



Антигипертензивные и гипертензивные средства

Медико-биологический факультет

Антигипертензивные средства

Нормативные показатели АД и гипертензия

Под артериальной гипертензией (АГ) понимается уровень систолического давления 140 мм.рт.ст. и выше и/или уровень диастолического давления 90 мм.рт.ст. и более.

Повышенное нормальное давление – 130-139/85-89 мм.рт.ст.

АГ – I степени – 140-159/90-99 мм.рт.ст.

пограничная – 140-149/90-94 мм.рт.ст.

АГ – II степени – 160-179/100-109 мм.рт.ст.

АГ – III степени – больше 180/больше 110 мм.рт.ст.

(Классификация АГ по ВОЗ/МОАГ, 1999)

Первичная (эссенциальная) гипертензия (гипертоническая болезнь)

заболевание, развивающееся вследствие первичной дисфункции высших сосудорегулирующих центров и последующих нейрогормональных и почечных механизмов, характеризующееся артериальной гипертензией, функциональными, а при выраженных стадиях – органическими изменениями почек, сердца, ЦНС

Вторичные (симптоматические) гипертензии

- **Почечная**
- **Кардиоваскулярная (гемодинамическая)**
- **Эндокринная**
- **Нейрогенная**
- **Алиментарная**
- **Медикаментозная**

Факторы, формирующие АД

- **Работа сердца**

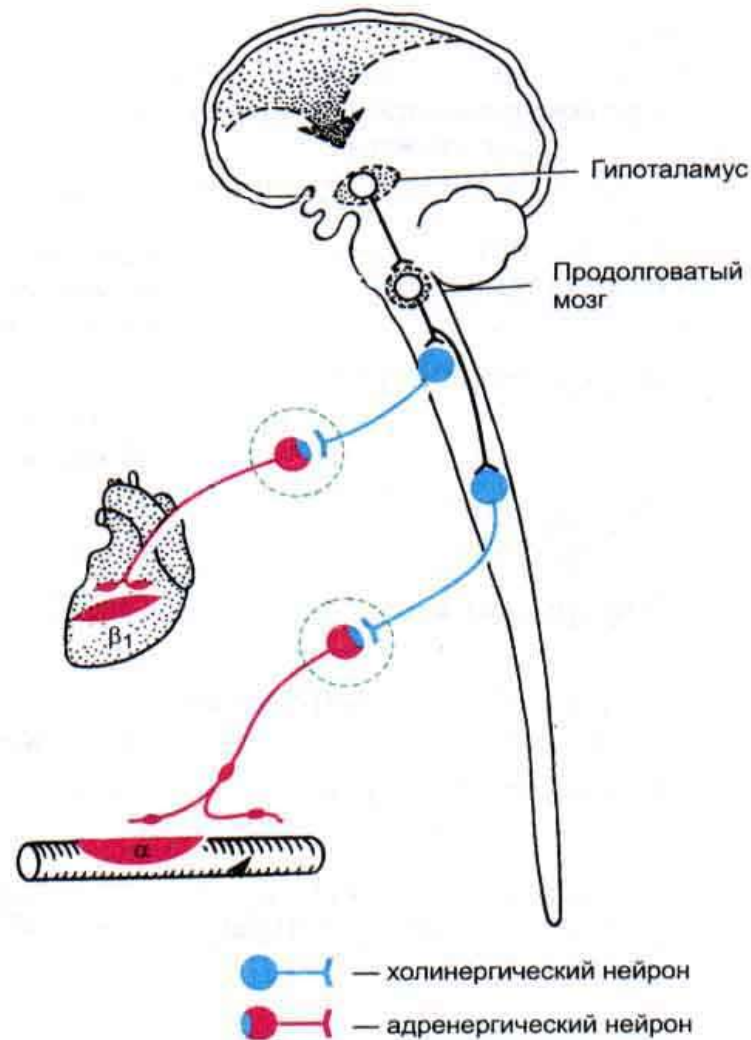
**Минутный объем кровообращения (МОК) =
ударный объем × частоту сердечных сокращений**

- **Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС)**

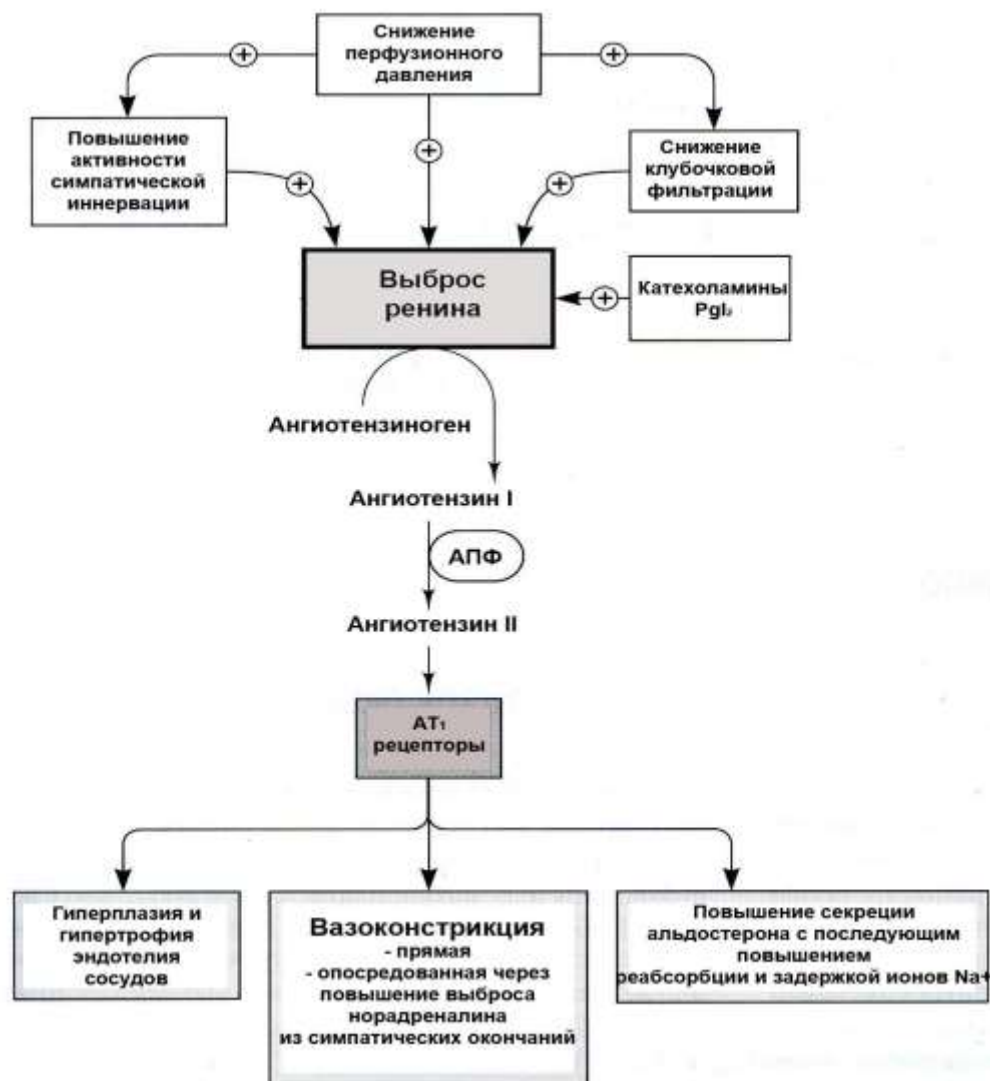
- **Объем циркулирующей крови (ОЦК), венозный возврат (ВВ) и
вязкость крови**

