действующие в проксимальном канальце

2.1. Осмотические диуретики

- Маннитол (Маннит)

2.2. Ингибиторы карбоангидразы

- Ацетазоламид (Диакарб)

3. Диуретики, действующие в восходящей части петли

Генле (петлевые диуретики)

- Фуросемид (Лазикс)
- Торасемид (Диувер)
- Этакриновая кислота (Урегит)

4. Диуретики, действующие в начальной части дистального канальца

4.1. Тиазидные диуретики

- Гидрохлортиазид (Гипотиазид)

4.2. Тиазидоподобные диуретики

- Хлорталидон (Оксодолин)
- Индапамид (Арифон)

5. Диуретики, действующие в конечной части дистального канальца и собирательных трубочках (калийсберегающие диуретики)

5.1. Антагонисты альдостерона

- Спиринолактон (Верошпирон)
- Эплеренон (Инспра)

5.2. Блокаторы натриевых каналов

- Триамтерен
- Триамтерен+ Гидрохлортиазид (Триампур композитум)

6. Растительные диуретики, с неуточненной локализацией действия в нефроне

- Лист толокнянки
- Лист брусники
- Лист березы

Классификация диуретиков (по силе действия)

1. Сильные диуретики

- Осмотические диуретики
- Петлевые диуретики

2. Диуретики средней силы

- Тиазидные диуретики
- Тиазидоподобные диуретики

3. Слабые диуретики

- Антагонисты альдостерона
- Блокаторы натриевых каналов
- Ингибиторы карбоангидразы
- Клубочковые диуретики
- Растительные диуретики

Диуретики

Основной механизм гипотензивного действия:

- увеличение экскреции Na^+ , уменьшение объема плазмы крови, снижение сердечного выброса (ранний период действия);
- снижение периферического сосудистого сопротивления из-за уменьшения концентрации Na^+ в клетках гладких мышц сосудов (после двухмесячного приема).

Дополнительные эффекты:

- регрессия гипертрофии миокарда при АГ;
- снижение вероятности мозгового инсульта;
- снижение вероятности застойной сердечной недостаточности;
- снижение риска развития ИБС.

Основной группой препаратов, применяемых для терапии АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные мочегонные средства, наиболее эффективным из которых является индапамид, обладающий прямым сосудорасширяющим действием на системные и почечные артерии.

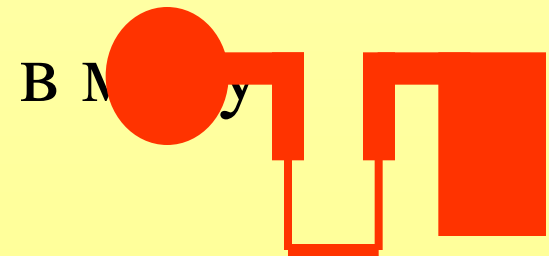
ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ - НЕФРОН

