

**Тема лекции:**  
**Антигипертензивные  
средства (АГС)**

**Доцент кафедры общей и клинической  
фармакологии с курсом ФПК и ПК  
*Владимир Михайлович Концевой***

АГС — лекарственные препараты,  
которые снижают повышенное АД  
при артериальной гипертензии (АГ).

АГС назначают при АГ с целью профилактики ближайших и отдаленных последствий АГ.

## **Ближайшие последствия АГ:**

- Гипертонический криз

## **Отдаленные последствия АГ:**

- Инфаркт миокарда
- Инсульт
- Сердечная недостаточность

Повышение АД происходит при  
увеличении: МОК, ОПСС и МЦК.

АД ↑ → МОК ↑, ОПСС ↑, МЦК ↑

# Развитию АГ способствуют

1. Увеличение активности СДЦ и СНС.
2. Увеличение образования вазоконстрикторов (ангиотензин II и др.).
3. Уменьшение активности вазодиллятаторов (оксид азота, простагландины и др.).
4. Увеличение секреции альдостерона надпочечниками, задержка в организме NaCl и H<sub>2</sub>O.

Для снижения АД при АГ  
необходимо уменьшить МОК,  
ОПСС и МЦК.

$AD \downarrow \rightarrow MOK \downarrow, OPSS \downarrow, MCK \downarrow$

Классификация

АГС



# I. Уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердце и сосуды

## 1. Снижающие

возбудимость СДЦ

Клонидин

Метилдопа

## 2. Ганглиоблокаторы

Гексаметоний

Триметафан

## 3. Симпатолитики

Гуанетидин

Резерпин

## 4. $\alpha$ -Адреноблокаторы

Празозин

## 5. $\beta$ -Адреноблокаторы

Пропранолол

Атенолол

## 6. $\alpha_1, \beta$ -Адреноблокаторы

Лабеталол

## II. Миотропные вазодилататоры

1. Блокаторы кальциевых каналов

Нифедипин и др.

2. Активаторы калиевых каналов

Диазоксид

Миноксидил

3. Донаторы оксида азота

Натрия нитропруссид

4. Разного механизма действия

Гидралазин

### III. Уменьшающие образование ангиотензина II (ингибиторы АПФ)

Каптоприл

Эналаприл

Эналаприлат

### IV. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Лозартан

### V. Увеличивающие выделение солей и воды из организма (диуретики)

Гипотиазид

Фуросемид

Препараты  
и механизм  
действия АГС

# Клонидин

Таблетки 0,000075

0,00015

Внутрирь 2-3 раза в день.

Всасывается в ЖКТ.

Проникает в ЦНС.

Эффект развивается через 2 часа и длится  
12 часов.

Выводится с мочой.

Стимулирует  $\alpha_2$ -АР нейронов, понижающих возбудимость СДЦ. Снижает активирующее влияние СНС на сосуды и сердце. Снижает содержание в крови катехоламинов, ренина и АТ-П. Уменьшает ОПСС. В итоге снижается АД.

Другие эффекты:

- Сонливость, седация
- Потенцирование эффектов снотворных, общих анестетиков, алкоголя
- Анальгезия

# Метилдопа

Таблетки 0,25

Внутри 2-3 раза в день.

В ЖКК всасывается не полностью.

Проникает в ЦНС.

Превращается в активный метаболит — метилнорадреналин.

Выделяется с мочой.

Метилнорадреналин по механизму гипотензивного действия сходен с клонидином — стимулирует  $\alpha_2$ -АР нейронов, понижающих возбудимость СДЦ. Гипотензивный эффект развивается через 4 часа и длится 12-24 часа.



# Диазоксид

Производное бензотиадиазина.

Ампулы 300 мг в 20 мл, в/в.

Капсулы 25 и 100 мг, внутрь 2-3 раза в день.

Хорошо всасывается в ЖКТ.

Метаболизируется в печени.

Выделяется с мочой.

Активирует калиевые каналы ГМК сосудов, вызывает гиперполяризацию мембран, снижает тонус ГМК.

Преимущественно расширяет артериолы. Снижает ОПСС и АД.

**Применение:**

1. Для снижения АД при гипертоническом кризе (в/в).
2. Для снижения секреции инсулина (внутрь).

