

Направление/специальность: **060108 — Фармация**

Дисциплина: **ОПД.Ф.03 Фармакология**

Уровень образования, форма обучения, курс,
семестр: **ВПО, 3 курс, 6 семестр**

Тема лекции № 9 «**Антигипертензивные средства (АГС). Средства, применяемые при гипотонии**»

Количество часов: 2

Ответственный исполнитель: _____

проф. В.А.Николаевский 2015 г.

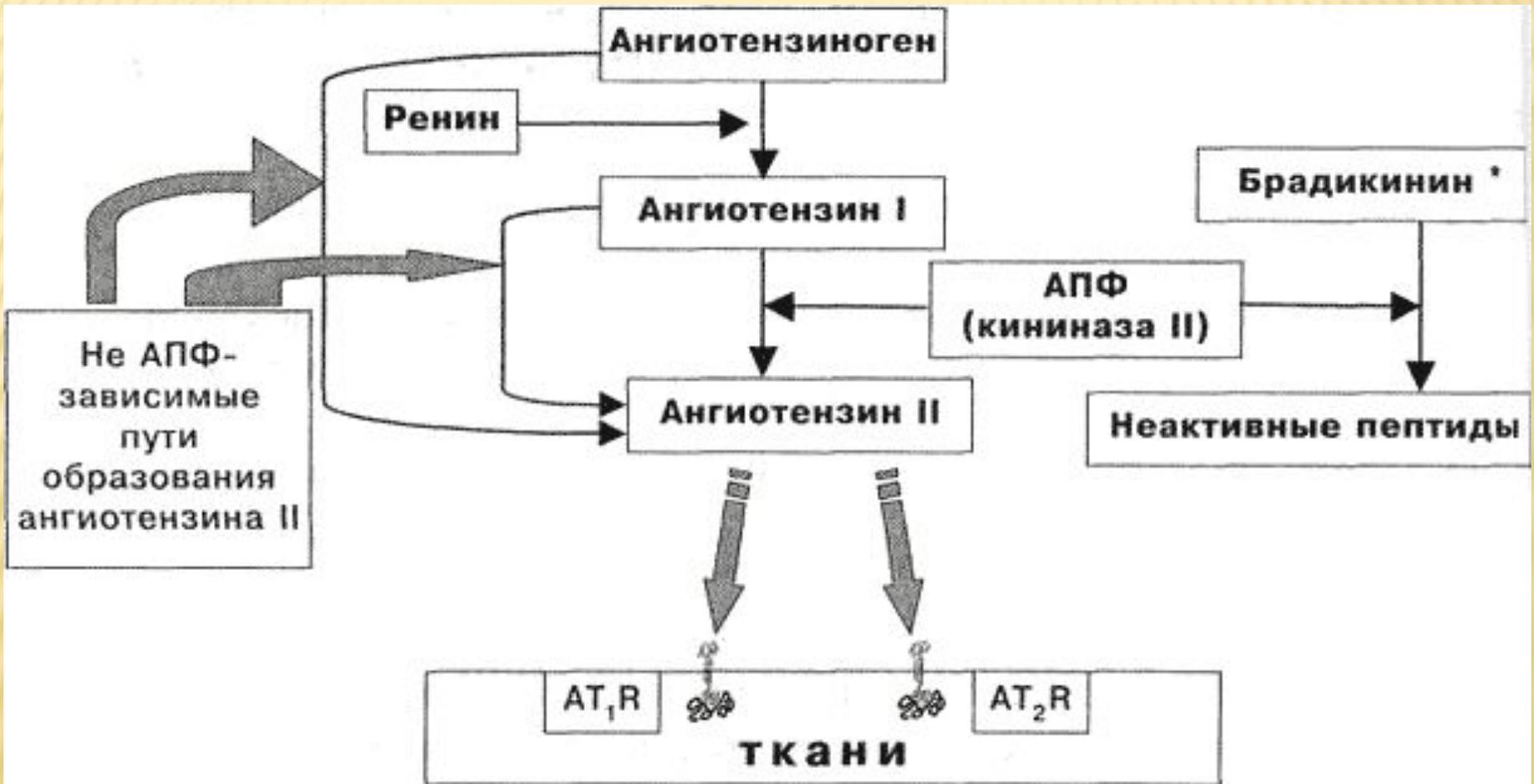
МОЛЕКУЛЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ДАВЛЕНИЕ

- В **1897** году профессор физиологии Каролинского университета в Стокгольме, финн **Роберт Тигерstedт** вместе **Пером Густавом Бергманом** обнаружил, что внутривенное введение экстракта почек вызывает повышение давления у кроликов. **Вещество, повышающее давление, учёные называли ренином.** Доклад Тигерstedта в Москве не произвёл сенсации. О пионерской работе скандинавских физиологов научный мир забыл на **40 лет.**

В **1934** году канадский учёный, работавший в Калифорнии, **Гарри Голдблатт**, вызвал симптомы артериальной гипертензии у собак путём пережатия почечной артерии и приступил к выделению белкового вещества — **ренина** из почечной ткани. Правда, получить препарат чистого ренина Голдблатту удалось только **через 30 лет**.

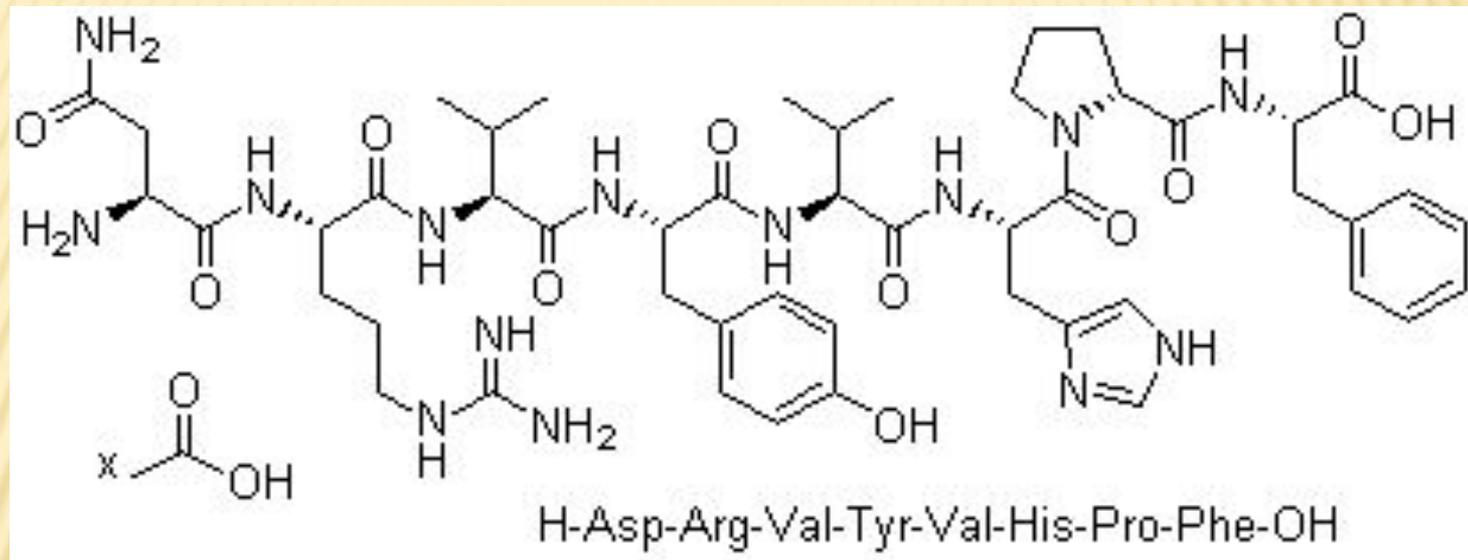
В **1935** году, исследовательские группы — из Буэнос-Айреса под руководством **Эдуардо Мендеса** и американская под руководством **Ирвинга Пэйджа**, используя технику пережатия почечной артерии, выделили небольшой пептид, состоящий всего из восьми аминокислот. Американские исследователи назвали его гипертензином, а аргентинские — ангиотонином. В **1958** учёные сравнили результаты полученных исследований, поняли, что имеют дело с одним и тем же соединением и назвали открытый пептид — **ангиотензин**.

В конце **50-х годов XX века** сформировалась концепция о функционировании ренин-ангиотензиновой системы (РАС).



Примечания: * - относится к **кининовой системе**

AT₁R и AT₂R - рецепторы к ангиотензину II первого и второго типов



Обнаружено несколько типов рецепторов ангиотензина II, самые изученные из них рецепторы 1-го и 2-го типов.

При взаимодействии ангиотензин II с мембранными рецепторами 1-го типа головного мозга,

гипофиза Обнаружено несколько типов рецепторов ангиотензина II, самые изученные из них рецепторы 1-го и 2-го типов.

При взаимодействии ангиотензин II с мембранными рецепторами 1-го типа головного мозга, гипофиза, коры надпочечников, стенок кровеносных

сосудов Обнаружено несколько типов рецепторов ангиотензина II, самые изученные из них рецепторы 1-го и 2-го типов.

При взаимодействии ангиотензин II с мембранными рецепторами 1-го типа головного мозга, гипофиза, коры надпочечников, стенок кровеносных сосудов и сердца повышается кровяное давление

Обнаружено несколько типов рецепторов ангиотензина II, самые изученные из них рецепторы 1-го и 2-го типов.

Таким образом рецепторы 1-го типа отвечают за «вредное» действие ангиотензина II:

- повышение артериального давления,
- сужение артериальных осудов,
- активирует симпатическую нервную систему как на уровне центров, так и способствуя синтезу и освобождению норадреналина в синапсах,
- активируют симпатическую нервную систему как на уровне центров, так и способствуя синтезу и освобождению норадреналина в синапсах,
- повышают сократимость миокарда,

• увеличивают реабсорбцию натрия и ослабляет клубочковую фильтрацию в почках,

• способствует формированию чувства жажды и питьевого поведения.

повышает сократимость миокарда,

• увеличивают реабсорбцию натрия и ослабляет клубочковую фильтрацию в почках,

. Взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-го типа, напротив, приводит к благоприятному эффекту в виде расширения сосудов.

Последние исследования показывают, что связывание ангиотензина II с рецепторами 1-го типа способствует развитию атеросклероза. Оказалось, что ангиотензин II вызывает воспалительные процессы в стенках кровеносных сосудов, способствует образованию активных форм кислорода и в результате нарушает структуру и функции эндотелия — клеток, выстилающих стенки сосудов. Нарушение функции эндотелия приводит к развитию атеросклероза и ремоделированию стенок сосудов.

Эндотелин - мощный сосудосуживающий фактор в поврежденных кровеносных сосудах. Это пептид, состоящий из 21 аминокислоты, небольшое количество которого (несколько на-нограммов) вызывает мощное сосудосуживающее действие. Этот пептид присутствует в эндотелиальных клетках практически всех кровеносных сосудов. Однако он выделяется только при повреждении эндотелия, вызванного травмой или инъекцией повреждающих агентов в кровь. Местное высвобождение эндотелина и последующая вазоконстрикция предотвращают кровотечение из артерий диаметром до 5 мм при травматическом разрыве сосудов.

Ангиотензин II приводит к росту артериального давления, а при длительной активации РАС — к драматическим последствиям в виде поражения сердца, сосудов, почек и в конечном итоге — к смертельному исходу