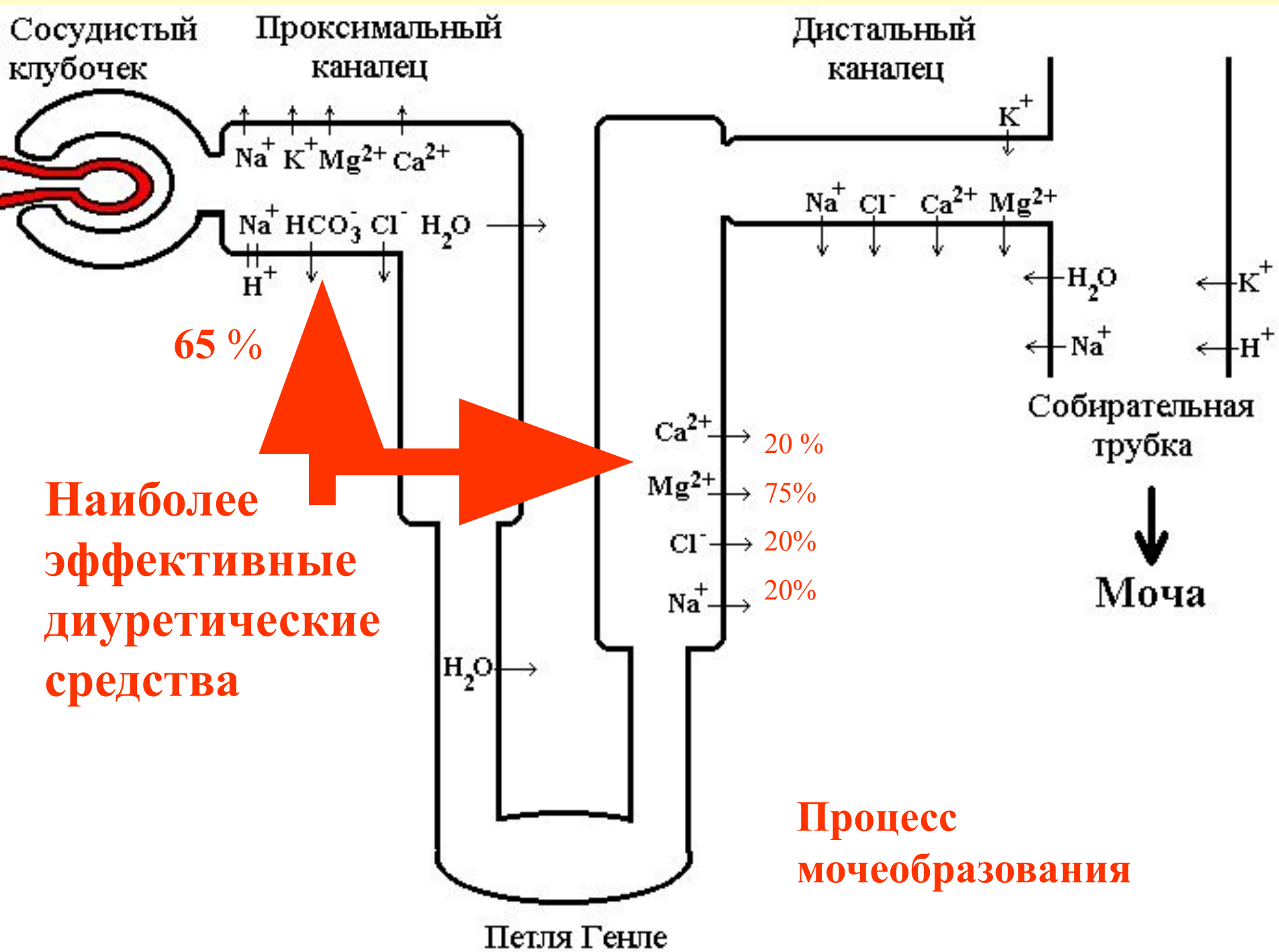
Диуретики действуют на уровне нефрона (структурный элемент почки - около 1 млн. в каждой), в котором происходит 3 процесса мочеобразования:

1. Фильтрация - образование первичной мочи из плазмы в клубочке нефрона (120 мл/кг/час).

2. Реабсорбция - обратное всасывание жидкости из просвета канальцев

3. Секреция - процесс, обратный реабсорбции - выделение различных веществ.





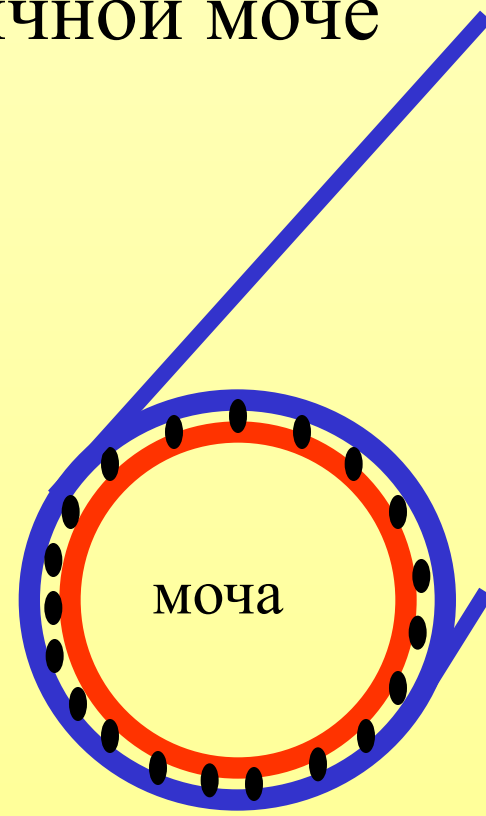
ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ В НЕФРОНЕ - МЕМБРАНЫ