$$\text{АД} = \text{МОК} + \text{ОПСС} + \text{ОЦК} + \text{ВВ}$$

Нейрогенные механизмы регуляции АД



Гуморальные механизмы регуляции АД



Тканевые (метаболические) механизмы регуляции АД

- **Ионы кальция способствуют сокращению миоцитов как в сосудистой стенке, так и сердце;**
- **Ионы натрия повышают реактивность сосудистой стенки к катехоламинам и другим вазопрессорам.**

Гемодинамические типы артериальной гипертензии

■ Гиперкинетический

- повышение работы сердца при нормальном общем периферическом сопротивлении сосудов

$$\uparrow \text{АД} = \uparrow \text{МОК} + \text{ОПСС}$$

■ Гипокинетический

- повышение общего периферического сопротивления сосудов на фоне снижения работы сердца

$$\uparrow \text{АД} = \downarrow \text{МОК} + \uparrow \text{ОПСС}$$

■ Эукинетический (нормокинетический)

- повышение общего периферического сопротивления сосудов на фоне нормальной работы сердца

$$\uparrow \text{АД} = \text{МОК} + \uparrow \text{ОПСС}$$

Классификация антигипертензивных средств*

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

- **Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:** Клонидин* (клофелин), Гуанфацин*, Метилдофа, Моксонидин*, Рилменидин*
- **Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы):** Пентамин*, Бензогексоний*, Гигроний
- **Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики):** Октадин, Резерпин*
- **Средства, блокирующие адренорецепторы:**
 - α -адреноблокаторы** – Фентоламин*, Тропафен, Празозин,* Доксазозин*
 - β -адреноблокаторы** – Пропранолол*, Атенолол,* Талинолол, Метопролол*, Небиволол *и др.
 - α,β -адреноблокаторы** – Лабеталол, Карведилол*

* - выделены препараты, входящие в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, 2014

Классификация антигипертензивных средств

II. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:

- **Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ)** – Каптоприл*, Эналаприл*, Рамиприл*, Трандолаприл *и др.
- **Антагонисты ангиотензиновых рецепторов** - Лозартан*, Ирбесартан*, Валсартан *и др.
- **Прямой селективный ингибитор ренина** - Алискирен*

III. Сосудорасширяющие средства (периферические вазодилататоры):

- **Блокаторы кальциевых каналов** – Нифедипин*, Амлодипин*, Фелодипин*, Дилтиазем* и др.
- **Активаторы калиевых каналов** – Миноксидил, Пинацедил, Диазоксид
- **Донаторы окиси азота** – Нитропруссид натрия*
- **Спазмолитики миотропного действия** – Гидралазин*, Дибазол, Магния сульфат*