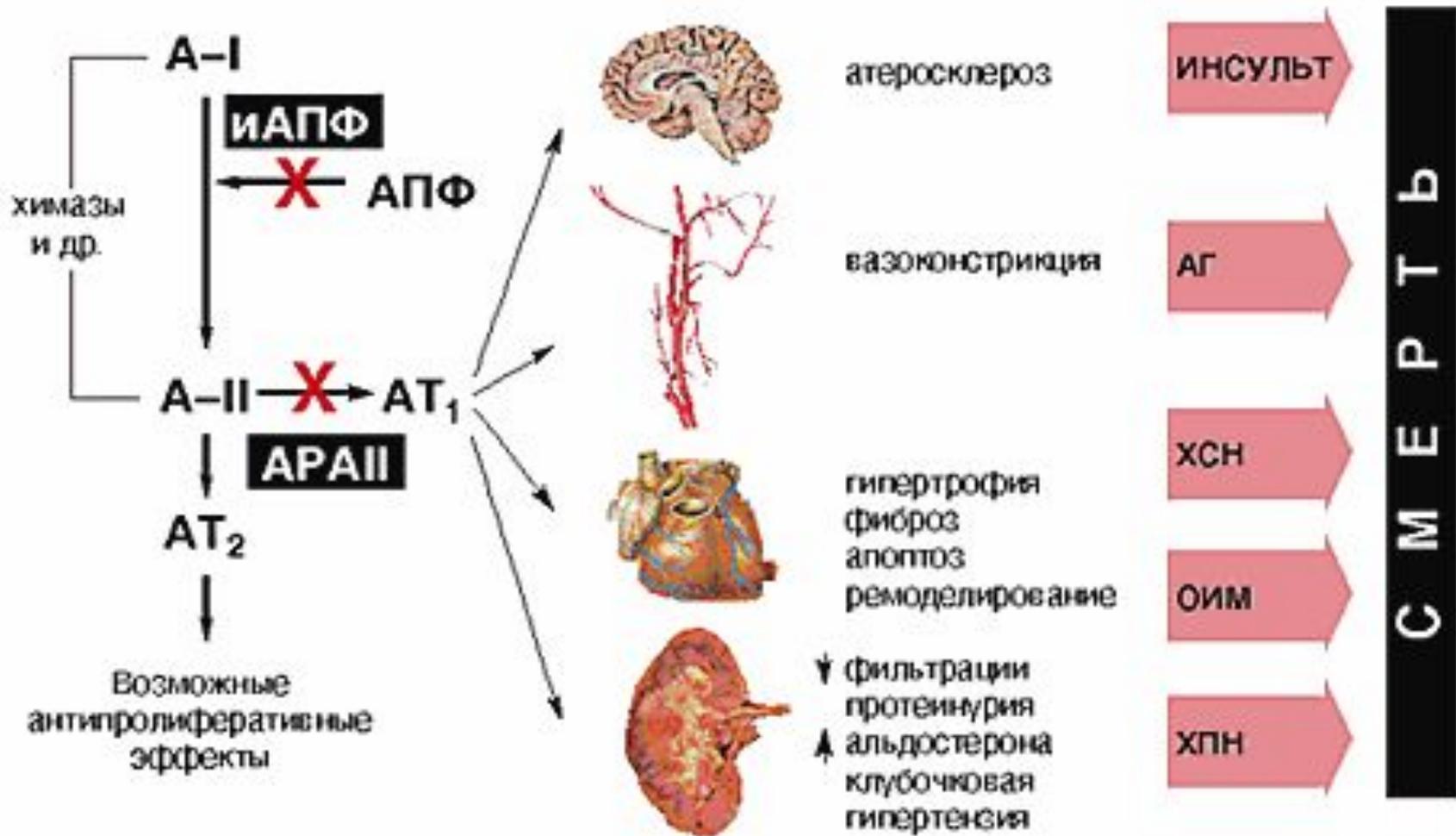


Рис. 3. Современное представление о РААС и различных механизмах действия иАПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II

Итак, **ренин-ангиотензиновая система (РАС)** играет ключевую роль как в повышении давления, так и в развитии атеросклероза. Учёные нашли, что гены, отвечающие за работу белков, вовлечённых в РАС, определяют предрасположенность человека к гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям. Если определённые гены активны, то РАС тоже гиперактивируется, и вероятность развития гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в несколько раз.

Брадикинин. Группа веществ, называемых кининами. Кинины представляют собой короткие полипептиды, которые появляются в крови или тканевой жидкости в результате расщепления альфа2-глобулинов протеолитическими ферментами. Важнейшим протеолитическим ферментом в данном случае является калликреин, присутствующий в крови и тканевой жидкости в неактивной форме. Он активируется при изменении нормального состава крови, развитии воспалительного процесса в тканях, а также под действием других химических или физических факторов. Активный калликреин воздействует на альфа2-глобулины и вызывает появление кинина, называемого каллидином, который затем под действием тканевых ферментов превращается в брадикинин. Брадикинин действует только в течение нескольких минут.

Брадикинин вызывает как значительное расширение артериол, так и увеличение проницаемости капилляров. Так, например, инъекция 1 мкг брадикинина в плечевую артерию человека вызывает увеличение кровотока в верхней конечности по меньшей мере в 6 раз. Еще меньшее количество брадикинина, введенное в ткани местно, вызывает местную гиперемию и отек, т.к. происходит увеличение проницаемости капиллярной стенки.

Полагают, что именно кинины играют специфическую роль в регуляции кровотока и выхода жидкости из капиллярного русла в очаге воспаления. Полагают также, что брадикинин является естественным фактором, который участвует в регуляции кровотока в сосудистой системе кожи, а также слюнных желез и желез желудочно-кишечного тракта

Гипертония - заболевание характеризующаяся стойким повышением артериального давления.

Страдают преимущественно люди **старше 40 лет**.

В последнее время одинаково часто болеют молодые мужчины и женщины

**Под термином «АГ»
подразумевают синдром
повышения АД при
«гипертонической болезни» и
«симптоматической АГ».**

**ГБ – хронически протекающее
заболевание, основным
проявлением которого является
АГ, не связанная с наличием
патологических процессов**

Согласно международным критериям, гипертоническая болезнь определяется как состояние, при котором артериальное давление составляет при повторных измерениях **140/90 мм рт. СТ. и выше у лиц, не получающих гипотензивную терапию**

Повышение АД осуществляется и поддерживается, благодаря трем взаимосвязанным основным факторам:

1. Повышение общего периферического сопротивления (ОПС)

сосудов. Данный показатель во многом зависит от симпатических норадренергических импульсов.

2. Насосная функция сердца, его ударная функция, реализуемая через такой показатель как минутный объем крови (МОК).

3. Объем циркулирующей крови (ОЦК).

механизмы влияния на кровообращение

Непосредственные

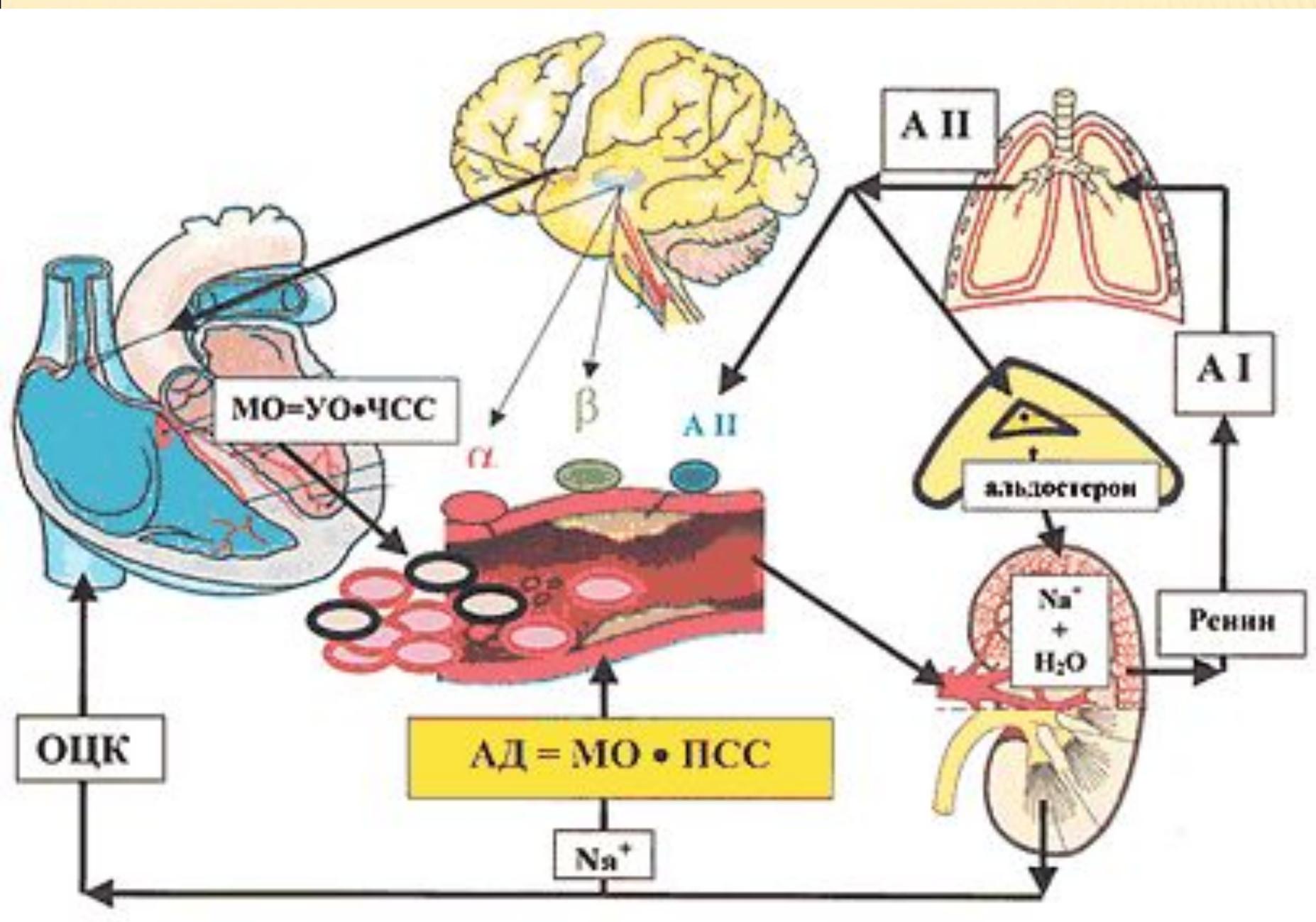
**Сердце: изменения ЧСС,
изменения сократительной
активности**

**Изменения скорости
синтеза и высвобождения
ренина, простагландинов,
кининов, вазопрессина,
АКТГ, других гормонов и
биологически активных
веществ**

Опосредованные

**Сосуды: изменения тонуса
гладкомышечных клеток
артерий и вен**

**Изменения скорости
реабсорбции натрия в
почках**



Почки единственный орган, которому требуется высокое давление для фильтрации крови. При очень низком, менее **80 мм.рт.ст. почки прекращают фильтрацию.**

Длительное, значительное, искусственное снижение АД увеличивает риск осложнений и перехода артериальной гипертензии в хроническую форму.

Поскольку почки всегда участвуют в процессе регуляции артериального давления, то **очень важно улучшить функцию почек**

Причина эссенциальной гипертонии

Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) вызывает расстройство центральных механизмов регуляции кровообращения, изменения чувствительности барорецепторов, нарушения обратного захвата норадреналина из синаптической щели. Проявления симпатикотонии **могут быть связаны с увеличением количества и/или чувствительности адренорецепторов и уменьшением парасимпатических воздействий на сердечно-сосудистую систему (ССС).**

Итогом этих изменений является :

Увеличение сердечного индекса (СИ)

вследствие роста числа сердечных сокращений (ЧСС) и усиление сократительной активности миокарда.

Повышение тонуса гладкомышечных клеток сосудов увеличивает венозный возврат крови к сердцу (повышение тонуса вен) и сопротивление кровотоку (повышение тонуса мелких артерий и артериол).

Снижение чувствительности рецепторов низкого давления (правый желудочек, сосуды малого круга кровообращения), которое сопровождается усилением вазоконстрикторных влияний на артерии скелетных мышц и почек.

Симпатикотония проявляется усилением сократительной способности миокарда с **увеличением ударного индекса и ЧСС, что увеличивает СИ.** Она приводит к повышению тонуса сосудов сопротивления с **увеличением ОПСС и тонуса вен.** Повышение тонуса вен сопровождается уменьшением емкости венозного русла с увеличением венозного возврата крови к сердцу и повышением СИ.

Симпатикотония оказывает неблагоприятное воздействие **катехоламинов на эндотелий**, проявляющееся в торможении синтеза **NO** и усилении образования **эндотелина-1**, приводящего к повышению **ОПСС**.

Симпатикотония сопровождается **увеличением реабсорбции натрия**, что связано с действием на почечный эпителий и уменьшением кровотока в мозговом слое почек. **Нарушения кинетики натрия на уровне "нервное окончание - синаптическая щель"** проявляются в снижении способности нервных окончаний к обратному захвату **норадреналина**

Прогрессирование АГ приводит к

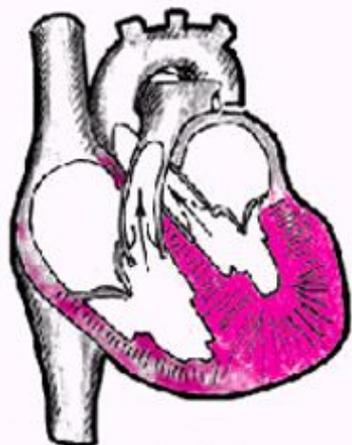
ремоделированиею сердца:

- 1. Ремоделирование интрамиокардиальных артериол.**
- 2. Аккумуляция фибриллярного коллагена в адвентиции коронарных сосудов.**
- 3. Появление микроскопических рубцов на месте некротических повреждений сердечных миофибрилл.**
- 4. Признаки фиброза в негипертрофированном правом и гипертрофированном левом желудочках, что связано с изменениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС).**

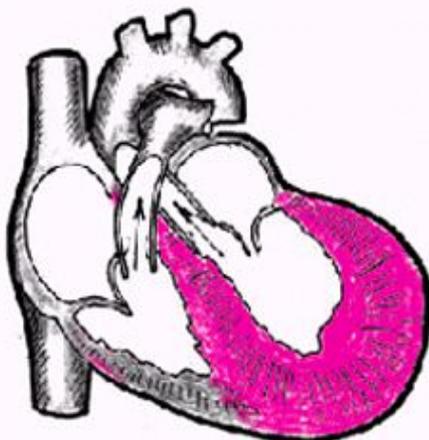
- ◎ **Рост сердечных миоцитов, в основном обуславливающих величину массы миокарда, связан с нагрузкой на миокард. Фермент, конвертирующий ангиотензин (ФКА), видимо, ответственен за регуляцию поддержания местной концентрации ангиотензина II и брадикинина, что обуславливает активность фибробластов в продукции коллагена.**

При АГ начинает преобладать влияние стимуляторов синтеза коллагена (ангиотензин II, простагландины и глюкокортикоиды). Это и приводит к появлению в миокарде фиброзной ткани и постепенному прогрессированию ГБС, с начальной I и до IV фазы – развитию сердечной недостаточности.