3 вида мембран нефроцита:

1. Апоикальная (люменальная) мембрана -
обращена в просвет канальцев к первичной моче

2. Базальная мембрана - обращена к
интерстициальной жидкости

3. Латеральные мембраны - создают
межклеточные щели.

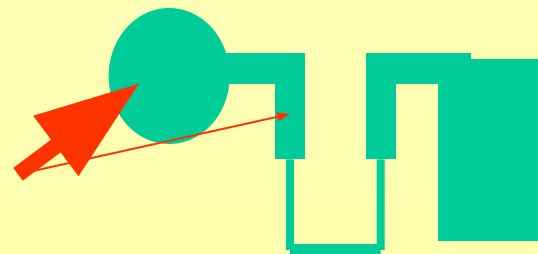


5 механизмов реабсорбции в почках

1. **Фильтрация** (воды)
2. **Простая диффузия** (липотропных веществ)
3. **Транспорт по ионным каналам** (по эл-хим град.)
4. **Облегченная диффузия** (белком-переносчиком)
 - а. **Унипорт** (по электро-химическому градиенту)
 - б. **Симпорт** (контр-транспорт) (общий белок для катиона и аниона, перенос в одном направлении)
 - в. **Антипорт** (анти-транспорт) (общий белок для ионов с одинаковым зарядом, перенос в разных направлениях)
5. **Активный транспорт в базальной мембране:**
 - Обмен 3Na^+ на 2K^+ (Na^+ и K^+ -зависимая АТФ-аза)
 - Удаление Ca^{2+} и Mg^{2+} (Ca^{2+} и Mg^{2+} -зависимые АТФ-азы)

Диметилксантины (Эуфиллин)

увеличивают гемодинамику на уровне клубочкового аппарата и снижают реабсорбцию в проксимальном канальце ионов Na^+ и Cl^- .



Повышают уровень цАМФ:

1. Малые и средние дозы -

блокатор А1-аденозиновых рецепторов →
устраняет их тормозящее влияние на
активность аденилатциклазы и синтез цАМФ

2. Большие дозы -

блокатор фосфодиэстеразы III, IV и V типа →
тормозит инактивацию циклических
нуклеотидов

1. Увеличивает кровоснабжение почек и клубочковую фильтрацию:

- положительный инотропный эффект
- положительный хронотропный эффект
- расширяет приносящие артерии почек

2. Тормозит реабсорбцию воды в нисходящем колене петли нефрона

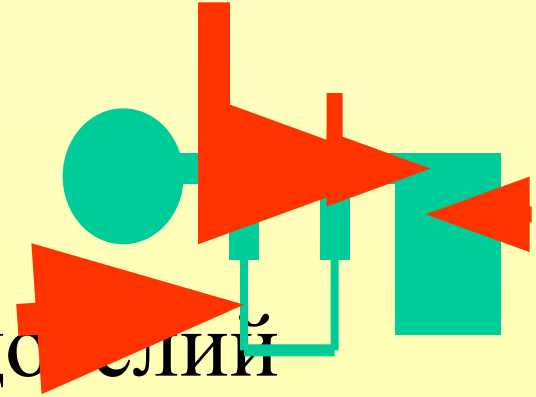
3. Подавляет реабсорбцию Na^+ в

проксимальных канальцах (цАМФ ингибирует симпорт Na^+ - HCO_3^- в базальной мембране нефрона)

Осмотические диуретики

Маннитол (Маннит)

Хорошо проникают через эндотелий клубочков в просвет проксимального канальца и поддерживают высокое осмотическое давление в просвете нефрона, поскольку не способны реабсорбироваться.

