**Лекция №** **6**

**Тема** «Антигипертензивные средства. Классификация. Адреномиметики и адренолитики».

**План лекции:**

1) Определение «антигипертензивные средства».

2) Симптомы, этиология и патогенез артериальной гипертензии.

2) Классификация антигипертензивных средств.

3) Характеристика альфа-адреномиметиков.

4) Характеристика адренолитиков.

Антигипертензивные средства это лекарственные средства, разных фармакологических групп, общим свойством которых является способность снижать повышенное артериальное давление.

**Артериальная гипертензия** одно из распространенных сердечнососудистых заболеваний. Основным показателем гипертензии является показатель систолического давления выше 140 мм. рт. ст. и диастолического- выше 90 мм рт. ст. и выше. Самая тяжелая форма гипертензии с показателем систолического давления –210, диастолического -120 мм. рт. ст.

**Выделяют первичную гипертензию, которая** проявляется без нарушений функции внутренних органов, это т. н. эссенциальная гипертензия.

**Гипертензия** это хроническое повышение артериального давления, не является следствием какого либо заболевания. Причина не выяснена, поэтому перед тем, как поставить данный диагноз, больного проверяют на наличие патологий почек, эндокринной системы и других. Она может быть наследственной. Развитию гипертензии способствуют такие факторы, как гиподинамия, ожирение, злоупотребление соленой и жирной пищей. Первопричиной гипертензии часто становится нервно-психическое напряжение, в следствии постоянных эмоциональных нагрузок. Гипертензия часто протекает бессимптомно, и ее обнаруживают уже при развитии таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность с нарушением ритма, недостаточность функции почек, поражение глаз. Больной жалуется на головную боль в области висков и затылка, возможны тошнота, рвота, головокружение. Тяжелым осложнением гипертензии является г**ипертонический криз.** Этовнезапное, резкое повышение артериального давления, начинается с боли в сердце, головной боли, мелькание мушек перед глазами, тошнота, рвота, заторможенность. Если не оказать своевременно помощь, может развиться аневризма (выбухание, увеличение диаметра аорты более, чем в 2 раза, или выпячивание истонченной стенки сердца, чаще левого желудочка, что приводит к разрыву—инфаркту миокарда), инсульт, летальный исход.

**Вторичная гипертензия** возникает в результате патологических процессов как симптом различных заболеваний. Это симптоматическая гипертензия. Она возникает в результате поражений ЦНС, почек крупных сосудов эндокринных расстройств или от приема некоторых лекарств. 80% от разновидностей гипертоний составляет первичная гипертония.

**Факторы, определяющие высокое артериальное давление**

1)избыточная активность симпатоадреналовой системы: а) увеличение сердечного выброса и минутного объема кровообращения (МОК);б)повышение тонуса сосудов, в основном прекапилярного отдела (в следствии повышения активности сосудодвигательного центра)—т. н. общее периферическое сопротивление **(ОПС);** 2)активация ренин-ангиотензиновой системы (**РАС):** а) сужение почечных сосудов, уменьшение почечного кровотока; б) снижение выделения натрия и воды, т. е. задержка жидкости в сосудистом русле и в стенках артериол–увеличение обьема циркулирующей крови (**ОЦК);** в) в следствии накопления ионов **Na** происходит отечность и утолщение стенок сосудов, а так же накопление ионов **Ca** в гладких мышцах сосудов, что повышает чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к сосудосуживающим веществам (катехоламинаминам, серотонину, простагландину F2a, ангиотензинуII);

3)повышение продукции сосудосуживающих веществ и понижение продукции сосудорасширяющих веществ (простациклинов).Лечение гипертензии это комплексная терапия, воздействующая на эти факторы, оно длится годами, а часто всю жизнь, амбулаторно, и включает в себя разные лекарственные средства, обьединенные в общую фармакологическую группу—антигипертензивные средства.

**Классификация**

**I.Снижающие тонус симпатической нервной системы, в разных ее звеньях**

**А)Альфа2-адреномиметики (центрального действия):** Клофелин «Клонидин», «Гемитон»**;** Гуанфацин «Эстулик»**;** Метилдофа «Допегит»

**Б)Ганглиоблокаторы:** Пентамин**;** Пирилен

**В) Симпатолитики:** Резерпин**;** Октадин «Гуанетидин»

**Г)Альфа1-адреноблокаторы:** Празозин «Минипресс», «Пратсиол»**;** Фентоламин «Регитин»

**Д)Бета-адреноблокаторы неселективные:** Анаприлин «Пропранолол», «Обзидан», «Нидерал»**;** Пиндолол «Вискен»**;** Надолол «Коргард»**. Кардиоселективные:** Метопролол «Спесикор», «Вазокардин», «Корвитол»**;** Атенолол «Хайпотен», «Тенормин»**;** Бетаксолол «Локрен»**;** Ацебуталол «Сектраль»