Классификация антигипертензивных средств

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

■ ***Петлевые диуретики (салуретики)***

Фуросемид*, Этакриновая кислота*, Буметанид*, Пиретанид

■ ***Тиазидные и тиазидоподобные***

Гидрохлортиазид*, Хлорталидон*, Индапамид*

■ ***Калийсберегающие***

Спиронолактон*, Амилорид, Триамтерен

Классификация антигипертензивных средств

V. Комбинированные средства:

Адельфан* (Резерпин + Дигидралазин),

Кристепин* (Резерпин+Дигидроэргокристин+Клопамид),

Престанс (амлодипин*+периндоприл*),

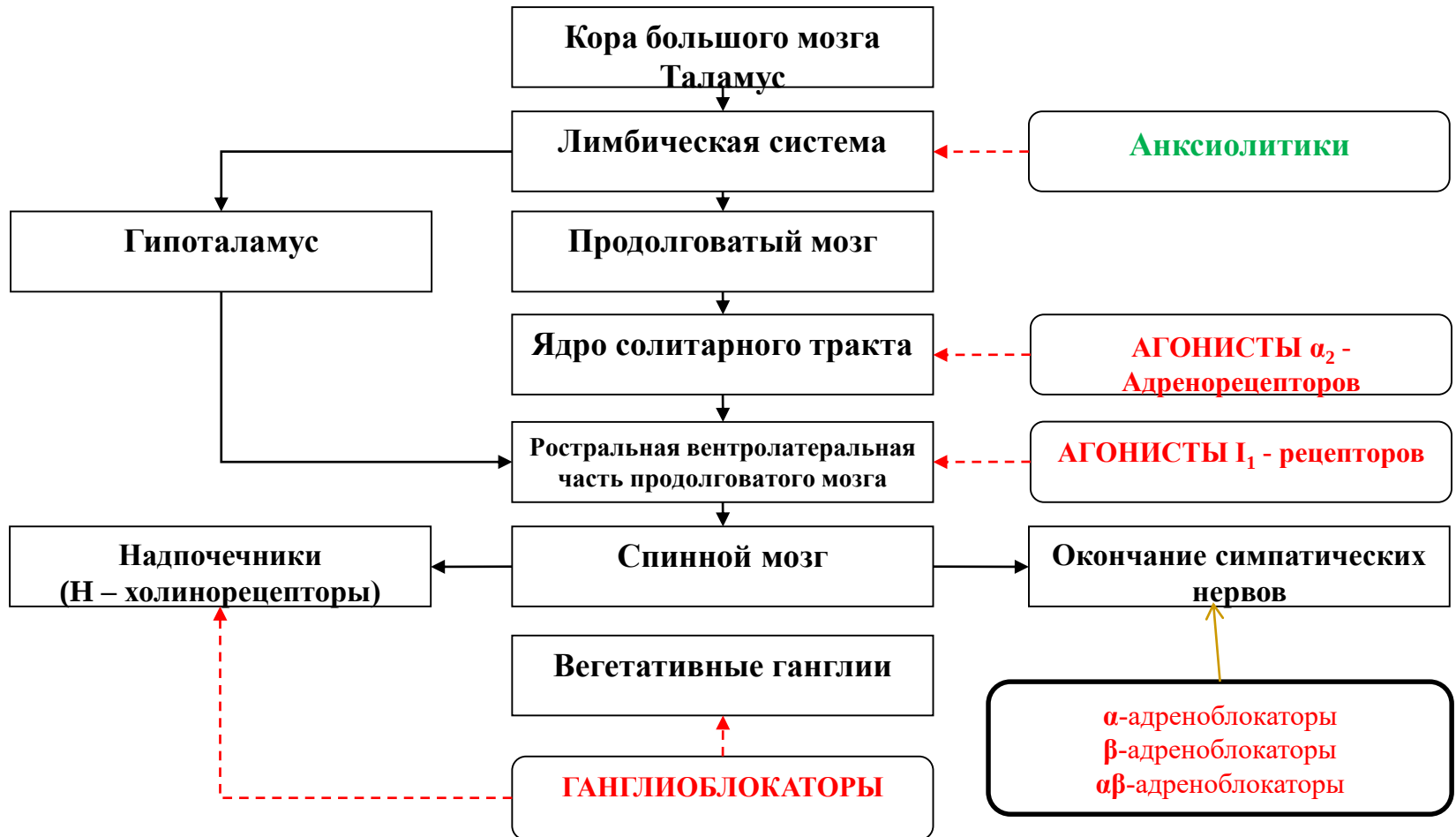
Лодоз* (бисопролол*+гидрохлоротиазид*),

Эксфорж* (амлодипин*+валсартан*).

VI. Препараты других фармакологических групп, применяемые в комплексной терапии гипертензии:

- седативные, снотворные, транквилизаторы и др.

Нейротропные антигипертензивные средства



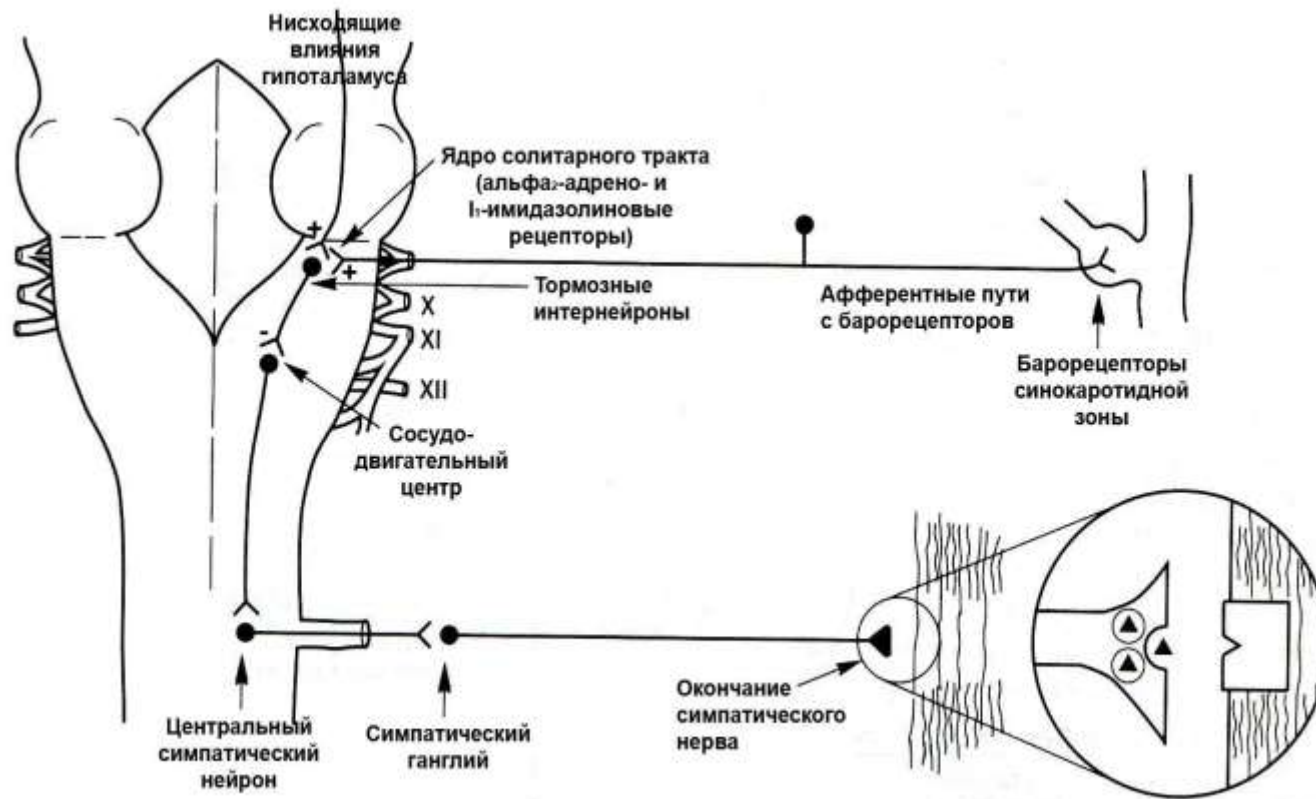
Антигипертензивные средства центрального действия

Классификация:

- ***агонист α_2 -адренорецепторов*** – Метилдофа
- ***агонисты α_2 -адрено- и I_1 - имидазолиновых рецепторов*** – Клонидин* (клофелин), Гуанфацин*
- ***агонисты преимущественно I_1 - имидазолиновых рецепторов*** – Моксонидин*, Рилменидин*

Антигипертензивные средства центрального действия

Механизм действия:



Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)

Основные препараты

Пентамин*, Бензогексоний*, Гигроний

Показания к применению

- ❑ Для регулируемой гипотензии при операциях на сердце
- ❑ Отек легкого
- ❑ Гипертонический криз

Адреноблокаторы

Классификация:

α -адреноблокаторы

- неселективные (α_1, α_2):
Фентоламин*, Тропафен,
- селективные (α_1):
Празозин*, Доксазозин*

β -адреноблокаторы

- неселективные (β_1, β_2):
без вазодилатирующих свойств – Пропранолол*,
Надолол*, Окспренолол и др.
с вазодилатирующими свойствами – Пиндолол*
- кардиоселективные (β_1):
без вазодилатирующих свойств – Атенолол*,
Бисопролол*, Метопролол *и др.
с вазодилатирующими свойствами – Небиволол*,
Целипролол

α, β -адреноблокаторы – Лабеталол, Карведилол*

Основные кардиодинамические эффекты бета-блокаторов

- Отрицательный хронотропный эффект;
- Отрицательный дромотропный эффект;
- Отрицательный инотропный эффект.