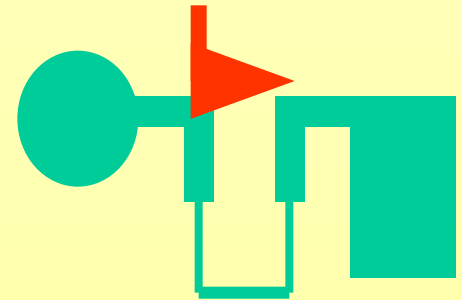
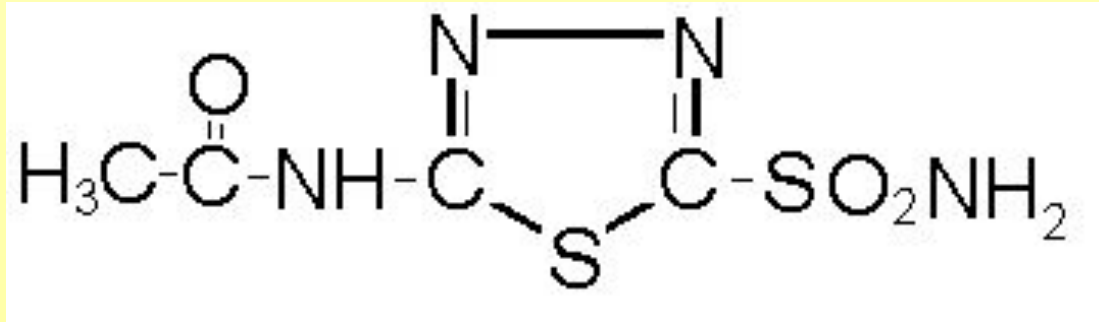


Показания (используются как дегидратирующие ср-ва)

1. ЧМТ, Отёк мозга,
2. Острые отравления
3. Острая застойная глаукома.

ИКА - диуретики, действующие преимущественно на проксимальный почечный каналец

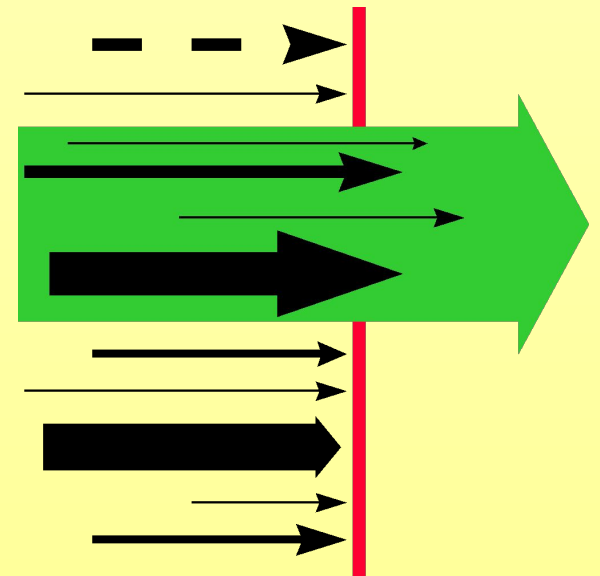
Ацетазоламид (Диакарб)



Ацетазоламид - ингибитор фермента карбоангидразы апикальной мембраны проксимального канальца.

1. Нарушается процесс реабсорбции гидрокарбонатного иона в проксимальном канальце, что приводит к усилению бикарбонатного диуреза и истощению запасов бикарбонатов в крови и тканях.

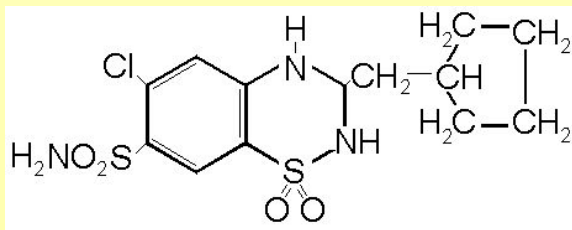
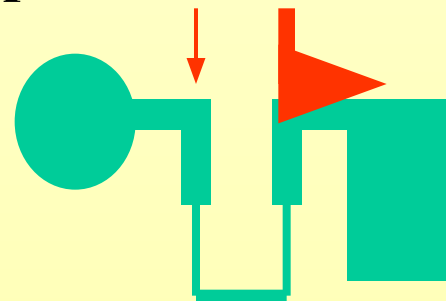
2. Вместе с тем, нарушается и реабсорбция ионов Na^+ на уровне Na^+ , H^+ -обменника апикальной мембраны.