**Е)Альфа,бета-адреноблокаторы:** Лабеталол «Трандат»**;** Карведилол «Акридилол», «Дипатренд»

**II. Действующие на РАС (ренин-ангиотензиновую систему)**

**А) Ингибиторы АПФ** Каптоприл «Капотен»**,** «Капозид»;Эналаприл «Энап», «Ренитек»**;** Лизиноприл «Даприл», «Диротон»**;** Рамиприл «Тритаце»**;** Фозиноприл «Моноприл»**;** Хинаприл «Фозикард»

**Б) Блокаторы рецепторов ангиотензина II:** Лозартан «Козаар», «Лозап»

Вальсартан «Диован», Эпросартан «Теветен», Ирбесартан «Апровель», Телмисартан «Микардис»

**III. Препараты миотропного действия**

**А)Блокаторы кальциевых каналов:** Нифедипин «Коринфар», «Кордафен», «Адалат», «Фенигидин»**;** Никардипин «Карден»**;** Нитрендипин «Байпресс»

Амлодипин «Норваск»; Дилтиазем «Дилзем», «Кардил»; Верапамил «Изоптин», «Финоптин»

**Б) Активаторы калиевых каналов:** Миноксидил**;** Диазоксид «Гиперстат»

**В) Действующие через оксид азота:** Натрия нитропруссид «Нанипрусс»**;** Апрессин «Гидралазин»

**IV. Других групп:** Дибазол

**V. Диуретики:**

Гидрохлортиазид «Гипотиазид», «Дихлотиазид»**;** Индапамид «Арифон»

Оксодолин«Гигротон»,«Хлорталидон»**;**

Фуросимид «Лазикс»**;** Торасемид «Диувер»;

Спиронолактон «Верошпирон», «Альдактон»**;**

Комбинированные:

«Триампур»(триамтерен+гидрохлортиазид)**;** «Амилоретик»(Амилорид+гидрохлортиазид)

**VI. Комбинированные препараты**

ТрирезидК(резерпин+дигидралазин+гидрохлортиазид+калия хлорид)

Адельфан(резерпин+дигидролазин)

Тенорик(атенолол+оксодолин)

**Антигипертензивные средства центрального действия. Клофелин «Клонидин», «Гемитон»,** таблетки по 0.075 мг, 0.15 мг, по 50 и 100; раствор в ампулах 0.01% по 1 мл для в/м, п/к в/в капельного введения, глазные капли в тюбиках-капельницах 0.125%,0.25 %, 0.5% по 1.5 мл. Был синтезирован в 1960 г, по химической структуре близок к нафазолину и ксилометазолину, поэтому так же в начале приема оказывает сосудосуживающее действие и умеренно повышает артериальное давление, но этот эффект кратковременный и развивается в первые несколько минут (2-5); после внутривенного введения реже, чем при пероральном приеме. Затем развивается стойкое гипотензивное действие. Эффективен в малых дозах. Начинают прием с 0.075 мг внутрь, гипотензивный эффект развивается через 1-2 часа и длится 6-8 часов. Назначают при необходимости 3-4 раза в сутки курсом 6-12 месяцев. Быстро всасывается из ЖКТ, Т0.5 составляет 12-16 часов, при нарушении функции почек до 41 часа, но назначают 3-4 раза в сутки.Липофилен и хорошо проникает через ГЭБ, оказывает центральное действие. **Механизм действия:** активирует тормозные пресинаптические альфа2-адренорецепторы сосудодвигательного центра в продолговатом мозге, что приводит к расширению сосудов и понижению артериального давления; снижает выброс медиаторов Норадреналина и Ацетилхолина из нервных окончаний. Центральный гипотензивный эффект обусловлен ослаблением симпатической иннервации сердца, т.е тормозит поступление импульсов из ЦНС к сердцу и сосудам, что приводит к снижению артериального давления, тормозит выброс адреналина из мозгового вещества надпочечников и выброс Норадреналина и Ацетилхолина из окончаний симпатических волокон. Урежает частоту сердечных сокращений, снижает сердечный выброс, ОПС, снижает секрецию ренина в почках, увеличивает диурез; все это тоже снижает артериальное давление, снижает секрецию внутриглазной жидкости и снижает внутриглазное давление.