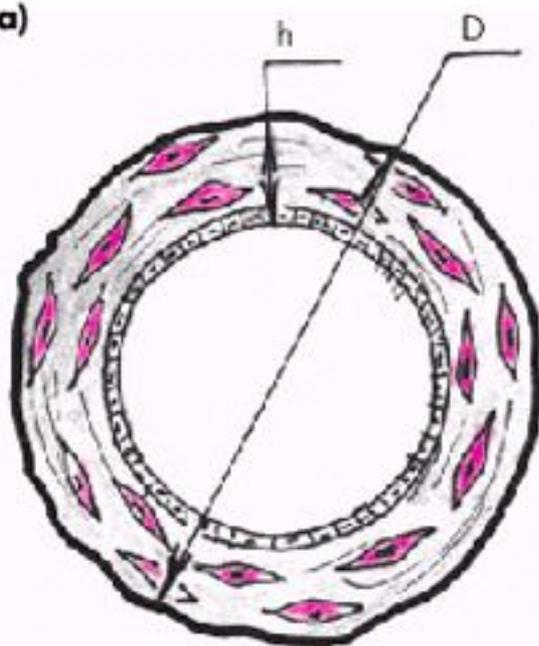
a)



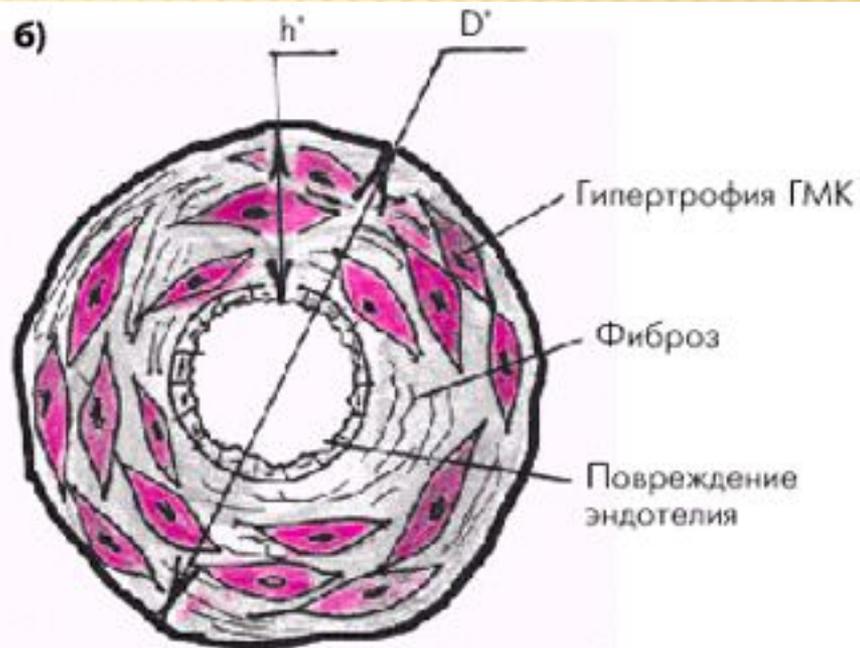
б)



a)



б)



$$\frac{h}{D} < \frac{h'}{D'}$$

Гипертрофия ГМК

Фиброз

Повреждение
эндотелия

Одним из **важнейших проявлений**
ГБ является нарушение структуры
и функции так называемых *органов-*
мишеней, к которым относятся:

сердце;

головной мозг;

почки;

**сосуды (в частности, сосуды
сетчатки и других областей).**

Разрушающие действия артериальной гипертонии



КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

Категория		Систолическ ое	Диастоличес кое
Оптимальное		< 120	< 80
Нормальное		120-129	80-84
Высокое нормальное		130-139	85-89
Гипертония	Степень 1 (мягкая)	140-159	90-99
	Степень 2 (умеренная)	160-179	100-109
	Степень 3 (тяжелая)	≥ 180	≥ 110
	Изолированная систолическая	≥ 140	< 90

У лиц старше 50 лет систолическое артериальное давление (САД) больше 140 мм рт. ст. играет большую роль в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний чем диастолическое артериальное давление (ДАД)

Нормальными значениями АД при домашнем измерении считают больше 130/85 мм рт. ст.

Среднесуточное давление 125-130/85; дневное больше 135/85мм рт. ст.; ночное- больше 120/70 мм рт. ст. «АГ белого халата». Величина – важный, но далеко не единственный фактор, определяющий прогноз и тактику лечения

-
- При лечении артериальной гипертензии артериальное давление должно быть меньше 140

ТИПЫ ГИПЕРТЕНЗИЙ

- 1) гиперкинетический тип пограничной гипертензии с увеличением гемодинамического удара,**
- 2) гиперкинетический тип пограничной гипертензии с относительным повышением периферического сосуда того сопротивления,**
- 3) нормальный кинетический тип пограничной гипертензии с повышением периферического сопротивления.**

I тип - изолированная систолическая гипертензия, обусловленная увеличением минутного объема сердца кровообращения и повышением упругого сопротивления крупных артерий мышечного типа вероятно, связаного с избыточным тоническим напряжением гладкомышечных клеток артерий. Однако спазма артериол нет, периферическое сопротивление снижено в такой мере, что влияние минутный объем сердца на среднее гемодинамическое давление нивелируется

При II гемодинамическом типе, встречающемся у 50 - 60% молодых людей с пограничной гипертензией, увеличение минутного и ударного объема сердца не компенсируется адекватным расширением резистивных сосудов.

Несоответствие между минутным объемом и периферическим сопротивлением приводит к повышению среднего гемодинамического давления.

III гемодинамический тип, встречается у 25 - 30% молодых людей, характеризуется повышением периферического сопротивления при нормальном минутном объеме сердца

Основные факторы риска гипертонии

**Мужчины – после
55 –ти лет.**

**Женщины - после
65-ти лет.**

Курение.

**Семейный
анамнез.**

Дополнительные факторы риска

Повышение уровня ЛПНП.

Снижение уровня ЛПВП.

**Повышенный уровень
гомоцистеина.**

**Нарушение переносимости
глюкозы.**

Гиподинамия.

Ожирение. Переедание.

**Постоянно повышенная
стрессорная нагрузка.**

И другие. Перерасход энергии.

Врач.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

- Прекращение курения**
- Уменьшение веса**
- Уменьшение потребления алкоголя, если оно избыточно (чрезмерно)**
- Физические упражнения (расширение физической активности)**
- Уменьшение потребления соли**
- Увеличение потребления фруктов и овощей и уменьшение – насыщенного и общего жира**

- У молодого здорового организма верхнее артериальное давление повышается до 180 мм.рт.ст. и более при выполнении интенсивной мышечной работы.
- Стресс по расходу мышечной энергии за сутки сравним с интенсивной физической работой.
- Охлаждение организма приводит к усилению общего мышечного тонуса и дополнительной нагрузке на почки.



Основы немедикаментозной программы.

Vita-mlm.ru

Средство	Систол. АД Снижение в мм	Диастол АД Снижение в мм	Примечание
<u>Отдельный фармпрепарат</u>	5-11	4-5	
Аэробные упражнения	5-11	4-9	Плавание, ходьба 30 мин. в день
Уменьшение избыточной массы тела	3	2-11	
Достаточное употребление белка	3	3	1 -1,5 гр\кг веса в день

Продукты питания. Жиры.

Средство	Систол. АД Снижение в мм	Диастол. АД Снижение в мм	Примечание
Рыба (самый ценный продукт). Не жарить! Скумбрия, лосось. Сельдь, салака	6	3	Омега -3, омега – 9 Аминокислота <u>Таврин</u> . <u>Опасность – ртуть</u> . В креветках и лососе не <u>содерж.</u>
Льняное масло (не нагревать)	5 - 9	5 - 9	1 -2 ст. л. = 8,5 гр α - линоленовой кислоты
Оливковое масло (монопенасыщенная кислота – олеиновая)	7	6	4-9 ч.л. в день Растительные антиоксиданты полифенолы, β -каротин, «Е», хлорофилл, <u>фитостеролы</u>

Продукты питания.

Средство	Систол. АД Снижение в	Диастол. АД Снижение в мм	Примечание
Уменьшение поваренной соли	7	4	6 гр = 2,4 гр Na в д. 1 ч. л. = 5 гр
Фасоль (1100 мг в 100гр) Миндаль (748 мг в 100 гр) Фундук (1260 мг в 10гр)	4	3	Дополнительный приём Ca 3500мг в сутки K:Na= 1:2(факт) 5:1 (надо)
Чёрный горький шоколад	5	2	100гр= 13120 ORAC Черносив+5700
Молочные продукты	6 -9	2 - 3	Ca, K, Mg при низком содержании Na

Жидкости

Средство	Эффект	Эффект	Примечание
Вода	Снижает вероятность <u>серд.</u> приступа на 51%	Снижает вероятность смерти от инсульта на 44%	Не менее 1 л в день
Чай зелёный	Через 30 мин. <u>Повыш.</u> АД на 5,5 \ 3,1 мм	Суточные <u>пок.</u> на 1,7 \ 0,9 повышает	Возбуждает симпатическую нервную систему. Содержит <u>биофл.</u>
Чай чёрный	На 10, 1 \ 5,7 мм повышает	Суточные <u>пок.</u> на 0,7 \ (-) 0,7	<u>Кверцетин</u> предупреждает <u>своб.</u> рад. окисление
Кофе	Повышает более 140 \ 90 специальные <u>бескофеиновые</u> растворимые виды, в т. ч.		У здоровых не увеличивает риск АГ
Соки натуральные	Снижают показатели <u>тромбообразования</u> На 77%		Из красного винограда

Растительные продукты

Средство	Эффект	Эффект	Примечание
Овощи и фрукты Суммарный эффект.	Уменьшают на 41% риск смерти от ССЗ (США)	Ежедневно овощи <u>жёлто-зел.</u> окраски снижают риск инсультов на 35%(у муж.) и на 25% (у жен.)	Исследование 13 лет. Финляндия. Исследование 18 лет. Япония.
<u>Цельнозерновые</u> Рис <u>кор.</u> , гречка	Риск болезней сердца на 25% меньше.	При этом у некурящих риск болезней сердца на 51% снизился.	75521 жен. Возраст 38-63 года
Лук, чеснок.			
Орехи (<u>Фитостеролы</u> , первоклассный белок, аргинин, α -линоленовая <u>кисл.</u>)	Снижают риск смерти от ИБС на 30%.	Снижают риск внезапной смерти от <u>серд.</u> Приступа на 47%	30-60 <u>гр.</u> 3 или более раз в неделю.

Витамины. Биофлавоноиды.

Средства	Систол. АД Снижение в мм.	Диастол. АД Снижение в мм.	СПЗ Витамакс ХХ1 век
Витамин «С». Биофлавоноиды	13	9	Цепролонг, Магнум «С», ВБ 2000, <u>Кальциевый Комплекс</u> , <u>ORAC</u> Витавин, Ангиоклинз
Витамин D	11	4	Кальциевый Комплекс, <u>Мультиюнивит</u>
<u>Витамиин В6</u> Фолиевая кислота Витамин В3 Витамин В1 Витамин Е Магнум А, <u>каротиноиды</u> А-липоев. <u>кисл.</u>	14	10	ВБ2000 Кардиомакс, <u>Фибромакс</u> <u>Мультиюнивит</u> Интросан, Магнум «Е» Ультраклия

Минералы.

Средство	Сист. АД Снижение в мм	Диастол. АД Снижение в мм	СПЗ Витамакс ХХ1 век
Магний, Калий, Кальций	4 2	2 1	ВБ2000, Цепролонг, Магн. С, Спектрамин, <u>Кальц. Компл.</u>
Йод. Селен			Йодоселен, Спектрамин, <u>Спириоклинз</u> , Ультраклия
Марганец			Спектрамин, ВБ2000
Цинк			

Энергоносители. Аминокислоты.

Средства	Систол. АД Снижение в мм	Диастол. АД Снижение в мм	СПЗ ВитамаксXX1 век
Аргинин	9	4	Аргинин-цинк
<u>Таврин</u>	9	4	Гепаклинз
Цинк	9	4	Спектрамин, Витабаланс2000 Аргинин-цинк
КУ-10	17	6	Зелёное волшебство, КУ-10
Селен + Йод.	9	4	Спектрамин, Йодоселен
Омега-3-жирные кислоты			Новая Жизнь Ангиоклинз Омегалицин
			Мука Иерусалимского Артишока
<u>Бифидо-</u> и лактобактерии			ВБ3000

**Снижение А/Д – не является
главной целью лечения АГ.**

**Главная цель лечения АГ
заключается в максимальном
снижении риска
сердечнососудистых осложнений и
смертности.**

**Оптимальной является терапия
двумя средствами, при которой
отсутствуют значительные
колебания эффекта около 24 ч.**

КЛАССИФИКАЦИЯ

Антигипертензивные средства нейротропного действия

**АГС центрального действия: снижающие
возбудимость вазомоторных центров и
центров симпатической иннервации:
клонидин (клофелин, гемитон),
метилдофа (допегид), гуанфацин
(эстулик).**

**неспецифического действия:
транквилизаторы, снотворные в малых
дозах**

**агонисты имидазолиновых рецепторов -
моксонидин (цинт).**

**АГС периферического
действия:**

Ганглиоблокаторы:

**пирилен, гигроний,
бензогексоний, пентамин,
камфоний;**

**Симпатолитики: резерпин,
октадин (гуанетидин)**

Адреноблокаторы:

альфа-адреноблокаторы:

фентоламин, тропафен, празозин,

Бета- аеноблокаторы:

пропранолол, атеналол,

метопролол, оксипренолол,

пиндолол, талинолол, надолол,

тимолол;

Альфа- и бета-адреноблокаторы:

лобеталол, карведиол,

проксодол.