Диуретические средства, действующие преимущественно в начальной части дистального канальца и в проксимальном канальце

Тиазидовые диуретики

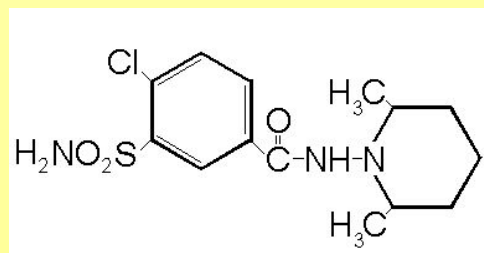
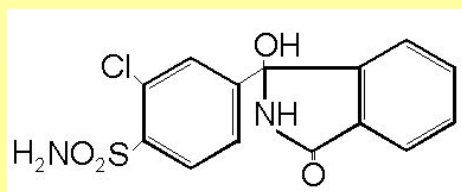
Гидрохлоротиазид (Гипотиазид)



Тиазидоподобные (нетиазидовые) диуретики, производные сульфаниламида

Хлорталидон (Гигротон, Оксодолин - 0,05)

Клопамид (Бринальдикс)



Механизм действия

1. Подавляют транспорт ионов Na^+ и Cl^- через апикальную мембрану в дистальном извитом канальце.
2. Повышают реабсорбцию ионов Ca^{++} , что связано с понижением концентрации ионов Na^+ в эпителиальных клетках канальца и активацией функции $\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$ -АТФ-азы на базальной мембране.
3. Проявляют антикарбоангидразную активность и могут тормозить реабсорбцию гидрокарбонатного иона и ионов K^+ в проксимальном канальце.

Препараты этой группы проявляют выраженное диуретическое действие и при ацидозе, и при алкалозе.

Показания

1. Застойная сердечная недостаточность
2. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
3. Гипертоническая болезнь
4. Нефропатия, пре- и эклампсия
5. Нефролитиаз с явлениями гиперкальциурии
6. Несахарный (нефрогенный) диабет
7. Глаукома.

Побочные эффекты (при длительном применении)

1. Гипокалиемия.
2. Гиперурикемия и учащение приступов подагры.

Иногда при приёме этих препаратов может отмечаться тошнота, понос, общая слабость и аллергические реакции.

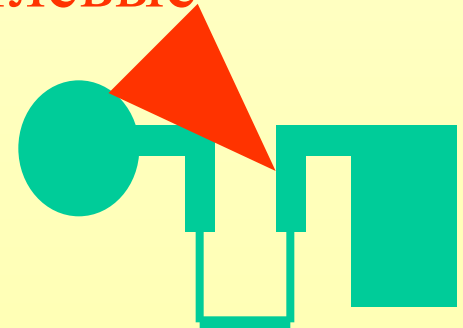
Различия между препаратами связаны с активностью и фармакокинетикой этих препаратов.

Диуретические средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле (петлевые салуретики)

**Фуросемид (Лазикс),
Буметанид (Буфенокс, Юринекс),
Этакриновая кислота (Урегит)**

Механизм действия

Подавляют транспорт ионов Na^+ , K^+ , Mg^{++} и Cl^- через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле.



Фуросемид

Эффективны и при ацидозе и при алкалозе.

Наиболее мощные и быстрые диуретики

Показания к назначению

1. Неотложные состояния (отёк лёгких, мозга)
2. Острые отравления (форсированный диурез)
3. Системная артериальная гипертензия
4. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии
5. Хроническая и острая почечная недостаточность
6. Асцит, гидроторакс
7. Гиперкальциемия

Быстро всасываются при приеме внутрь.