# МИНОКСИДИЛ

Производное пиримидина.

Таблетки 2,5-5-10 мг, внутрь 1-2 раза в день.

Хорошо всасывается в ЖКТ.

Биодоступность 90%.

В организме образует активный метаболит.

Выводится с мочой.

Активирует (открывает) калиевые каналы ГМК. Ионы  $K^+$  выходят из ГМК, возникает гиперполяризация мембран, не активируются потенциалзависимые  $Ca^{++}$  каналы, происходит снижение тонуса ГМК артериол, снижается ОПСС и АД.

Другие эффекты:

- Усиливает рост волос при некоторых формах облысения

Применение:

- Тяжелые формы АГ, резистентной к другим АГС.

# Натрия нитропруссид

Комплексное соединение, содержащее атом железа, нитрогруппу (-NO) и пять цианогрупп (-CN).

Ампулы 50 мг с приложением растворителя. В/в.

В крови при контакте с эритроцитами распадается с выделением оксида азота (NO).  
Расширяет вены и в меньшей степени артериолы. Снижает ОПСС, МОК и АД.

Вазодилатирующее действие проявляется при толерантности к нитратам.

Применение:

- Для снижения АД при гипертоническом кризе.

При передозировке возможно отравление тиоцианатами.

Антидоты: нартия нитрат 3%-10 мл, натрия тиосульфат 25%-50 мл в/в.

# Гидралазин (Апрессин)

Производное фталазина.

Таблетки 10-20 мг, внутрь 4 раза в день.

Всасывается в ЖКТ.

Ацетилируется в печени.

Биодоступность 25%.

Выделяется с мочой.

Является прямым вазодилататором, расширяет только артериолы. Снижает ОПСС, АД (диастолическое). Вызывает рефракторную тахикардию, увеличивает потребность сердца в кислороде. Провоцирует обострение ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда). Повышает содержание катехоламинов, ренина и АТ-II в крови. Способствует увеличению секреции альдостерона, накоплению в организме NaCl и H<sub>2</sub>O.



Механизм гипотензивного действия сходен с донаторами оксида азота:

- Увеличение образования NO эндотелием.
- Увеличение синтеза цГМФ в ГМК.
- Увеличение выхода ионов  $Ca^{++}$  из ГМК.
- Гиперполяризация мембран ГМК.

Применение:

Для снижения АД в комбинации с  $\beta$ -АБ и диуретиками при резистентной форме АГ.

# Каптоприл

Производное пролина.

Таблетки 12,5-25-50 мг, внутрь 3 раза в день и сублингвально.

Всасывается в ЖКТ.

Максимальная концентрация в крови создается через 1 час.

Биодоступность 70%.

Метаболизируется в печени.

Выделяется с мочой.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Снижает образование АТ-II из АТ-I. Расширяет сосуды, снижает ОПСС. Уменьшает секрецию альдостерона, увеличивает диурез и выделение NaCl с мочой. Гипотензивный эффект начинается через 1 час и длится до 12 часов.

Снижению АД способствует замедление разрушения брадикинина, который является вазодилататором.

# Эналаприл

Таблетки 2,5-5-10-20 мг, внутрь 1 раз в день.

В организме активизируется с образованием эналаприлата, который является ингибитором АПФ длительного действия ( $T_{1/2}$  около 40 часов).

# Эналаприлат

Активный метаболит эналаприла.

Ампулы 1,25 мг в 5 мл.

Вводят в/в через 6 часов.

# Применение ингибиторов АПФ

1. Артериальная гипертензия
2. Застойная сердечная недостаточность

## Примечание:

Ингибиторы АПФ, повышая почечный кровоток, расширяют отводящие артерии клубочков, снижают фильтрацию и усиливают азотемию при почечной недостаточности.

# Лозартан

Производное имидазола.

Таблетки 50 мг, внутрь 1 раз в день.

Всасывается в ЖКТ.

В печени метаболизируется с образованием более активного вещества.

Выводится с мочой.

Является антагонистом рецепторов ангиотензина-II. Блокирует рецепторы  $AT_1$  в ГМК сосудов и других органов. Расширяет сосуды, снижает ОПСС и АД. Снижает секрецию альдостерона, накопление  $NaCl$  и  $H_2O$  в организме.