Антигипертензивные средства миотропного действия:

**миотропные вазодилататоры: апрессин
нитропруссид натрия, дибазол, магния
сульфат, Но - шпа, молсидомин;**

блокаторы кальциевых каналов:

**нифедипин, коринфар, никардипин,
нитрендипин, фелодипин, исрадипин,
амлодипин, дилтиазем, верапамил;**

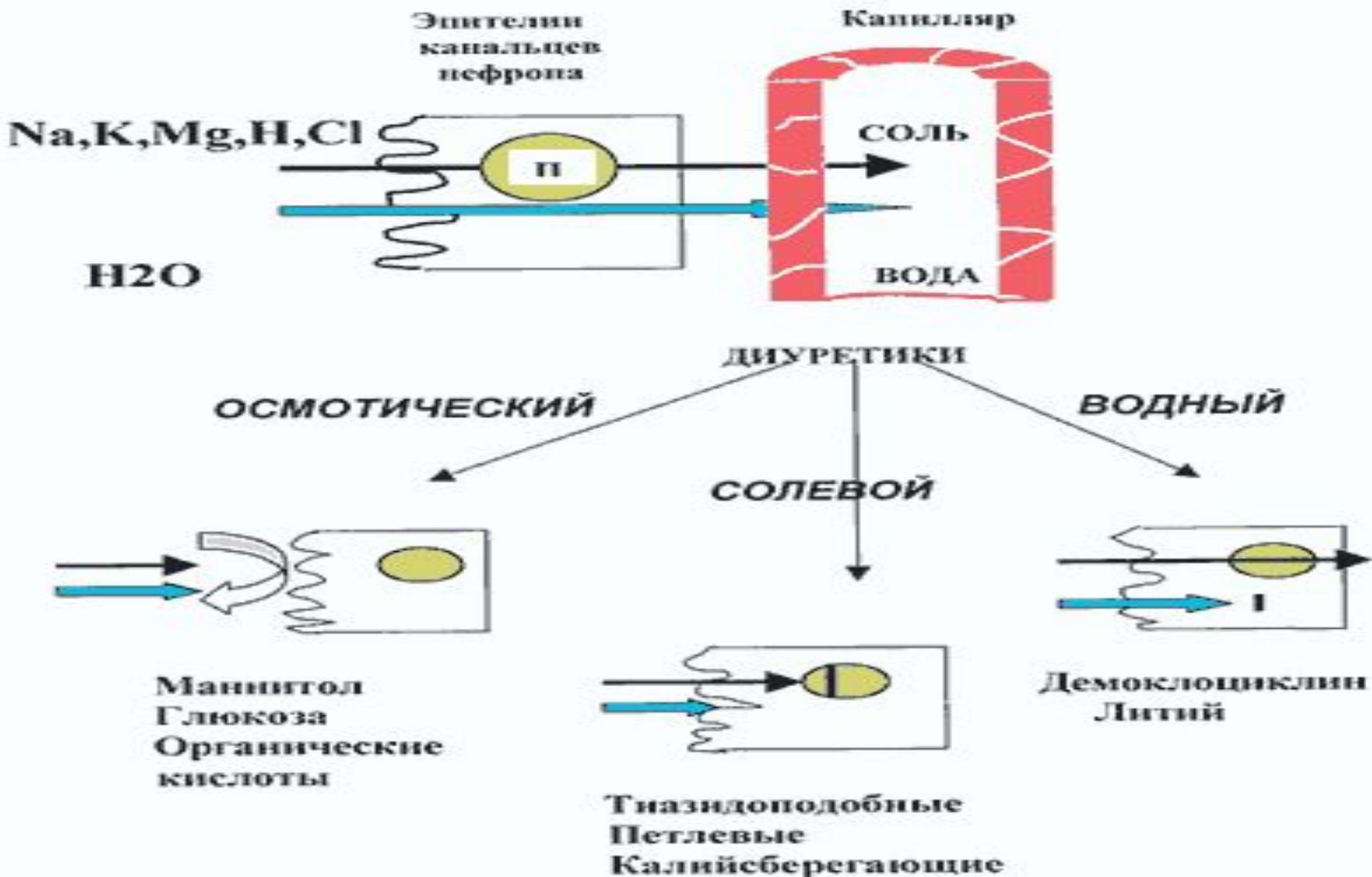
**активаторы калиевых каналов: миноксидин,
никорандил.**

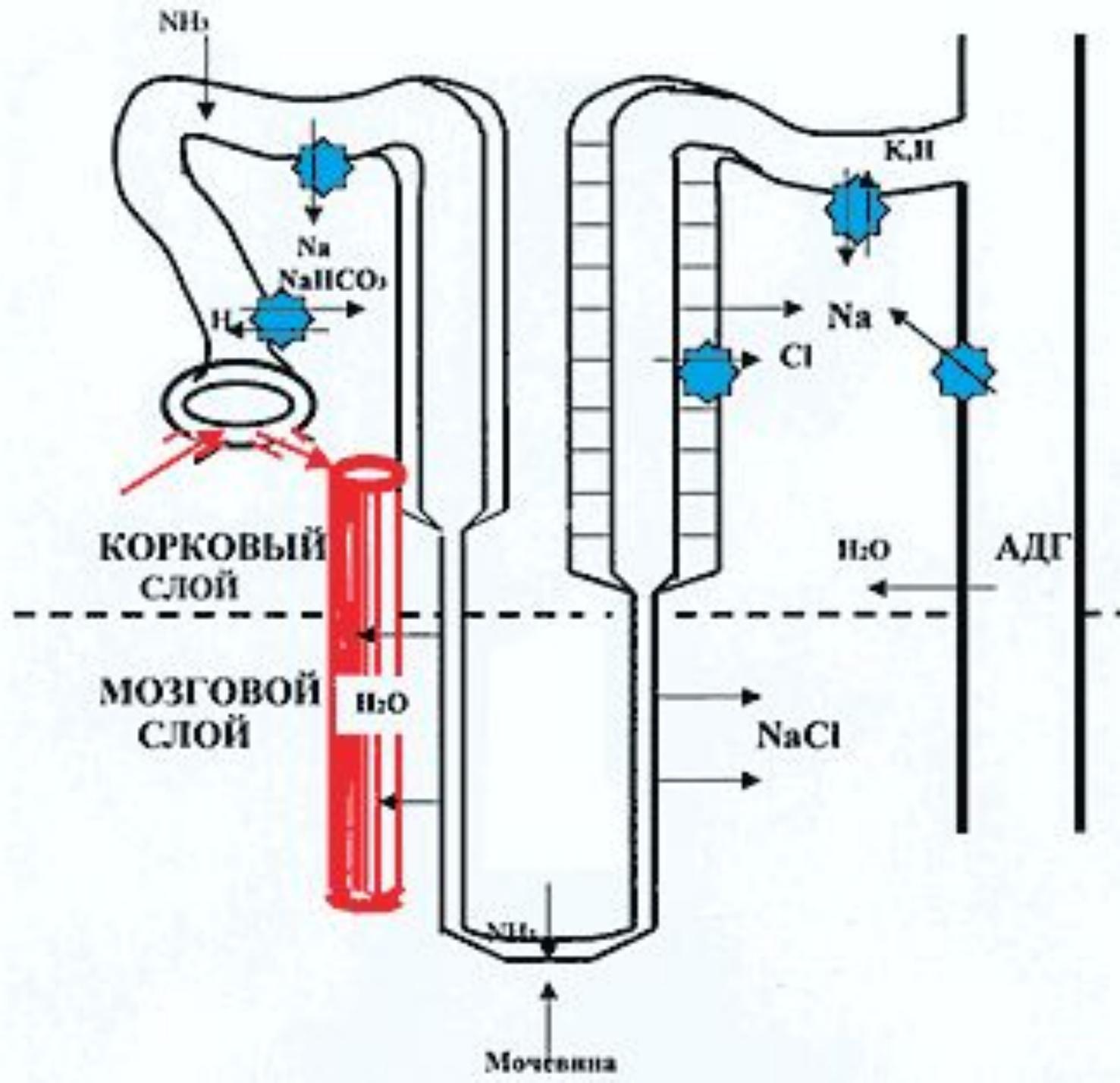
**Антигипертензивные средства,
влияющие на водно-солевой
обмен:**

**салуретики: дихлотиазид,
хлорталидон, фуросемид,
этакриновая кислота,
гидрохлортиазид, индапамид,
буметанид, триамперен,
амилорид; антагонисты
альдостерона: спиронолактон.**

**Антигипертензивные средства,
влияющие на ренин-ангиотензин-
альдостероновую систему (РААС):**
ингибиторы РААС: каптоприл
эналаприл, рамиприл, лизиноприл,
квинаприл, периндропил, моноприл;
антагонисты ангиотензиновых
рецепторов: саралазин, коазар

ДИУРЕТИКИ СХЕМА ДЕЙСТВИЯ





Использование в лечении АГ
диуретиков для приема
внутри началось в **1957 г.**

Для регулярного лечения АГ
применяют
гидрохлортиазид,
хлорталидон, индапамид,
фуросемид и др.

Диуретики наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция, блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР) и β -блокаторами **являются** препаратами первого ряда для контроля АД у больных АГ

МЕХАНИЗМ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО

ДЕЙСТВИЯ

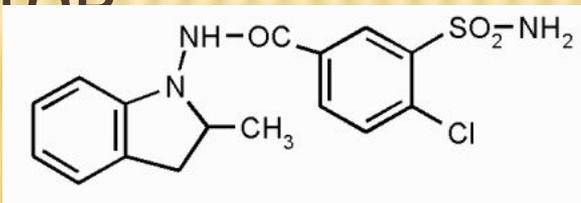
Обсуждаются два возможных основных механизма гипотензивного действия диуретиков: **уменьшение содержания натрия и, следовательно, объема жидкости в организме и воздействие на сосуды независимо от натрийуреза.** Таким образом, антигипертензивный эффект может быть обусловлен в начальный период уменьшением объема жидкости в организме (первые 3–4 недели лечения),

а в последующий период (после 6–8 недель) – дополнительно поддерживаемым **снижением реакции сосудов на симпатическую нервную стимуляцию** (периферическая вазодилатация), которая может носить компенсаторный характер в ответ на небольшое, но длительное уменьшение объема плазмы крови.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИУРЕТИКОВ

На прием диуретиков обычно лучше реагируют больные пожилого возраста, лица с избыточной массой тела, а также больные с «низкорениновой» АГ. Они могут вызвать нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена и гиперурикемию, предрасполагать к развитию атеросклероза и таких проявлений, как ИБС. При применении диуретиков риск развития сахарного диабета наиболее высок.

Единственный представитель группы диуретиков, которой всегда остается вне критики – это **индапамид (Indapamide*)**, более 20 лет применяемый для лечения АГ. Отличает высокая антигипертензивная эффективность, большая метаболическая нейтральность в сравнении с другими диуретиками и, четкое влияние на прогноз у больных АГ. Например, у больных СД через 8 недель терапии уровень АД (<140/90 или <130/80 мм рт.ст.) достигает у половины пациентов



. После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. При дозах 2.5 и 5 мг Стах в плазме крови достигается через 2 ч

Распределение Связывается преимущественно и обратимо с эритроцитами периферической крови. Связывание с белками плазмы составляет 71-79% и имеет обратимый характер. ***Метаболизм.*** Почти полностью метаболизируется в печени. Около 7% общей дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде в течение первых 48 ч после приема.

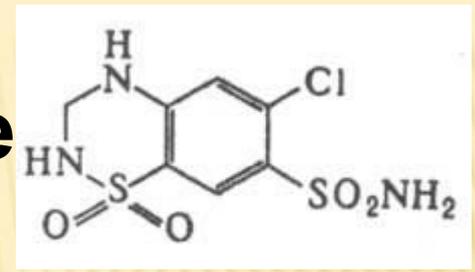
Действует на проксимальный сегмент дистального отдела почечных канальцев, а также, возможно, проксимальный отдел канальцев. Препарат оказывает антигипертензивный эффект в дозах, меньших, чем необходимо для диуретического эффекта, возможно, благодаря его способности тормозить вход ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов; это приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления.