Фуросемид проявляет своё действие через 0,5 часа (действует 5-6 часов), буметанид – спустя 30-40 минут (действует 4-6 часов), этакриновая кислота – через 1 час (действует 6-8 часов).

Выводятся преимущественно путём клубочковой фильтрации и секреции в проксимальных канальцах (частично - ЖКТ).

Назначают петлевые диуретики натошак, обычно утром, иногда 2 раза в день (в зависимости от показаний и тяжести состояния).

Побочные эффекты

1. Увеличение экскреции ионов K^+
2. Развитие гипокалиемического алкалоза
3. Гиперурикемия в связи с повышенной реабсорбцией мочевой кислоты в проксимальном канальце,
4. Гипомагниемия
5. Обратимая ототоксичность (шум в ушах)
6. Аллергические реакции.

Диуретические средства, действующие на конечную часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки

(калийсберегающие диуретики)

Спиронолактон (Верошпирон)

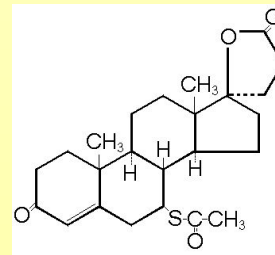
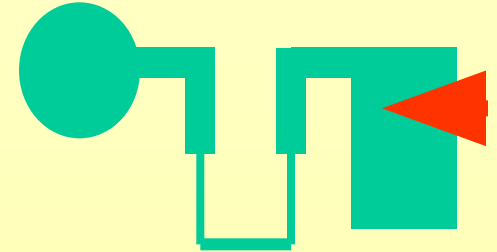
Триамтерен

Амилорид

Это - слабые диуретики

Способны усиливать выведение ионов Na^+ без одновременной экскрецией с мочой ионов K^+ .

Эти препараты не нарушают кислотно-щелочной баланс, проявляя свою диуретическую активность при любых смещениях уровня pH.



Спиронолактон



Триамтерен

Спиронолактон

Механизм действия - конкурентный антагонист минералокортикоидов -альдостерона и дезоксикортикостерона в конечном сегменте дистальных канальцев и собирательных трубочек.

Эффект выражен умеренно и начинает проявляться спустя 2-5 суток после начала приёма.

Метаболизм и инактивация спиронолактона осуществляется преимущественно в клетках печени.

Триамтерен и амилорид

Механизм действия

Понижают проницаемость апикальной мембраны и угнетают активный транспорт ионов Na^+ внутрь клетки.

Это снижает поступление ионов K^+ через базолатеральную мембрану клетки и соответственно его секрецию в мочу.

Триамтерен и амилорид по сравнению со спиронолактоном всасываются и проявляют своё действие значительно быстрее (при приёме внутрь спустя 2-3 часа).

Диуретический эффект этих препаратов значительно уступает тиазидовым и петлевым салуретикам.

Продолжительность их натрийуретического и калийсберегающего действия составляет 10-12 часов (у амилорида он несколько более продолжителен (до 24 часов)).

Назначают эти диуретики обычно в несколько приёмов (от 2-х до 4-х раз в сутки).

Триамтерен метаболизируется главным образом в печени.

Метаболиты триамтерена и амилорид в неизменённом виде выводятся с мочой.

Показания

1. Состояния, сопровождающиеся избыточной продукцией минералокортикоидов,
2. Отёки сердечного происхождения,
3. Асцит,
4. Нефротический синдром,
5. Гипертоническая болезнь.

Применять препараты этой группы предпочтительно натошак в несколько приёмов в первой половине дня.

Часто входят в состав комбинированных препаратов (триампур, модуретин и др.)

Побочные эффекты (при длительном приеме)

1. Гиперкалиемия,
2. Гиперхлоремический метаболический ацидоз,
3. Гиперурикемия.

Иногда в курсе лечения этими диуретиками может отмечаться тошнота, рвота, гипотония, явления гинекомастии (при использовании спиронолактона), кожные высыпания.