Применение:

- Артериальная гипертензия
- Застойная сердечная недостаточность



# Блокаторы кальциевых каналов

# Классификация по химическому строению

1. Фенилалкиламины

Верапамил

2. Бензотиазепины

Дилтиазем

3. Дигидропиридины

Нифедипин

# Классификация кальциевых каналов по способу активирования

## 1. Потенциалзависимые

Активируются при снижении потенциала покоя мембраны до 40 mV и выше.

## 2. Рецепторзависимые

Активируются агонистами рецепторов.

## 3. Проточные

Активируются растяжением клетки.

Типы  
потенциалзависимы  
х кальциевых  
каналов; их  
свойства,  
локализация и

# L-тип

- Низкая скорость активирования и инактивирования
- ГМК, миокардиоциты, нейроны, клетки эндокринных желез
- Связывают процессы возбуждения — сокращения

Проведение в SA и AV-узлах.

Высвобождение медиаторов и гормонов.

Блокаторы: верапамил, дилтиазем, нифедипин.

# T-тип

- Низкий порог активирования и быстрая скорость инактивирования. Быстрый и короткий ток  $\text{Ca}^{++}$  в клетку.
- SA-пейсмекерная активность
- Повторные спайки в таламусе и некоторых других нейронах.
- Высвобождение гормонов эндокринными клетками

Блокаторы: этосусксимид и др.

# N-тип

- Высокий порог активирования и средняя скорость инактивирования.
- Нейроны ЦНС, симпатические и межмышечные сплетения.
- Функция — высвобождение медиаторов.

Блокатор: конотоксин.

# Строение потенциалзависимых кальциевых каналов

Представляют собой воронку в мембране клетки, построенную из гликопротеидов, которая функционирует как избирательный клапан для ионов  $\text{Ca}^{++}$ .



Стенки каналов содержат большую субъединицу ( $\alpha_1$ ) и модулирующие субъединицы:  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Каждая субъединица имеет множество изоформ, которые связаны со специфической локализацией каналов.

В скелетной мышце

$$\alpha_{1s} \cdot \alpha_2 / \delta a \cdot \beta_1 \cdot \gamma$$

В мышце сердца

$$\alpha_{1ca} \cdot \alpha_2 / \delta c \cdot \beta_2$$

В гладкой мышце

$$\alpha_{1cv} \cdot \alpha_2 / \delta \cdot \beta_3$$

- ГМК сосудов и других органов различаются между собой.
- Распределение субъединиц каналов различное в разных участках сосудистого ложа.

- Блокаторы кальциевых каналов, которые применяют в медицине, блокируют только каналы L-типа.
- Разные блокаторы имеют разное сродство к различным изоформам каналов. Это определяет их различную активность.
- ГМК имеют более низкий ПП (около – 40 mV), по сравнению с клетками сердца, что также определяет различие в действии блокаторов кальциевых каналов.

Нифедипин и другие дигидропиридины более селективны как вазодилататоры.

Верапамил больше влияет на функции сердца.

Дилтиазем занимает промежуточное положение.

Препараты  
блокаторов  
кальциевых  
каналов

# Нифедипин

Таблетки по 10 мг, внутрь 3-4 раза в сутки.

Таблетки с медленным высвобождением 20-40 мг, 1-2 раза в сутки.

Полностью всасывается в ЖКТ.

Биодоступность 40-60% (эффект прохождения через печень).

Метаболиты выводятся с мочой.

Блокирует кальциевые каналы L-типа в ГМК и клетках сердца.

Уменьшает поступление ионов  $\text{Ca}^{++}$  внутрь клеток.

Расширяет артериолы и коронарные артерии, снижает ОПСС и АД.

Уменьшает силу сокращений сердца, потребность миокарда в кислороде.



## Другие эффекты:

- Снижает тонус ГМК внутренних органов (протоки, ЖКТ, матка, бронхи)
- Уменьшает агрегацию тромбоцитов
- Увеличивает выведение NaCl и H<sub>2</sub>O
- Длительный прием (2-3 мес.) приводит к развитию толерантности

## Применение:

- Артериальная гипертензия
- Гипертонический криз
- Стенокардия
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Болезнь Рейно
- Бронхообструктивный синдром

Благодарю  
за внимание!