вазодилатирующее действие индапамида независимо от его диуретического эффекта. Препарат мало влияет на экскрецию калия, уровни глюкозы мочевой кислоты в крови. В форме замедленного высвобождения в дозе 1,5 мг принимают один раз в сутки; антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч. АД-снижающее действие индапамида наступает медленно – после 1–2 недель регулярного приема, постепенно прогрессирует к 8–12 неделе лечения.

Индапамид отличается высокой антигипертензивная эффективность, большая метаболическая нейтральность в сравнении с другими диуретиками и, самое главное, четкие доказательства органопротекции

Дихлотиазид, Dichlothiazidum.

Используется при ХСН, глаукоме артериальной гипертензии.



Действует в области дистальных извитых канальцев, снижает реабсорбцию Na^+ , Cl^- . Влияет на проксимальные канальцы – снижает котранспорт Na и Cl,



хорошо всасывается в ЖКТ, максимальный эффект развивается через 30-60 мин, время действия 8-12 ч, назначается с утра 1 раз в сутки.

Фуросемид, Furosemide.

действует на восходящую часть петли Генле (снижает реабсорбцию Na^+ , Cl^-), на проксимальные канальцы

повышение выведения Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+

при внутривенном введении латентное время 3-4 мин,
время действия 1-2 ч

если принимать внутрь (латентное время 30 мин, время действия 3-4 ч

может выводить 6-8 л за 1-2ч → может развиваться гипогликемия

используется при гиперкальциемии

используется при ХСН, для купирования отёка легких (ОСН)

используется для форсированного диуреза при отравлениях



Furosemide
ФУРОСЕМИД

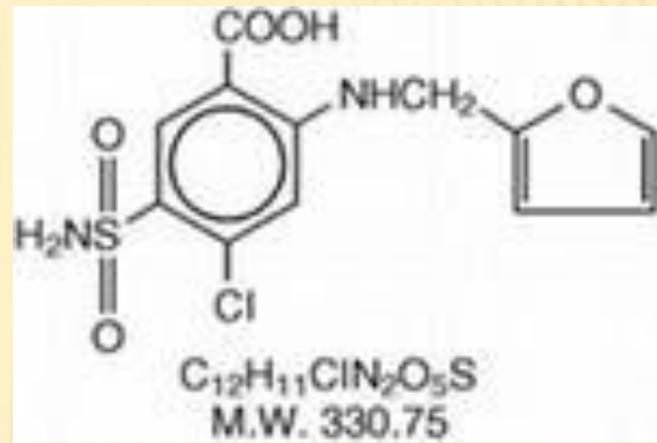
раствор для инъекций 1%
ампулы по 2 мл

1 мл раствора содержит: фуросемиды - 0,01 г;
вспомогательные вещества: натрия хлорид,
раствор натрия гидроксида 1М, вода для инъекций

АПИРОГЕННЫЙ
Внутримышечно
Внутривенно

СТЕРИЛЬНО

10 шт 



ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

повышение экскреции K^+ (гипокалиемия)

**повышение выведения Mg^{2+} (Mg^{2+} -
зависимая Na^+/K^+ АТФаза)**

повышает диурез

**задерживает Ca^{2+} в организме
(гиперкальциемия) – этот эффект может
быть положительным:**

**при нефролитиазе, когда в камни входит
 Ca^{2+}**

при остеопорозе)

**снижает выведение мочевой
кислоты → накопление уратов в
крови → обострение подагры (редко)**

снижение АД (снижение ОЦК, вазодилатация)

гипокалиемия, гипомагниемия

аллергия

гипергликемия

**диарея, общая слабость, головокружение (потеря
электролитов)**

**нефрогенный сахарный диабет (надостаток АДГ):
это ЛВ тормозит полиурию (снижают градиент
ОЦК/первичного филътрата), механизм неясен**

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА (ИЛИ ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ)

1. Селективные агонисты α_2 -адренорецепторов (**альфа-метилдопа, гуанфацин, гуанабез**)
2. Неселективные агонисты α_2 -имидазолиновых рецепторов (**клонидин**)
3. Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов (**моксонидин, цинт**)

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОГЕННЫХ ВЛИЯНИЙ

Непосредственные

Опосредованные

**Сердце: изменения ЧСС,
изменения сократительной
активности**

**Сосуды: изменения
тонуса гладкомышечных
клеток артерий и вен**

**Изменения скорости синтеза
и высвобождения ренина,
простагландинов, кининов,
вазопрессина, АКТГ, других
гормонов и биологически
активных веществ**

**Изменения скорости
реабсорбции натрия в
почках**

Селективные агонисты альфа-2-адренорецепторов

Неселективные агонисты альфа-2 и имидазолиновых рецепторов

Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов

**Альфа-метилдопа
Гуанфацин
Гуанабенз**

Клонидин

Моксонидин

Альфа-2 адренорецепторы

Имидазолиновые рецепторы

**Растральный
Вентролатеральный
мозг**

**Nucleus
coeruleus**

**Nucleus
tractus
solitarii**

Слюнные железы

Ингибирование симпатической активности

Сухость во рту

Седация

Ингибирование выброса норадреналина

**Уменьшение
вазоконструкции**

Снижение АД

МЕТИЛДОПА (METHYLDOPA*)



Стимулирует пресинаптические альфа₂-адренорецепторы нейронов ствола мозга, что приводит к угнетению сосудодвигательного центра, уменьшению нисходящей симпатической импульсации, понижению АД. **Применение:** Артериальная гипертензия легкой и средней тяжести

Противопоказания: Гиперчувствительность, гепатит, цирроз печени, печеночно-почечная недостаточность, феохромоцитома, депрессивные состояния, острый инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, тяжелая ИБС, аутоиммунная гемолитическая анемия, коллагеноз, паркинсонизм, порфирия, одновременное применение ингибиторов MAO, леводопы.

**Клофелін,
Clorhelinum)**
**Синонимы:
Гемитон, Катапресан,
Хлофазолин,**



Стимулирует постсинаптические α_2 -АР в ростральной части солитарного тракта → влияние на тормозные нейроны → угнетение сосудодвигательного центра → угнетение эфферентных преганглионарных волокон → снижение работы сердца → снижение АД
активация вагуса → снижение силы сердечных сокращений → снижение АД
снижение продукции ренина
внесинаптические α_2 -АР → снижение выброса НА и адреналина мозговым слоем надпочечников
седативный эффект (потенцирует наркотики, алкоголь)
снижение температуры тела
повышение аппетита

время действия 6-12 ч (применяют 2-3 раза в сутки)

при длительном назначении вызывает запоры (за счёт снижения секреции желез ЖКТ)

задержка Na^+ в организме

действует на имидазолиновые рецепторы (I_1) в солитарном тракте

Оказывает выраженный седативный, а также анальгезирующий эффект.

Показания к применению:

Артериальная гипертензия различного генеза;

• Гипертонический криз.

Побочные действия:

При внезапном прекращении приема препарата **возможно развитие гипертонического криза.**

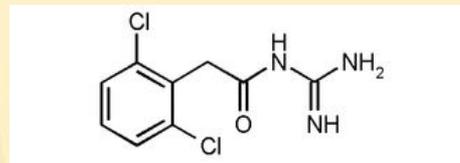
Сухость во рту, слабость, сонливость, при больших дозах - запор, ортостатический коллапс В глазной практике при лечении глаукомы 0,25% и 0,5% растворы могут вызвать нежелательные системные эффекты: понижение артериального давления и брадикардию (редкий пульс).

Противопоказания:

Работа, требующая повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции. В глазной практике - резко выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, артериальная гипотония (пониженное артериальное давление).

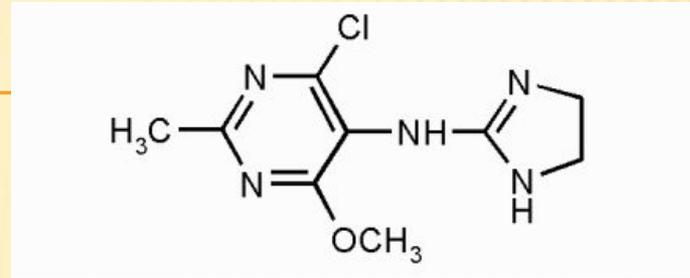
Прием клофелина не совместим с алкоголем.

ГУАНФАЦИН (GUANFACINE)



Стимулирует центральные альфа₂-адренорецепторы, уменьшает импульсацию по симпатическим волокнам вегетативной нервной системы от сосудодвигательного центра к сердцу и сосудам. Снижает сердечный выброс, уменьшает ОПСС, понижает сАД и дАД, несколько уменьшает ЧСС. Активность ренина плазмы крови уменьшается. При использовании однократной дозы гуанфацина **2 и 4 мг** стимулируется секреция СТГ (при продолжительном применении такого эффекта не наблюдается). Обладает седативными и анальгезирующими свойствами. Тормозит сомато-вегетативные проявления опиатной и алкогольной абстиненции. Имеются данные об эффективности применения при опиоидном абстинентном синдроме (отмена героина), а также при терапии гипертензии у беременных.

МОКСОНИДИН (МОХONIDINE)



Таблетки по 0,4 мг Является агонистом преимущественно I_1 -имидазолиновых рецепторов (в значительно меньшей степени - α_2 -адренорецепторов). Уменьшает прессорное влияние симпатической системы на периферические сосуды, снижает систолическое и диастолическое АД. Понижает содержание в плазме ренина и ангиотензина II, норадреналина и альдостерона. Способствует редукции гипертрофии левого желудочка сердца и препятствует задержке натрия и жидкости в организме. Повышает чувствительность к инсулину при сахарном диабете . **Противопоказания:** Гиперчувствительность, синдром слабости синусного узла, нарушение синоатриальной и AV проводимости II-III степени, брадикардия менее 50 ударов в мин, тяжелые нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность

Побочные действия: Сухость во рту (в начале лечения), утомляемость, слабость, головные боли, головокружение, угнетение ЦНС, периферические отеки.

Взаимодействие: Усиливает (взаимно) эффект др. гипотензивных препаратов, депримирующих средств (алкоголь, транквилизаторы, барбитураты, нейролептики).

Передозировка: *Симптомы:* гипотония, сухость во рту, сердцебиение, слабость, сонливость.

Лечение: симптоматическое. В качестве специфического антидота вводят идазоксан (антагонист имидазолинов).

ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Бензогексоний, пентамин, гигроний, димеколин, камфоний.

Используют Г. с. в основном в качестве сосудорасширяющих и гипотензивных средств.

При спазмах периферических сосудов (облитерирующем эндартериите, болезни Рейно)

применяют бензогексоний, димеколин, камфоний, пахикарпин,

пирилен. Для купирования гипертензивных кризов чаще всего внутримышечно вводят бензогексоний или пентамин.

β-АБ

**блок β-АР сердца, снижение силы
сердечных сокращений, ЧСС,
снижение ударного объёма,
минутного объёма**

**блок пресинаптических β-АР сосудов,
снижение выделения НА**

**угнетение β-АР ЮГА почек, снижение
продукции ренина**

угнетение центральных звеньев СНС

**РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОЖИЛЫМ
СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ В -
АДРЕНОБЛОКАТОРОВ.**

Препарат	Доза
Ацебутолол	400 мг 1-2 раза в день
Атенолол	50 мг в день
Бетаксолол	5-10-20 мг в день
Бисопролол	10-20 мг в день
Метопролол	100-200 мг в день
Пропранолол	80-160 мг 2 раза в день
Небиволол	2,5-5 мг в день

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Печень

Ангиотензин

Почки

Ренин

+

Ангиотензин I

+

АПФ

Ангиотензин II

Ангиотензин III

Эндопептидазы

Ангиотензин-(I-7)

Ангиотензин IV

AT₁-рецепторы

AT_x-рецепторы

AT₂-рецепторы

Органы-мишени**Эффекты ангиотензина II****Сердце:****миокард****инотропное действие****коронарные артерии****вазоконстрикция****кардиомиоциты****гипертрофия миокарда****Периферические артерии:****сосудистая стенка****Артериальная вазоконстрикция****гладкомышечные
стенки****Гиперплазия и гипертрофия****Надпочечники:****корковый слой****Секреция альдостерона****мозговой слой****Высвобождение катехоламинов**

Почки:	
эфферентные артериолы	Вазоконстрикция (увеличение скорости клубочковой фильтрации)
дистальные канальцы	Реабсорбция натрия (и воды)
кортикальные канальца	Биосинтез простагландинов
Клетки юкстагломерулярного аппарата	Торможение секреции ренина
Головной мозг:	
гипофиз	Секреция вазопрессина (вазоконстрикция и задержка воды)
гипоталамус	Стимуляция жажды (увеличения потребления жидкости)
центры симпатической нервной системы	Стимуляция симпатико-адреналовой системы (положительное хроно- и инотропное действие на сердце, увеличение сердечного выброса, системная и коронарная вазоконстрикция, гиперсекреция ренина, повышение АД и т.д.)

ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ

АПФ

Фармакологические эффекты ингибиторов АПФ связаны с **торможением активности дипептидиловой карбокси-peптидазы**, которая катализирует отщепление двух аминокислотных остатков от С-конца эффекторных пептидов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем.

В **калликреин-кининовой системе** этот фермент катализирует **расщепление брадикинина** и других кининов до неактивных пептидов. Отсюда другое название дипептидиловой карбокси-peптидазы - **кининаза II (киназа II)**. Следовательно, АПФ и киназа II - это разные названия одного и того же фермента в зависимости от его функции.