Основные фармакодинамические эффекты бета-блокаторов

- Антигипертензивный;
- Антиишемический;
- Кардиопротекторный;
- Антиаритмический.

Основные различия β -адреноблокаторов

Неселективные препараты способны провоцировать обострения и ухудшать течение:

- бронхиальной астмы, обструктивного бронхита
- облитерирующих заболеваний артерий – эндартериита, атеросклероза, синдрома Рейно
- гипогликемических осложнений при сахарном диабете на фоне лечения сахароснижающими препаратами
- нарушений мозгового кровообращения
- атеросклероза и дислипидемий
- способны вызывать импотенцию

Основные различия β -адреноблокаторов

Препараты *с вазодилатирующей активностью*:

- вазодилатирующая активность обусловлена наличием дополнительных механизмов действия:
 - ❑ Небиволол – β_1 -блокатор и стимулятор синтеза NO
 - ❑ Целипролол – β_1 -блокатор и β_2 -агонист
- более эффективны у больных с артериальной гипертензией
- более безопасны для больных с обструктивными заболеваниями дыхательных путей и облитерирующими заболеваниями артерий
- не вызывают импотенции

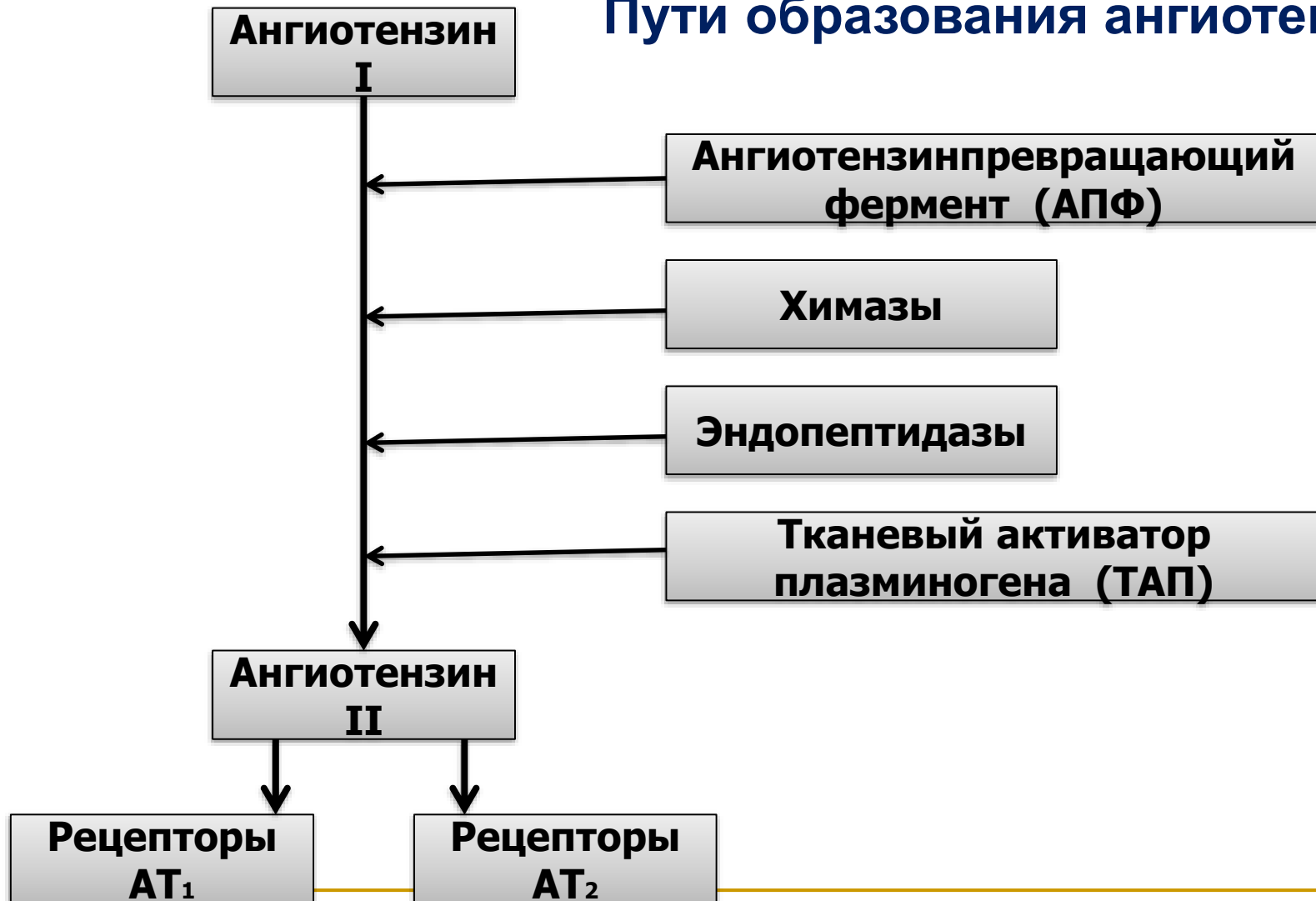
Сравнительная характеристика гемодинамических эффектов α - и β -блокаторов

Показатель	α -блокаторов	β -блокаторов
ЧСС	↑	↓↓
АД	↓	↓
АВ-проведение	↔	↓↓
Сократимость миокарда	↔↑	↓↓
ОПСС	↓↓	↓(?)
Почечный кровоток	↑	↓(?)