**Основные фармакологические эффекты и применение:**

1) Гипотензивный. Применяют для лечения тяжелых форм ГБ и купирования гипертонического криза. 2) Седативный. Часто рассматривается как побочный эффект. 3) Анальгетический. Снижает восприятие боли, уменьшает чувство страха, эффективен при соматовегетативной опиатной и алкогольной абстиненции (это связано со снижением центральной адренергической активности при блокаде альфа2-адренорецепторов), с этой целью применяют в условиях стационара. 4) Урежает ЧСС. 5) Снижение внутриглазного давления. Уменьшает секрецию водянистой влаги и улучшает ее отток, миоза не вызывает. Применяется для лечения глаукомы. **Побочные эффекты:** вызывает «синдром отмены», нельзя резко отменять, т.к. вызывает гипертонический криз, отменяют постепенно снижая дозу не менее 7-10 дней и заменяя другим гипотензивным препаратом; сухость во рту, сильный седативный эффект, головокружение, слабость, сонливость, в больших дозах- запор, ортостатический коллапс (резкое падение давления, при резком переходе из горизонтального в вертикальное положение), поэтому парентерально вводят только сидя или полулежа, **после иньекции больной должен находится в горизонтальном положении 2 часа,** брадикардия. **Противопоказания:** работа требующая внимания, быстрой психической и двигательной реакции, кардиогенный шок, атеросклероз сосудов головного мозга, гипотония, несовместим с алкоголем, состояние депрессии, превышение дозы и применение не по назначению вызывает нарушение сознания, коллапс.

**Моксонидин «Физиотенз», «Цинт»** таблетки по 0.4 и 0.2 №20.Агонист центральных имидазолиновых рецепторов. При приеме внутрь быстро всасывается, Гипотензивный эффект наблюдается через 1 час после приема и длится 24 часа, хотя Т0.5 2-3 часа, поэтому назначают 1 раз в сутки, при гипертензии умеренного и мягкого типа. При необходимости сочетают с диуретиками. Обычно хорошо переносится, но возможны **побочные явления:г**оловная боль, головокружение, сухость во рту, отеки нижних конечностей, умеренная сонливость. Не вызывает выраженного седативного эффектаи синдрома отдачи. При почечной недостаточности выведение замедляется. **Рилменадин «Альбарел», «Тенаксум»,** более новый агонист имидазолиновых рецепторов.

**Альфа-адреноблокаторы. Блокируют** альфа-адренорецепторы гладкой мускулатуры сосудов, сосуды расширяются, повышается ОПС. Наиболее эффективны селективные альфа1-адреноблокаторы, которые избирательно блокируют альфа- адренорецепторы сосудов на капиллярном уровне. Это ведёт к понижению давления. Снижается нагрузка на левый желудочек т.к. уменьшается венозный возврат крови, не вызывает тахикардию и не проникает через ГЭБ, не оказывает центрального действия, уменьшает уровень холестерина.Показаны больным гипертензией и при сердечной недостаточности т.к. снижают пред– и постнагрузку на миокард. Вызывают «эффект первой дозы» – резкое понижение давления, головокружение, слабость, ортостатический коллапс через 60 мин. после приёма, поэтому назначают перед сном, в минимальных дозах в начале лечения. **Побочные эффекты:** головная боль, сухость во рту, заложенность носа, понос, депрессия, сонливость, кожная сыпь.

**Бета-адреноблокаторы.** Являютсяосновными средствами лечения гипертензии, ИБС, аритмии. Блокируют бета-адренорецепторы сердца, сосудов, бронхов, матки и др. органов. Блокада бета1-адренорецепторов сердца и обусловливает гипотензивное действие, которое проявляется снижением ЧСС, силы сердечных сокращений, МОК, в результате чего снижается потребность миокарда в кислороде. При блокаде альфа1- адренорецепторов снижается проводимость импульсов в миокарде т. н. реактивность рецепторов при стрессовых ситуациях, физических нагрузках. Что защищает сердце от этих воздействий. При гипертензии оказывается весьма полезным торможение секреции ренина в почках, и как следствие снижение продукции Ангиотензина II, снижение продукции альдостерона надпочечниками и снижение ОЦК. Анаприлин и метопролол липофильны и способны проникать в ЦНС, оказывают психоседативный эффект и тормозят сосудодвигательный и кардиальный центры. **Побочные эффекты:** при резкой отмене препаратов развивается гипертонический криз, может быть приступ стенокардии, нарушение периферического кровообращения, похолодания конечностей неселективные бета-блокаторы (анаприлин, пиндолол, надолол) вызывают бронхоспазм.

**Альфа,бета-адреноблокаторы.** Препараты этой группы оказывают гипотензивное действие, влияя на все параметры гемодинамики, определяющие уровень артериального давления:понижают МОК**,** ОПС**,** ОЦК. **Г**асят проявления тахикардии, снижают секрецию ренина в почках.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Какой, антигипертензивный препарат, в первые 2-5 минут после приема повышает давление? Объяснить почему?

2.Почему после отмены препарата «Адельфан эзидрекс», гипотензивное действие сохраняется в течении нескольких дней?

3.Почему бета-адреноблокаторы «защищают» сердце от стрессовых ситуаций?

4.Какие, антигипертензивные препараты, не подлежат реализации через аптечную сеть и почему?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Классификация. Антигипертензивные средства. Адреномиметики и адренолитики».