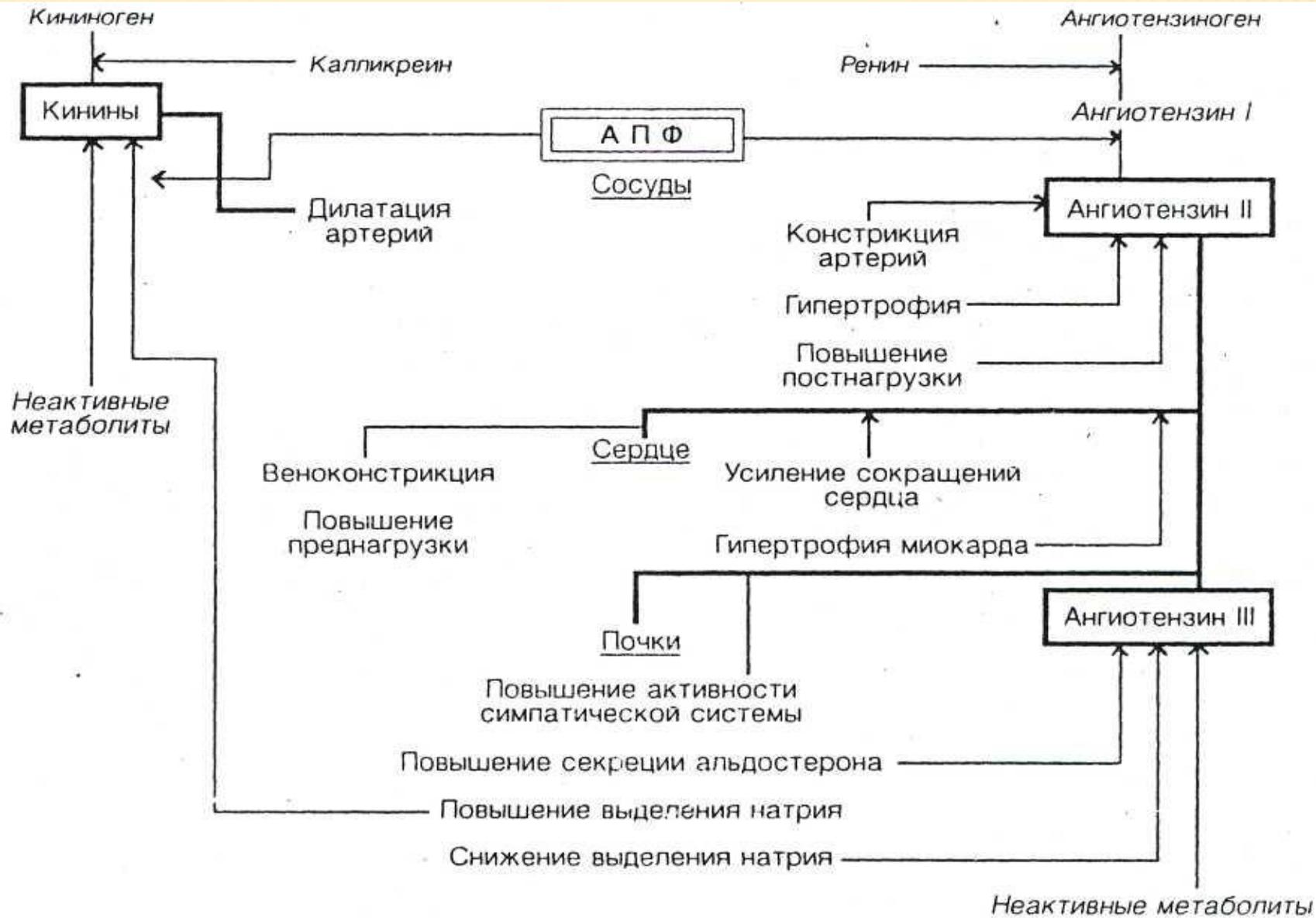
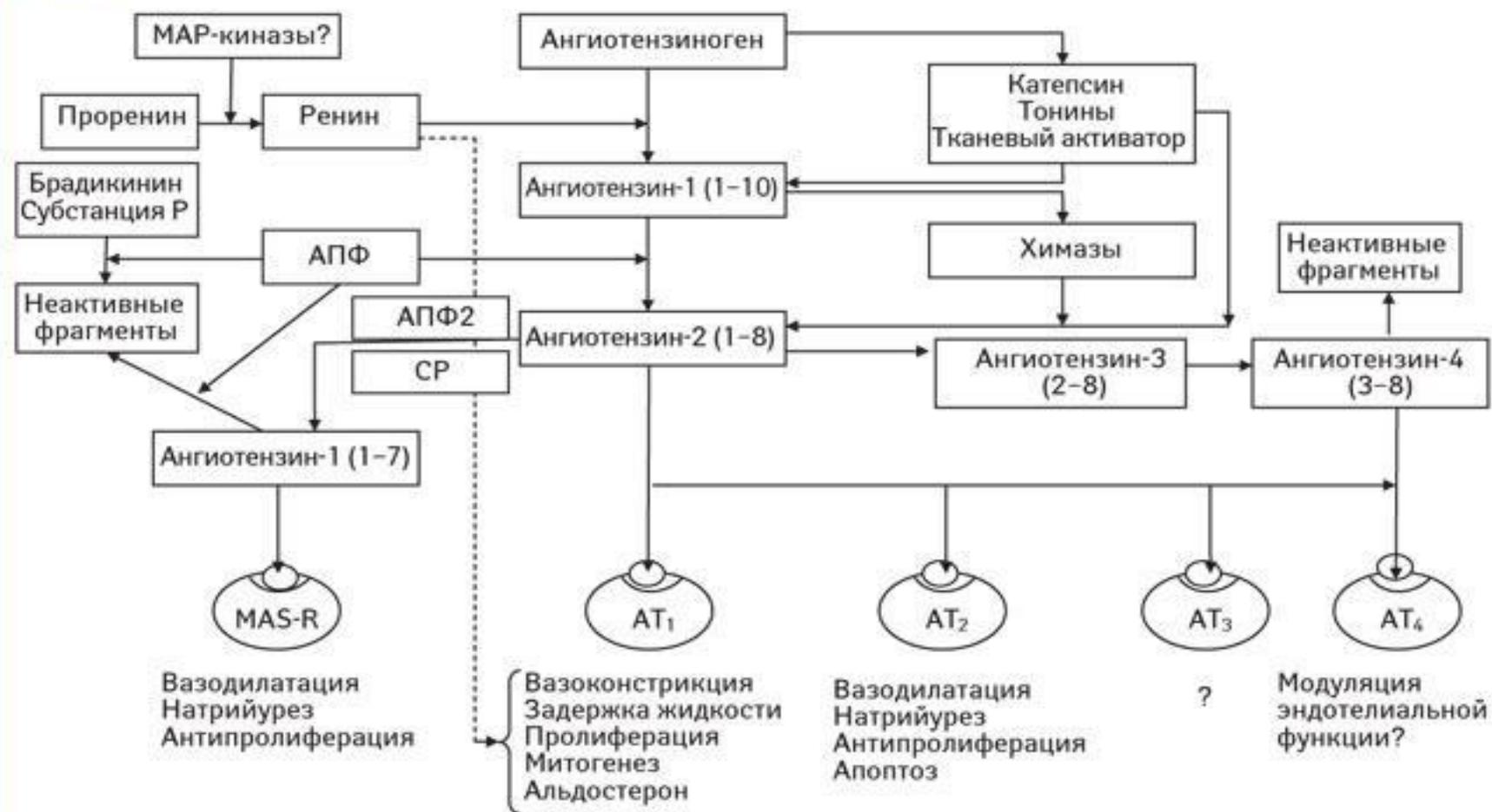
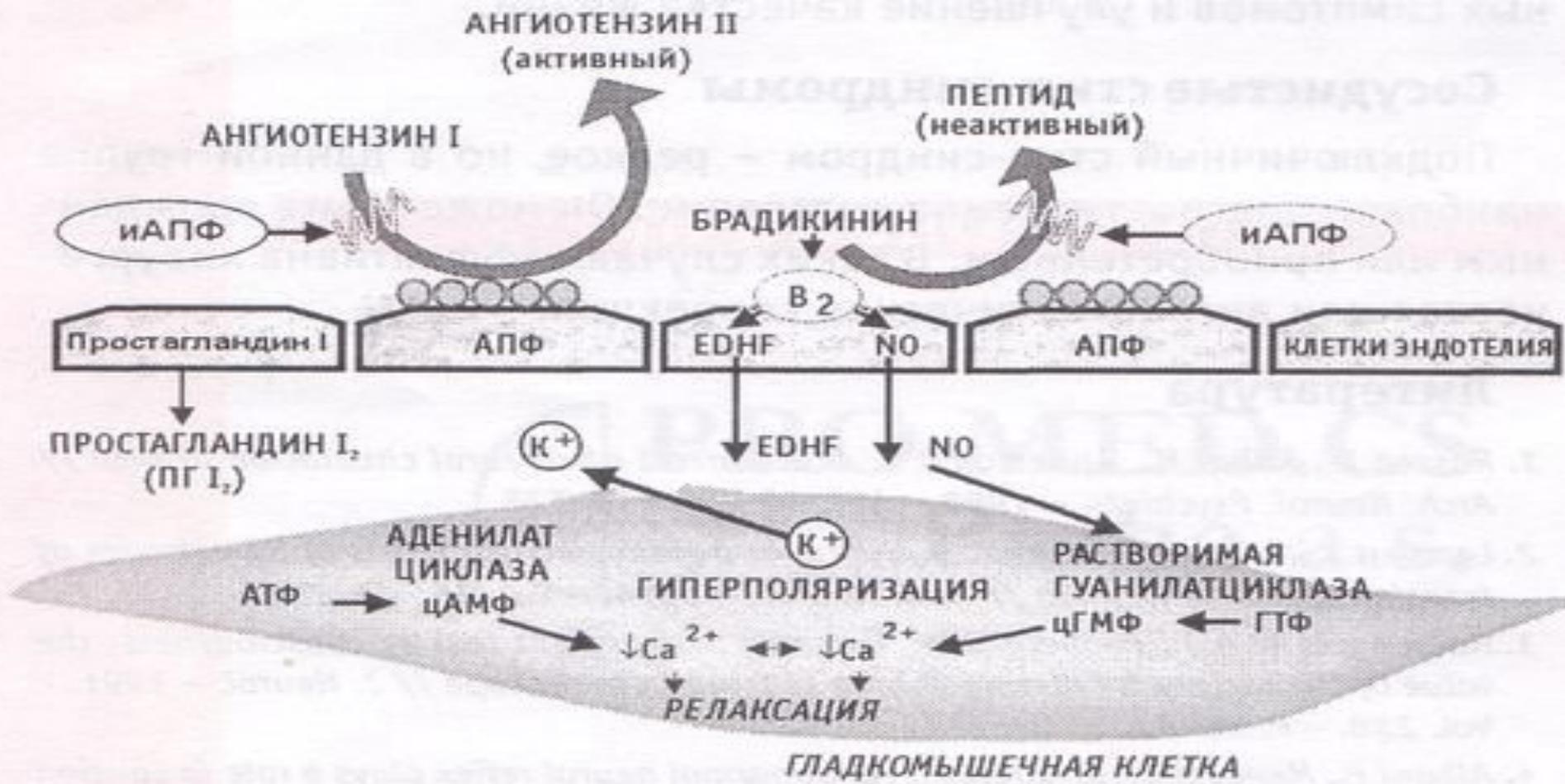


Рис. 1



Современные представления о РАС

СР – саркоплазматический ретикулум, MAS-R – mitogen-associated subunit receptor.



K⁺ - каналы калия; ATF - аденозин трифосфат; цАМФ - циклический аденозин монофосфат; цГМФ - циклический гуанозин монофосфат; B₂ - рецептор брадикинина B₂; EDHF - гиперполяризующий фактор эндотелия; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; иАПФ - ингибитор АПФ

Рис. Механизмы действия иАПФ на процесс расслабления ГМК сосудов посредством влияния на продуцируемые эндотелием вазодилататорные медиаторы (по J.-V. Mombouli, P.M. Vanhoutte (1999) в модификации авторов)

Наряду с ангиотензином I и брадикинином АПФ (или кининаза II) участвует в метаболизме субстанции P, мет-лей-энкефалина и лей-энкефалинов, -цепи инсулина, адренокортикотропного гормона и рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Предполагается, что накопление субстанции P в легких лежит в основе сухого кашля, который нередко возникает при лечении ингибиторами АПФ.

ФАРМАКОДИНАМИКА ИНГИБИТОРОВ АПФ

Тормозя активность АПФ, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и в итоге ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона.

Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов и способствуют накоплению этих веществ в тканях и крови. Кинины сами по себе или через высвобождение простагландинов E2 и I2 оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое действие.

Кроме того, ингибиторы АПФ, уменьшая превращение ангиотензина I в ангиотензин II, приводят к повышению содержания ангиотензина I в крови и тканях. Накопление же ангиотензина I способствует повышенному его превращению в ангиотензин (1-7), оказывающий вазодилатирующее и натрийуретическое действие.