При совместном приеме с лекарственными средствами, подавляющими образование ренина или ангиотензина II (β -блокаторами, НПВС или ингибиторами АПФ), может значительно повышать риск развития гиперкалиемии

Магния сульфат

- Магний является физиологическим антагонистом кальция и способен вытеснять его из мест связывания.
- Регулирует обменные процессы, нейрохимическую передачу и мышечную возбудимость
- Препятствует поступлению ионов Ca^{2+} через пресинаптическую мембрану
- Снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и ЦНС.



Магния сульфат снижает АД при внутривенном и внутримышечном введении. При назначении внутрь гипотензивный эффект обычно не развивается, т.к. препарат плохо всасывается из ЖКТ.



Оказывает антигипертензивное, мочегонное, антиаритмическое, противосудорожное, спазмолитическое действие, в больших дозах – курареподобное.

Антигипертензивное действие обусловлено:

- седативным эффектом, связанным с влиянием на кору,
- снижением активности СДЦ,
- ганглиоблокирующим,
- прямым миотропным действием на сосуды.

Показания

- гипертонический криз,
- эклампсия беременных.

Опасности:

нарушают нервно-мышечную передачу, может привести к остановке дыхания

Классификация противоподагрических средств

1. Ингибиторы ксантинооксидазы

- Аллопуринол (Милурит)
- Фебуксостат (Улорик)*

2. Средства, способствующие выведению мочевой кислоты

- Калия натрия гидроцитрат (Уралит-У)

3. Препараты для купирования приступов подагры

- Нимесулид (Найз)
- Канакинумаб (Иларис)
- Колхицин (Колкрис)*
- Глюкокортикоиды

4. Препараты других групп

- Цистон

* - препарат не зарегистрирован в РФ

Классификация гипохолестеринемических средств

1. Статины

- Симвастатин (Зокор)
- Аторвастатин (Липримар)
- Розувастатин (Крестор)

2. Фибраты

- Фенофибрат (Трайкор)

3. Блокаторы абсорбции холестерина

- Эзетимиб (Эзетрол)
- Симвастатин+ Эзетимиб (Инеджи)

4. Никотиновая кислота

- Никотиновая кислота

5. Полиненасыщенные жирные кислоты

- Омега-3-триглицериды (Омакор)

6. Ингибиторы синтеза аполипопротеина

- Мипомерсен (Кинамро)*

7. Моноклональные антитела – ингибиторы гидролаз (PCSK9)

- Алирокумаб (Пралуент)*
- Эволокумаб (Репата)*

Классификация средств, влияющих преимущественно на сократительную активность миометрия

1. Усиливающие сократимость миометрия (утеростимулирующие средства)

1.1. Гормоны задней доли гипофиза

- Окситоцин
- Карбетоцин (Пабал)

1.2. Простагландины

- Простагландин F₂α (Динопрост)
- Простагландин E₂ (Динопростон)

2. Ослабляющие сократимость миометрия (токолитики)

2.1. β 2-адреномиметики

- Гексопреналин (Гинипрал)
- Фенотерол (Партусистен)
- Сальбутамол (Сальтос)

2.2. Блокаторы окситоциновых рецепторов

- Атозибан (Трактоцил)

2.3. Разные средства

- Магния сульфат
- Метоциния йодид (Метацин)
- Дротаверин (Но-Шпа)

Классификация средств, влияющих преимущественно на тонус матки

1. Средства, преимущественно повышающие тонус матки

- Метилэргометрин (Метилэргобревин)

2. Средства, понижающие тонус шейки матки

- Дротаверин (Но-Шпа)
- Атропина сульфат

Классификация венотропных (флеботропных) средств

1. Препараты конского каштана

- Эсцин (Эскузан)

2. Препараты с Р-витаминной активностью

- Троксерутин (Троксевазин)
- Винограда листьев экстракт (Антистакс)

3. Препараты глюкофуранозида

- Трибенозид (Гливенол)

4. Препараты с поливалентным действием

- Диосмин (Флебодиа 600)
- Гесперидин+Диосмин (Детралекс)

5. Антикоагулянты

- Гепарин (Лиотон 1000)
- Надропарин кальция (Фраксипарин)

6. Веносклерозирующие средства

- Лауромакрогол 400 (Этоксисклерол)