↓ - уменьшение, ↑ - увеличение, ↔ - нет влияния

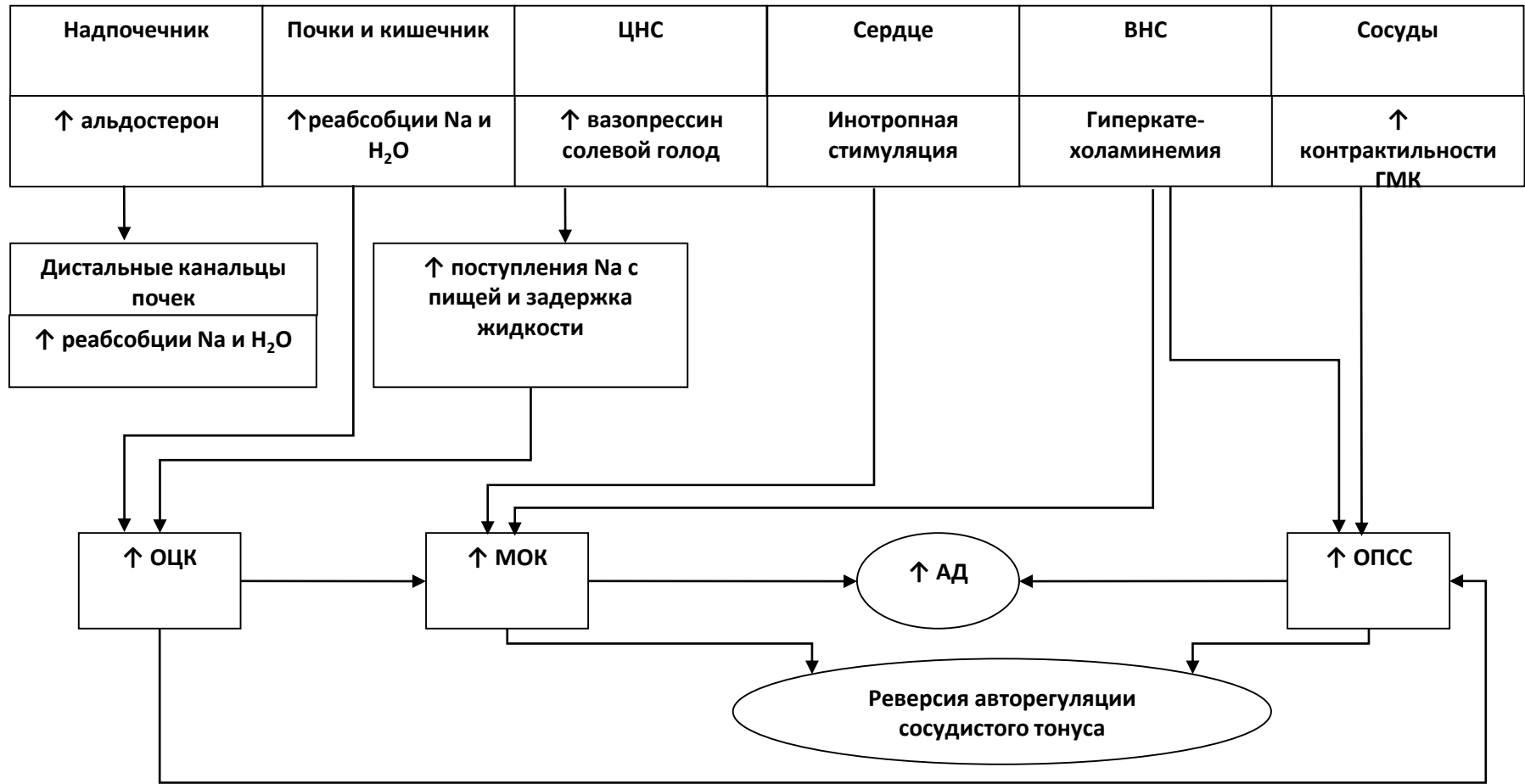
Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Пути образования ангиотензина II



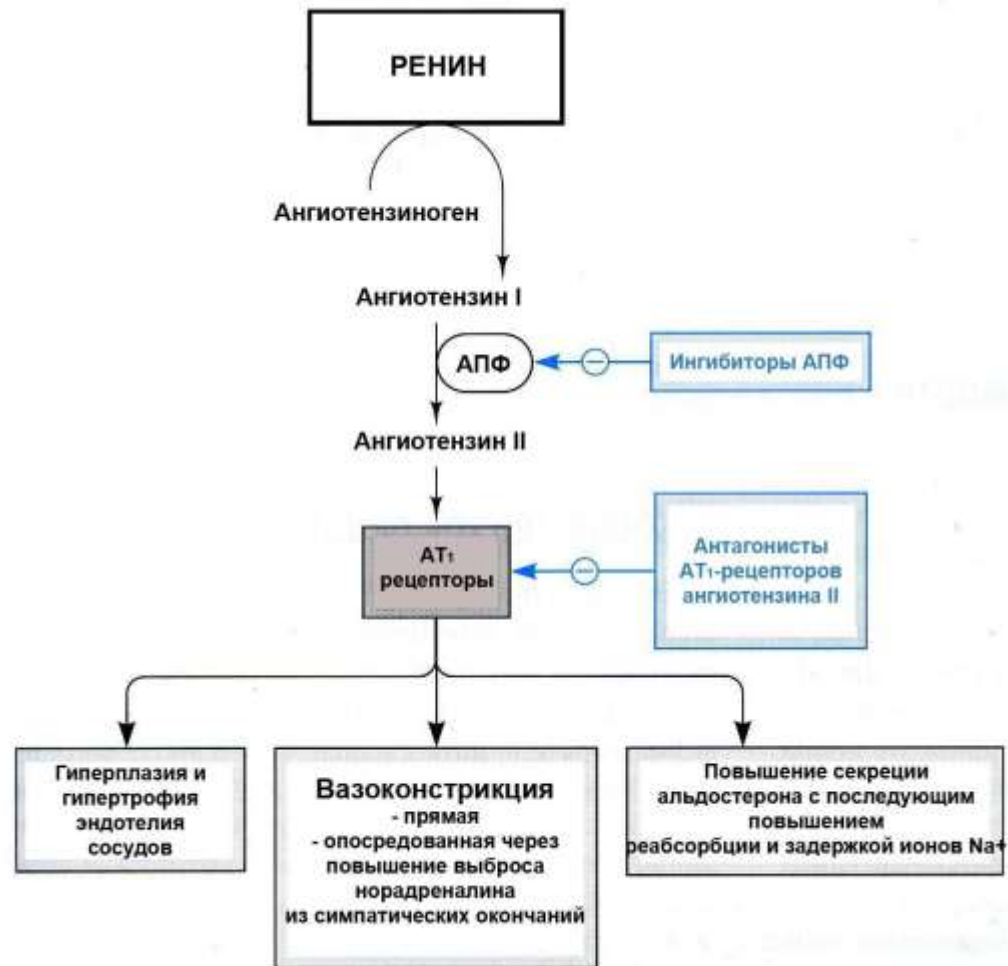
Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

Активация рецепторов ангиотензина II



Последствия активации рецепторов ангиотензина II

Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему



Классификация ингибиторов АПФ по физико-химическим свойствам

1 класс – *липофильные, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени:*

Каптоприл

2 класс – *липофильные пролекарства, которые становятся активными после трансформации в печени и других органах:*

Эналаприл, Моэксиприл, Трандолаприл, Фозиноприл и др.