При лечении ингибиторами АПФ уменьшается также содержание других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. В то же время при терапии ингибиторами АПФ восстанавливается нарушенная функция эндотелия, т.е. его способность высвободить оксид азота (эндотелиальный фактор расслабления).

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Нейрогуморальные эффекты

- 1. Уменьшение образования ангиотензина II, а также ангиотензина III и ангиотензина IV, т.е. ослабление основных эффектов активации ренин-ангиотензиновой системы**
- 2. Уменьшение синтеза и секреции альдостерона**
- 3. Снижение активности симпатико-адреналовой системы**
- 4. Повышение тонуса блуждающего нерва**
- 5. Нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных**

- 6. Уменьшение высвобождения аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона)**
- 7. Повышенное образование ангиотензина, оказывающего вазодилатирующее и натрийуретическое действие**
- 8. Накопление брадикинина и других кининов в тканях и крови, т.е. потенцирование эффектов активации калликреин-кининовой системы, опосредуемых главным образом В2-брадикининовыми рецепторами**

- 9. Увеличение высвобождения оксида азота (эндотелиального фактора расслабления), простагликлина (простагландин I2) и простагландин E2 в головном мозге, сосудистой стенке и почках**
- 10. Увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшение образования ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, т.е. повышение фибринолитической активности крови**
- 11. Уменьшение секреции эндотелина-1**
- 12. Повышение содержания предсердного натрийуретического пептида (фактора) в крови и миокарде**

Сердечно-сосудистые эффекты

- 1. Системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, общего периферического сопротивления и посленагрузки на левый желудочек)**
- 2. Венозная вазодилатация (снижение давления наполнения левого желудочка, т. е. его преднагрузки)**
- 3. Обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и миокардиофиброза (кардиопротекция)**

4. Подавление гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что сопровождается увеличением просвета сосудов (вазопротекция)

5. Потенцирование эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на ацетилхолин и серотонин (вазопротекция)

6. Предотвращение дилатации левого желудочка (кардиопротекция)

7. Улучшение регионарного кровообращения в сердце, почках, головном мозге, скелетной мускулатуре и других органах

8. Антиишемические эффекты - при острой ишемии миокарда, его реперфузионном повреждении, в условиях "оглушенного миокарда" и кардиоплегии (кардиопротекция)

9. Цитопротекция (сохранение макроэргических фосфатов и цитозольных ферментов внутри клеток) в условиях ишемии, гипоксии и анафилаксии

10. Потенцирование сосудорасширяющих эффектов нитровазодилататоров и предотвращение развития толерантности

Почечные эффекты

- 1. Увеличение натрийуреза и диуреза, задержка калия в организме (калийсберегающее действие)**
- 2. Вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков (ренопротекция)**
- 3. Снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол (ренопротекция)**

Другие эффекты

- 1. Улучшение метаболизма глюкозы (повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина)**
- 2. Антиатерогенные эффекты**
- 3. Противовоспалительное действие**

- 4. Увеличение кровотока в мозговом слое почек**
- 5. Уменьшение размеров пор в клубочковом фильтре в результате сокращения мезангиальных клеток**
- 6. Торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов (ренопротекция)**
- 7. Уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса (ренопротекция)**
- 8. Торможение миграции моноцитов /макрофагов**

Фармакологические качества

иАПФ

Представители семейства иАПФ	Период полувыведения, ч	% почечной экскреции	Липофильность
------------------------------	-------------------------	----------------------	---------------

Сульфгидрилсодержащие иАПФ

Каптоприл	2	95	+
Беназеприл	11	85	+
Вофеноприл	4,5	60	+

Карбоксилсодержащие иАПФ

Эналаприл	11	88	+
Лизиноприл	12	70	—
Периндоприл	24	75	+
Гидрохлоротиазид + хинаприл	2–4	75	+
Рамиприл	8–14	85	+
Спироаприл	1,6	50	+
Грандолаприл	16–24	15	+

Фосфонилсодержащие иАПФ

Фозиноприл	12	50	+
------------	----	----	---

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ИНГИБИТОРОВ**АПФ**

Препарат	Биодоступность (%)	Связывание с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Основной путь элиминации
Беназеприл	17-28	95-97	21-22	Почки
Каптоприл	75-90	30	2-6	-
Квинаприл	30-50	95-97	1-3	-
Лизиноприл	6-60	5-10	7-13	-
Моэксиприл	22	70-72	10	Почки+печень (50%)
Периндоприл	65-95	20	27-33(120)	Почки
Рамиприл	55-65	56	23-48(113)	Почки+печень (40%)
Спирраприл	28-69	89	40	Печень (85%)
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24(>100)	Печень+почки (33%)
Фозиноприл	32	95	12-15	Почки+печень (50%)
Эналаприл	40	50	2-11(35)	Почки

Класс I	Липофильные лекарства
	Каптоприл
Класс II	Липофильные пролекарства
Подкласс IIA	Препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%)
	Беназеприл
	Квинаприл
	Периндоприл
	Цилазаприл
	Эналаприл
Подкласс IIB	Препараты с двумя основными путями элиминации
	Моэксиприл
	Рамиприл
	Фозиноприл

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Подкласс с IIC	Препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%)
	Спираприл
	Трандолаприл
Класс III	Гидрофильные препараты
	Лизиноприл
	Либензаприл
	Церонаприл
Класс IV	Двойные ингибиторы металлопротеаз
	Алатриоприл
	Миксанприл
	Омапатрил (омапатрилат)

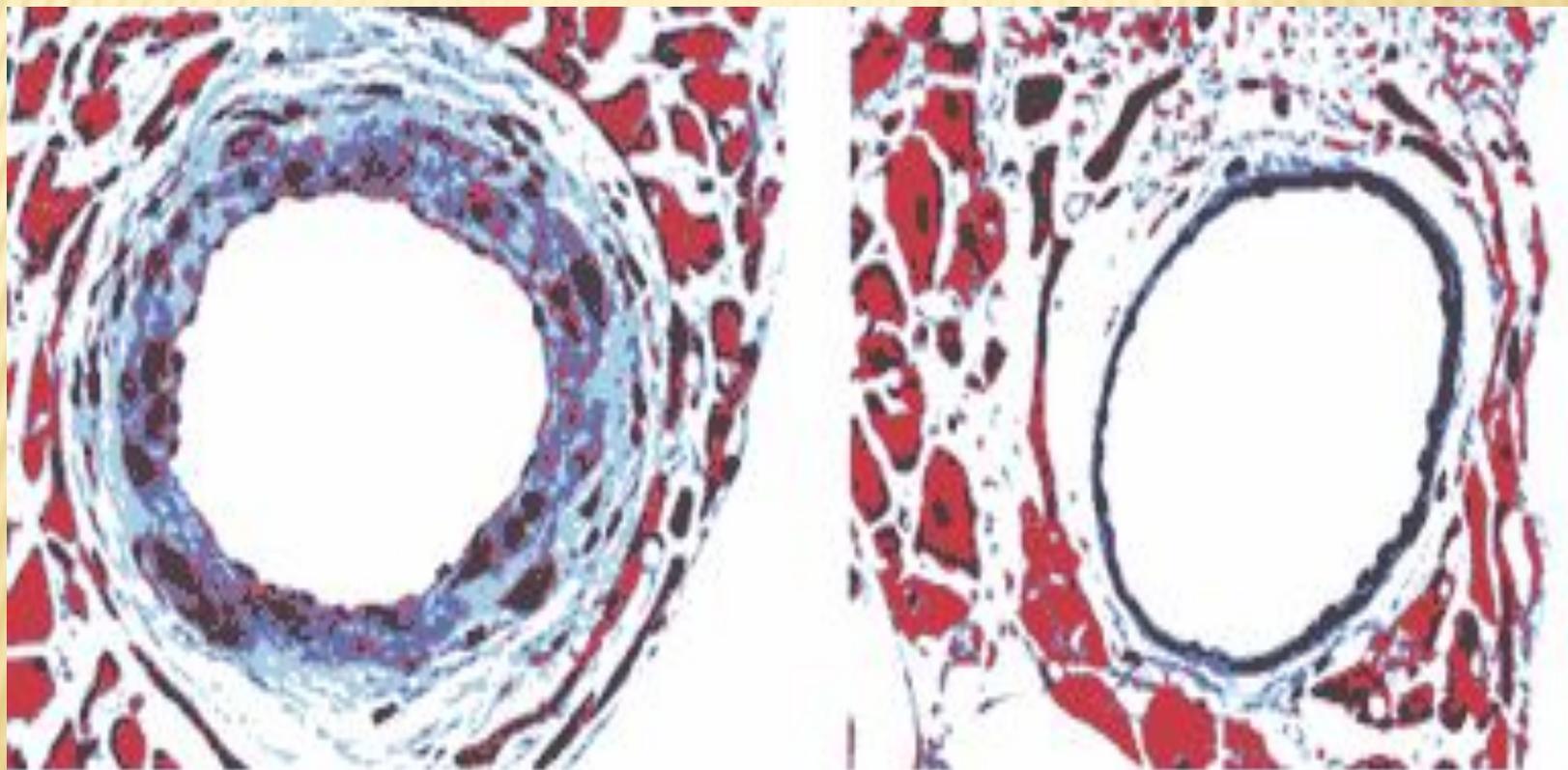
РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОЖИЛЫМ СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Препарат	Доза
Капторил	6,25-50 мг 2-3 раза
Периноприл	2-4-8 мг 1-2 раза
Эналаприл	2,5-5-20-40 мг 1-2 раза
Рамиприл	1,25-10 мг
Традолаприл	2-4 мг
Фозиноприл	10-20-40 мг
Лизиноприл	2,5-20 мг
Квинаприл	2,5-40 мг

Запомните !

Под влиянием длительной терапии ингибиторами АПФ происходит обратное развитие гипертрофии левого желудочка и стенки артерий у больных гипертонической болезнью.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АПФ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ

АПФ

Хорошо переносятся больными. Частота побочных эффектов при лечении ингибиторами АПФ примерно такая же, как при лечении селективными бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, агонистами -имидазолиновых рецепторов, но несколько хуже, чем при использовании блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов.

Белые мужчины гораздо лучше переносят длительную терапию ингибиторами АПФ, чем белые женщины, а также негры и китайцы.

Всем ингибиторам АПФ свойственны такие наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, как артериальная гипотония, нарушение функции почек, гиперкалиемия, сухой кашель и ангионевротический отек.

Гипотония обычно развивается после приема первой дозы ингибитора АПФ у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка, а также у получающих нитровазодилаторы, диуретики или другие антигипертензивные препараты. Нарушение функции почек при лечении ингибиторами АПФ чаще встречается у больных с явной или скрытой патологией почек, включая двусторонние поражения почечных артерий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Не рекомендуется применять в качестве антигипертензивных препаратов при двусторонних стенозах почечных артерий, стенозе артерии единственной функционирующей почки, тяжелой почечной недостаточности, выраженной гиперкалиемии, во время беременности и в детском возрасте, а также при индивидуальной гиперчувствительности к этой группе лекарственных препаратов (сухой кашель или ангионевротический отек в анамнезе).

С большой осторожностью ингибиторы АПФ следует использовать у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, распространенным атеросклерозом с поражением коронарных и сонных артерий, умеренной почечной недостаточностью, умеренной гиперкалиемией, хроническим активным гепатитом или циррозом печени, а также у женщин детородного возраста

- Ингибиторы АПФ более предпочтительны для длительной монотерапии гипертонической болезни, чем обычно рекомендуемые диуретики и β -адреноблокаторы:
- 1) это больные, у которых диуретики и β -адреноблокаторы противопоказаны, неэффективны или вызывают серьезные побочные эффекты;
- 2) больные, предрасположенные к развитию сахарного диабета;
- 3) больные с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

□ Антагонисты рецепторов ангиотензина II – действуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Они блокируют ангиотензиновые рецепторы-1 типа и устраняют эффекты ангиотензина II: вазоконстрикцию, повышение секреции альдостерона, вазопрессина, норадреналина, задержку натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активацию симпатoadреналовой системы. Вызывают: гипотензивное, антипролиферативное, атриуретическое действие

□ По химическому строению антагонисты рецепторов ангиотензина II можно разделить на 4 группы:

Бифениловые производные тетразола (лозартан, кандесартан, ирбесартан).

□ **Небифениловые производные тетразола (телмисартан).**

□ **Небифениловые нететразолы (эпросартан).**

□ **Негетероциклические** Препараты этой группы проявляют гипотензивный эффект при приеме 1р/сут и позволяют контролировать АД с течением 24 ч.