3 класс – *гидрофильные, обладающие фармакологической активностью и не метаболизирующиеся в организме:*

Лизиноприл

Основные фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ

- **Антигипертензивный**
- **Кардиопротективный** – регрессия гипертрофии миокарда
- **Вазопротективный** – усиление эндотелийзависимой вазодилатации, торможение пролиферации гладких миоцитов артерий
- **Нефропротективный** – увеличение натрийуреза, уменьшение калийуреза, снижение внутриклубочкового давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев
- **Метаболический** – повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, антиатерогенное и противовоспалительное действие

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)**

Преимущества антагонистов ангиотензиновых рецепторов по отношению к ингибиторам АПФ

- **Более полная и селективная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**
- **Более специфичное действие - не влияют на активность других гуморальных систем**

Ингибиторы вазопептидаз

Омапатрилат

Ингибирует ферменты – нейтральную эндопептидазу, энкефалиназу, неприлизин и ангиотензинпревращающий фермент и вследствие этого:

- возрастает активность эндогенных вазодилатирующих веществ

предсердного натрийуретического пептида

брадикинина

адреномедуллина

- снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Классификация блокаторов кальциевых каналов L-типа

■ Дигидропиридины:

- ❑ 1 поколения – Нифедипин
- ❑ 2 поколения – пролонгированные формы нифедипина – Нифедипин SR, Фелодипин, Исрадипин, Никардипин, Нитрендипин
- ❑ 3 поколения – Амлодипин, Лацидипин

■ Фенилалкиламины:

- ❑ 1 поколения – Верапамил, Галипамил
- ❑ 2 поколения – пролонгированные формы верапамила – Верапамил SR

■ Бензотиазепины:

- ❑ 1 поколения – Дилтиазем, Клинтиазем
- ❑ 2 поколения – пролонгированные формы дилтиазема – Дилтиазем SR

Основные фармакодинамические эффекты блокаторов кальциевых каналов

- Антигипертензивный;
- Антиангинальный, антиишемический;
- Органопротекторный (кардиопротекторный, нефропротекторный);
- Антиатерогенный;
- Антиаритмический;
- Антиагрегантный;
- Снижение давления в легочной артерии и дилатация бронхов (для некоторых).

Сравнительная характеристика блокаторов кальциевых каналов

■ Дигидропиридины

- Имеют большую тропность к кальциевым каналам L-типа гладкомышечных клеток сосудов
- артерии >> миокард

■ Фенилалкиламины

- Имеют большую тропность к кальциевым каналам L-типа кардиомиоцитов
- артерии << миокард

■ Бензотиазепины

- Имеют одинаковую тропность к кальциевым каналам
- L-типа кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов
- артерии = миокард

Кардиоваскулярные эффекты блокаторов кальциевых каналов

	ЧСС	Автоматизм и проводимость	ОПСС	Сократимость миокарда	Коронарный кровоток
Фенилалкиламины	↓	↓	↓	↓ ↓ ↓	↑
Бензотиазепины	↓	↓	↓ ↓	↓ ↓	↑
Дигидропиридины 1 поколения	↑	-	↓ ↓ ↓	↓	↑ ↑
Дигидропиридины 2 поколения	↓	-	↓ ↓ ↓	-	↑ ↑
Дигидропиридины 3 поколения	-	-	↓ ↓ ↓	-	↑ ↑

Гемодинамические эффекты антигипертензивных средств

Препараты	ЧСС	Сердечный выброс	ОПСС	ОЦК
Центрального действия	↓	↓	↓	↑
Симпатолитики	↓	↓	↓	↑
β-адреноблокаторы	↓	↓	↓	↑
Вазодилататоры	↑	↑	↓	↑
Влияющие на РААС	-	-	↓	↓
Диуретики	-	-	↓	↓

Купирование гипертонических кризов

Гипертонический криз

Острое повышение АД до индивидуально высоких цифр и резкое обострение симптоматики заболевания с преимущественным преобладанием церебральных и сердечно-сосудистых расстройств

Классификация:

Неосложненный криз

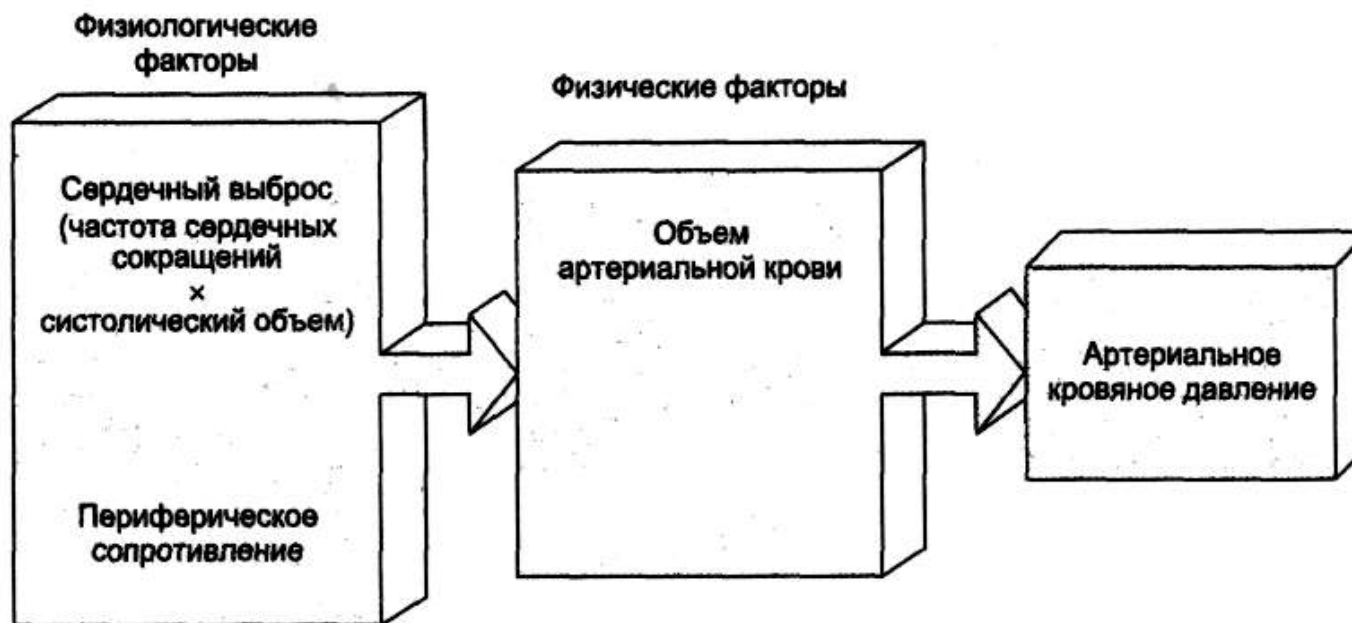
Осложненные кризы

Гемодинамическая классификация гипертонических кризов

Гиперкинетический $\uparrow \text{САД} = \uparrow \text{УВ} \times \text{ЧСС} + \text{ОПСС}$

Эукинетический $\uparrow \text{САД} = \text{УВ} \times \text{ЧСС} + \uparrow \text{ОПСС}$

Гипокинетический $\uparrow \text{САД} = \downarrow \text{УВ} \times \text{ЧСС} + \uparrow \text{ОПСС}$



Лечение неосложненного гипертонического криза

- постепенное снижение АД на 15-25% от исходного
- использование пероральных лекарственных форм

гиперкинетический

β -адреноблокаторы:
Пропранолол

препараты центрального
действия:
Клонидин

гипо- и эукинетический

ингибиторы АПФ:
Каптоприл

антагонисты Ca :
Нифедипин

диуретики:
Фуросемид

Лечение неосложненного гиперкинетического криза

β -адреноблокаторы:

Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор

Внутрь 10-40 мг – эффект через 30-45 минут

Препарат выбора при кризе у молодых, на фоне злоупотребления алкоголем, при тиреотоксическом кризе

Препараты центрального действия:

Клонидин – центральный агонист α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов

Под язык 0,075-0,15 мг – эффект через 10-30 мин

Препарат выбора при синдроме отмены клофелина

NB! – помнить о возможности возникновения фазы повышения

АД после резкого и кратковременного снижения

Лечение неосложненного гипо- и эукинетического криза

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента:

Каптоприл – не требует пресистемного метаболизма

Под язык 25 мг – эффект через 15-60 минут

Препарат выбора при сердечной недостаточности, постинфарктном кардиосклерозе и сахарном диабете

Блокаторы Са-каналов:

Нифедипин (фенигидин) – блокатор периферических Са-каналов L-типа

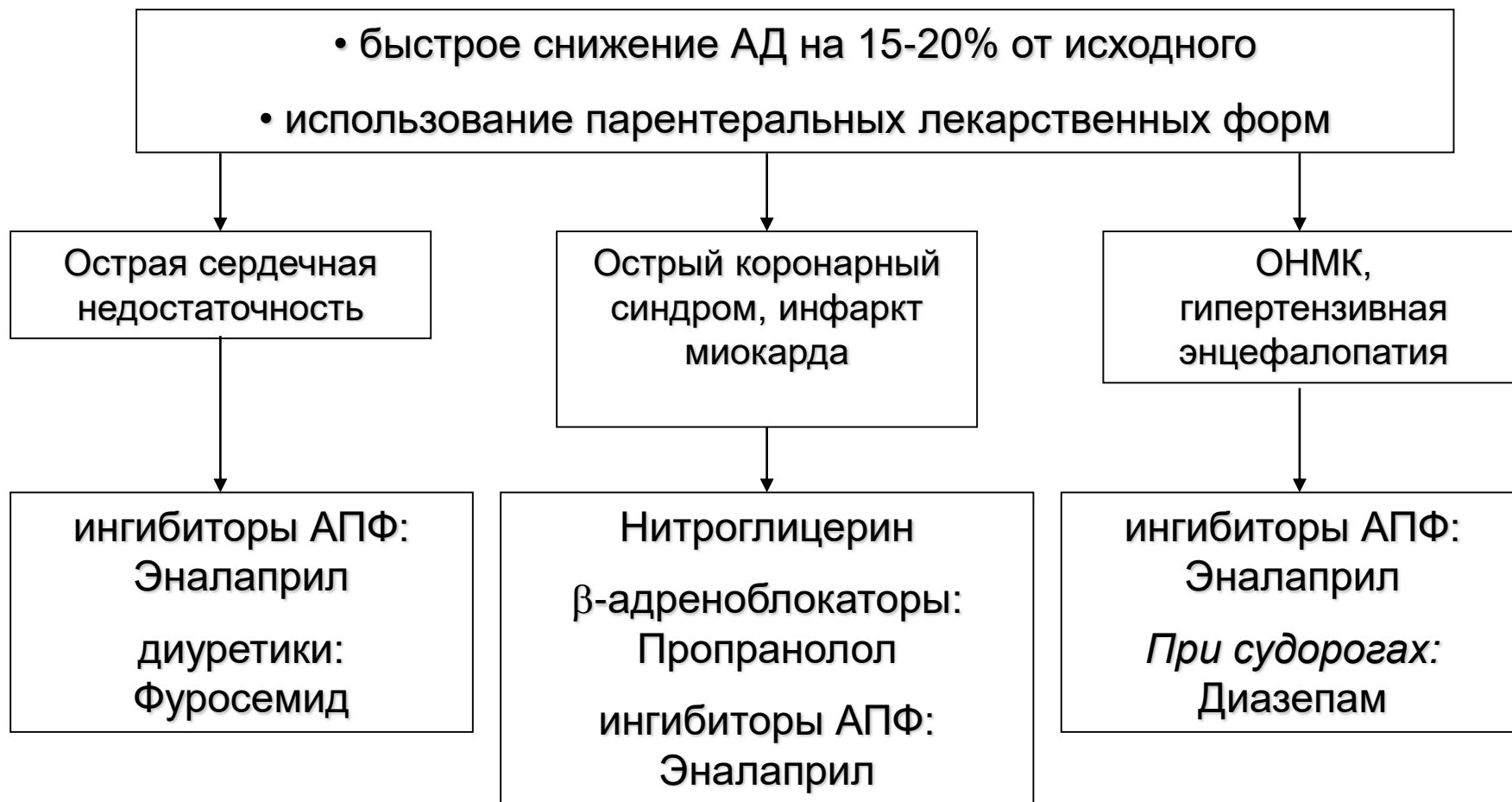
Под язык 10 мг – эффект через 5-20 мин

Препарат выбора при вазоренальной гипертензии, хронических обструктивных заболеваниях легких и облитерирующих заболеваниях артерий