□ Начало гипотензивного действия валсартана отмечается в пределах 2 ч., максимум — 4–6 ч. после приема внутрь. После приема препарата антигипертензивное действие сохраняется более 24 ч. Максимальный терапевтический эффект развивается через 2–4 нед. от начала лечения и сохраняется при длительной терапии

**Снижение ОПС, продукции альдостерона
диуретическое действие**

**урикозурическое действие (повышение
концентрации мочевой кислоты в моче)**

**в организме образуются активные мтаболиты
применяется при артериальной гипертензии 1
раз в сутки, внутрь**

Отрицательные черты:

аллергия

головная боль

головокружение

- Со стороны антагонистов рецепторов ангиотензина II отмечается более мягкое влияние на почечную гемодинамику, чем на фоне применения ингибиторов АПФ.
- При назначении антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют нежелательные эффекты, связанные с активацией кининовой системы.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ АНТАГОНИСТОВ AT₁ - РЕЦЕПТОРОВ

Международное название препарата	Доза
Валсартан	80-160 мг
Ирбесартан	150-300 мг
Кандесартан	4-16 мг
Лозартан	50-100 мг
Телмисартан	40-160 мг
Эпросартан	600 мг

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОЖИЛЫМ СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ АНТАГОНИСТОВ

КАЛЬЦИЯ

Препарат	Доза
Амлодипин	5-10 мг в сутки
Фелодипин	2,5-5-10 мг в сутки
Исрадипин	2,5-5мг 1-2 раза в сутки
Лацидипин	2-4 мг в сутки
Нифедипин-ретард	30-60 мг 1 раз в сутки
Дилтиазем	60-180 мг 2 раза в сутки
Верапамил	40-80-120-240 мг 2 раза в сутки

АКТИВАТОРЫ K⁺-КАНАЛОВ.

Ряд антигипертензивных лекарственных препаратов снижает тонус кровеносных сосудов благодаря открыванию K⁺-каналов. Последнее вызывает гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток, что снижает поступление внутрь клеток Ca²⁺, необходимых для поддержания тонуса кровеносных сосудов. Всё это приводит к снижению тонуса гладких мышц сосудов и гипотензивному эффекту. Наиболее активным лекарственным препаратом этой группы для энтерального применения является **МИНОКСИДИЛ**. Он расширяет артериолы, уменьшает общее периферическое сопротивление кровеносных сосудов и благодаря этому снижает артериальное давление. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 часов. Основная часть его метаболизируется и выделяется почками. Из побочных эффектов следует отметить гирсутизм лица. Увеличение высвобождения ренина может приводить к задержке в организме Na⁺ и воды и развитию отёков.

ДОНАТОРЫ NO.

- Натрия нитропруссид, который относится к миотропным антигипертензивным лекарственным препаратам, влияющим на резистивные (артериолы) и ёмкостные (венулы) кровеносные сосуды. Благодаря такой направленности действия лекарственный препарат не приводит к увеличению сердечного выброса, так как венозный возврат к сердцу снижается. Однако рефлекторно частота сердечных сокращений повышается. По механизму действия натрия нитропруссид аналогичен нитроглицерину (и эндотелиальному релаксирующему фактору). Из него высвобождается NO, который стимулирует цитозольную гуанилатциклазу, повышает содержание циклического гуанозинмонофосфата и благодаря этому снижает тонус гладких мышц кровеносных сосудов. При одномоментной внутривенной инъекции натрия нитропруссид действует 1—2 минуты. Поэтому он вводится путём внутривенной капельной инфузии при гипертензивных кризах, при сердечной недостаточности, для управляемой гипотензии. При его применении возможны тахикардия, головные боли, диспепсические расстройства, мышечные фасцикуляции и другие побочные явления.

Диазоксид (эудемин) также относится к активаторам K^+ -каналов. Он влияет преимущественно на резистивные кровеносные сосуды (артериолы). При внутривенном введении оказывает быстро наступающее и выраженное гипотензивное действие. При энтеральном введении снижение артериального давления происходит более постепенно. Помимо снижения тонуса артериол, лекарственный препарат угнетает также работу сердца. Длительность гипотензивного эффекта достигает 12—18 часов. Диазоксид вводится обычно внутривенно (быстро, так как около 90 % его связывается с белками плазмы крови). Лекарственный препарат применяется для купирования гипертензивных кризов. К его неблагоприятным эффектам относятся задержка в организме Na^+ и воды, гипергликемия и повышение содержания в крови мочевой кислоты. Последнее препятствует систематическому применению диазоксида.

ГАЗНЫЕ МИОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

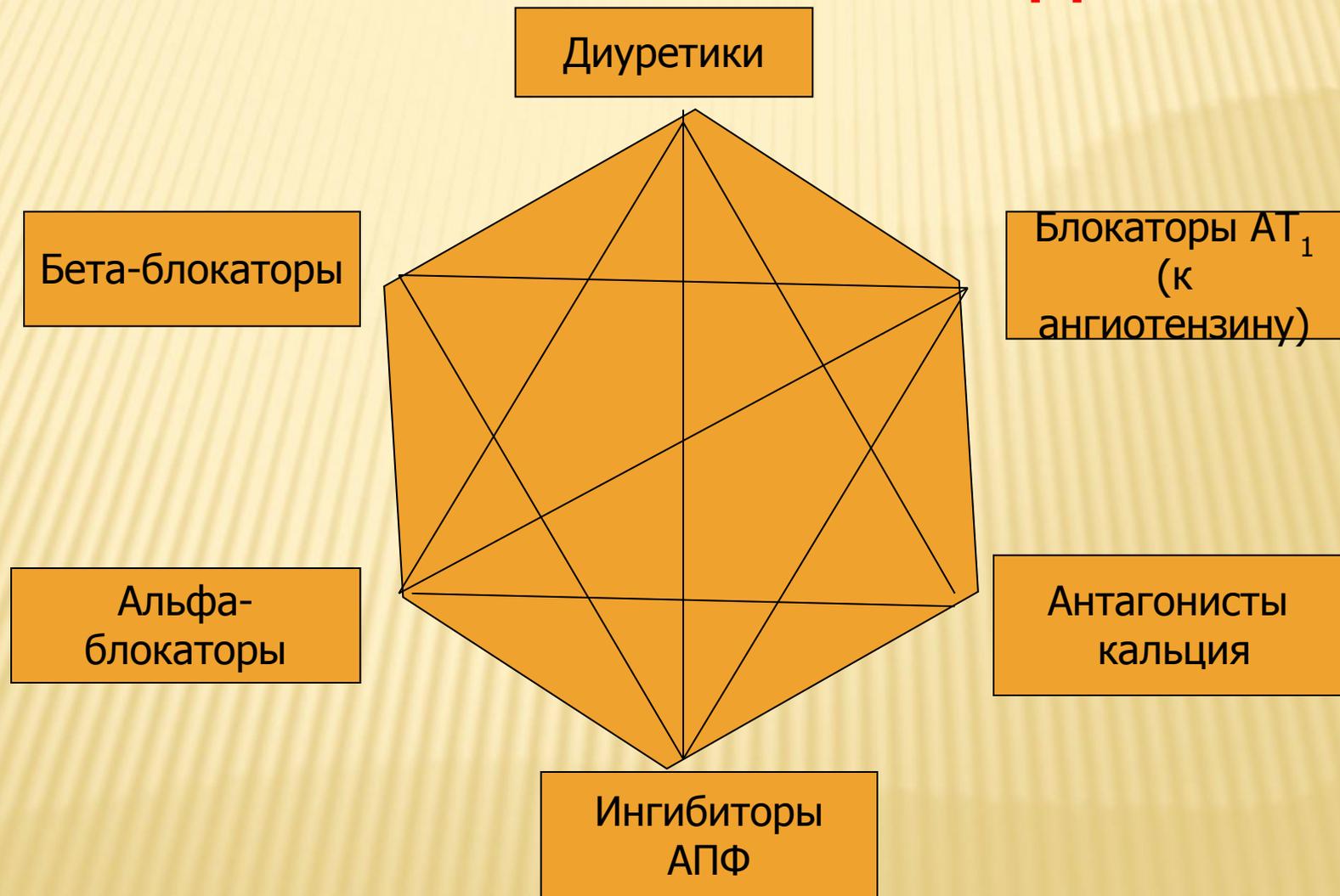
Апрессин (гидралазин) относится к лекарственным препаратам, расширяющим преимущественно резистивные кровеносные сосуды (артериолы и мелкие артерии). Он вызывает расширение прекапиллярных резистивных сосудов и таким путём уменьшает общее периферическое сопротивление кровеносных сосудов и снижает артериальное давление. На посткапиллярные ёмкостные кровеносные сосуды влияет мало. В связи со снижением артериального давления рефлекторно возникает учащение ритма сердца и повышение сердечного выброса. Почечный кровоток первоначально несколько возрастает, а затем возвращается к исходному уровню. Лекарственный препарат хорошо всасывается из кишечника. Максимальный эффект при энтеральном введении развивается примерно через 1 час. Около 80—90 % апрессина связывается с белками плазмы крови. Он метаболизируется у разных людей с неодинаковой скоростью, так как активность фермента, участвующего в его превращениях (N-ацетилтрансфераза кишечника и печени), обусловлена генетически и может отличаться довольно существенно. Это следует учитывать при его применении. Обычно длительность гипотензивного эффекта составляет 6—8 часов

Апрессин нередко вызывает различные побочные эффекты. Это могут быть тахикардия, боли в области сердца, головная боль, диспепсические нарушения, острый ревматоидный синдром, явления, сходные с системной красной волчанкой и другие симптомы. Применение апрессина с другими гипотензивными лекарственными препаратами позволяет уменьшить его дозу и снизить частоту и выраженность побочных эффектов.

Дибазол является производным бензимидазола. Он оказывает спазмолитическое действие в отношении всех гладкомышечных органов. Расширяет кровеносные сосуды. Снижает артериальное давление (в результате расширения периферических кровеносных сосудов и уменьшения сердечного выброса). Гипотензивная активность дибазола весьма умеренна, и эффект его непродолжителен. При гипертонической болезни он обычно назначается в сочетании с другими лекарственными препаратами, понижающими артериальное давление. В случае гипертензивного криза дибазол вводится внутривенно. Переносится дибазол обычно хорошо. Побочные эффекты наблюдаются редко.

При повышении артериального давления и особенно при гипертензивных кризах иногда используется **MgSO₄** (вводится внутримышечно и внутривенно). Возникающая гипотензия в основном связана с прямым миотропным действием **MgSO₄**. Кроме того, он угнетает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, уменьшая высвобождение из преганглионарных волокон ацетилхолина. Лекарственный препарат оказывает тормозящее действие и на вазомоторные центры (главным образом в больших дозах). Угнетение **Mg²⁺** центральной нервной системы проявляется также успокаивающим, противосудорожным, а в больших дозах и наркотическим действием. Широта наркотического действия мала, и при передозировке быстро наступает депрессия центра дыхания. При введении **MgSO₄** в больших дозах угнетается нервно-мышечная передача (снижается количество ацетилхолина, выделяющегося из окончаний двигательных волокон). Парентерально **MgSO₄** применяется также при эклампсии. Антагонистами **Mg²⁺** являются **Ca²⁺**. В связи с этим при передозировке **MgSO₄** вводится **CaCl₂**.

ВОЗМОЖНЫЕ КОМБИНАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ



РАСТЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А) С ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ

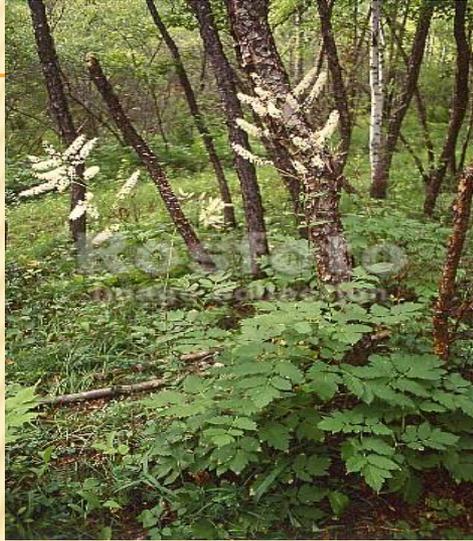
Пион уклоняющийся



Шлемник байкальский



ВАСИЛИСТНИК



КЛОПОГОН ДАУРСКИЙ



Пустырник

Боярышник

Б) РЕГУЛЯТОРЫ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Чабрец



Багульник болотный



Подорожник



Спорыш



Укроп огородный

В) ПОЛИВИТАМИННЫЕ РАСТЕНИЯ

Шиповник



Смородина черная



Рябина черноплодная

Г) ПИЩЕВЫЕ РАСТЕНИЯ

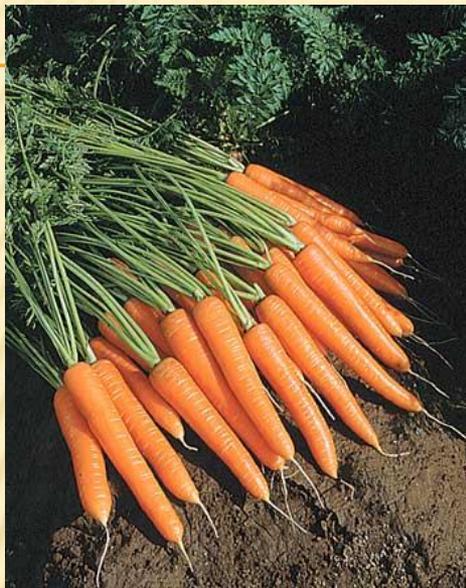
Яблоки



Картофель



Морковь



Абрикосы



КОНЕЦ

ЖИЗНЬ