Диуретики:

Фуросемид – как дополнение, особенно при застойной сердечной недостаточности

Лечение осложненного гипертонического криза



Гипертензивные средства

Артериальная гипотензия

- **Снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. или более чем на 40 мм. рт. ст. ниже обычного уровня в течение 30 минут и более**
 - острая артериальная гипотензия может быть обусловлена:
 - острой сердечной недостаточностью
 - сосудистым коллапсом
 - снижением ОЦК

- **хроническая гипотензия может быть следствием:**
 - эссенциальной гипотензии
 - симптоматической гипотензии (после родов, при хронических инфекциях, интоксикациях и др.)

Острая артериальная гипотензия



Классификация гипертензивных средств

I. Препараты, увеличивающие ударный выброс

■ Сердечные гликозиды

- Препараты наперстянки (гликозиды I порядка)
 - чистый гликозид пурпуровой наперстянки – *ДИГИТОКСИН*
 - чистый гликозид шерстистой наперстянки – *ДИГОКСИН**
- Дигиталоиды (гликозиды II порядка)
 - препарат строфанта Комбе - строфантин К*
 - новогаленов препарат майского ландыша - Ландыша листьев гликозид (*коргликон*)*
 - горичвета весеннего – Горичвета экстракт

■ Негликозидные кардиотоники:

- β -адреномиметики: добутамин *, допамин*, допексамин
- Ингибиторы ФДЭ:
 - Неспецифические ингибиторы ФДЭ
 - Ксантины – кофеин*
 - Специфические ингибиторы ФДЭ III
 - биспиперидины - амринон, милринон
 - имидазолы - эноксимон

Классификация гипертензивных средств

II. Препараты, повышающие преимущественно тонус периферических сосудов

■ Адреномиметики

- Норэпинефрин (*Норадреналин*)*, Фенилэфрин (*Мезатон*)*

■ Миотропные прессорные средства

- 1-L-Аспарагин-5-L-валин **ангиотензин II** (*Ангиотензинамид*)

■ Препараты разного типа действия:

- Глюкокортикоиды
 - Преднизолон*, Дексаметазон*

Классификация гипертензивных средств

III. Препараты, увеличивающие объем циркулирующей крови
- плазмозаменители

- Коллоиды – растворы веществ с большой молекулярной массой, как правило, более 40000 Д, обладающие коллоидно-осмотическим давлением, соответствующим таковому плазмы крови или выше
- Кристаллоиды – солевые растворы (растворы веществ с низкой молекулярной массой, их коллоидно-осмотическое давление равно нулю)

Препараты, увеличивающие ударный выброс

Кардиотоники

Показания: гипотензия, вызванная недостаточностью сердечной деятельности

Препараты, повышающие преимущественно тонус периферических сосудов

Адреномиметики (Норадреналин*, Мезатон*)

Показания: купирование острой гипотензии

Путь введения: **Норадреналин - внутривенно капельно !**

Мезатон – внутривенно, п/к

Глюкокортикостероиды (Преднизолон*, Дексаметазон*)

Показания: купирование шоковых состояний

Путь введения: внутривенно

Плазмозамещающие средства

Гемодинамические

Назначают для лечения кровопотери, шоков, для восстановления гемодинамики, микроциркуляции, а также гемодилюции

- Свежезамороженная плазма
- Раствор альбумина человека (альбумин)*
- Декстраны:
 - на основе Декстрана* (среднемолекулярного)
Полиглюкин, Неорондекс**
 - на основе Декстрана* (низкомолекулярного)
Реополиглюкин, Реомакродекс*
- на основе Желатина*
Желатиноль, Плазможель, Геможель*
- Растворы Гидроксиэтилкрахмала* (ГЭК)
Рефортан, Стабизол*, Инфукол ГЭК**

Плазмозамещающие средства

Дезинтоксикационные

Способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии (отравлениях, ожогах, лучевой болезни, лейкозах, токсической диспепсии, дизентерии, болезнях печени и почек)

- На основе низкомолекулярного поливинилпирролидона:
Повидон* + NaCl + Na₂CO₃ + CaCl₂ + MgCl₂ (*Гемодез-Н**,
*Неогемодез**)
Повидон* - *Энтеродез** (для приема внутрь)
- На основе низкомолекулярного поливинилового спирта:
Полидес

Плазмозамещающие средства

Переносчики кислорода

Кровезаменители, модулирующие дыхательные функции крови

- **На основе модифицированного гемоглобина**

- Геленпол, Полигем, Гемолинк, Гемопур, Энзон

- **На основе перфторуглеродов**

- Первого поколения – Перфторан, Флуозол 43, Флуозол ДА
- Второго поколения – Оксигент, Терокс, Оксифлуор

Плазмозамещающие средства

Кристаллоиды

- Регуляторы вводно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия
- Солевые растворы – натрия хлорид (0,9%, 3%, 5%, 10%), Рингера, Рингера-Локка, Рингера-лактат, дисоль, трисоль, квартасоль, ацесоль, ионостерил, ионостерид Д5
- Растворы натрия гидрокарбоната (1,4%, 3%, 4%, 7%, 8,4%).
- Энтеральные препараты – Регидрон

Плазмозамещающие средства

Требования к плазмозаменителям:

- **быстрое возмещение ОЦК и восстановление**
- **гемодинамического равновесия**
- **нормализация микроциркуляции**
- **достаточное время пребывания в кровеносных сосудах**
- **улучшение реологии циркулирующей крови**
- **обеспечение доставки кислорода в ткани**
- **свободный метаболизм и выведение, отсутствие**
- **способности накапливаться в тканях**
- **минимальное воздействие на иммунную систему**