

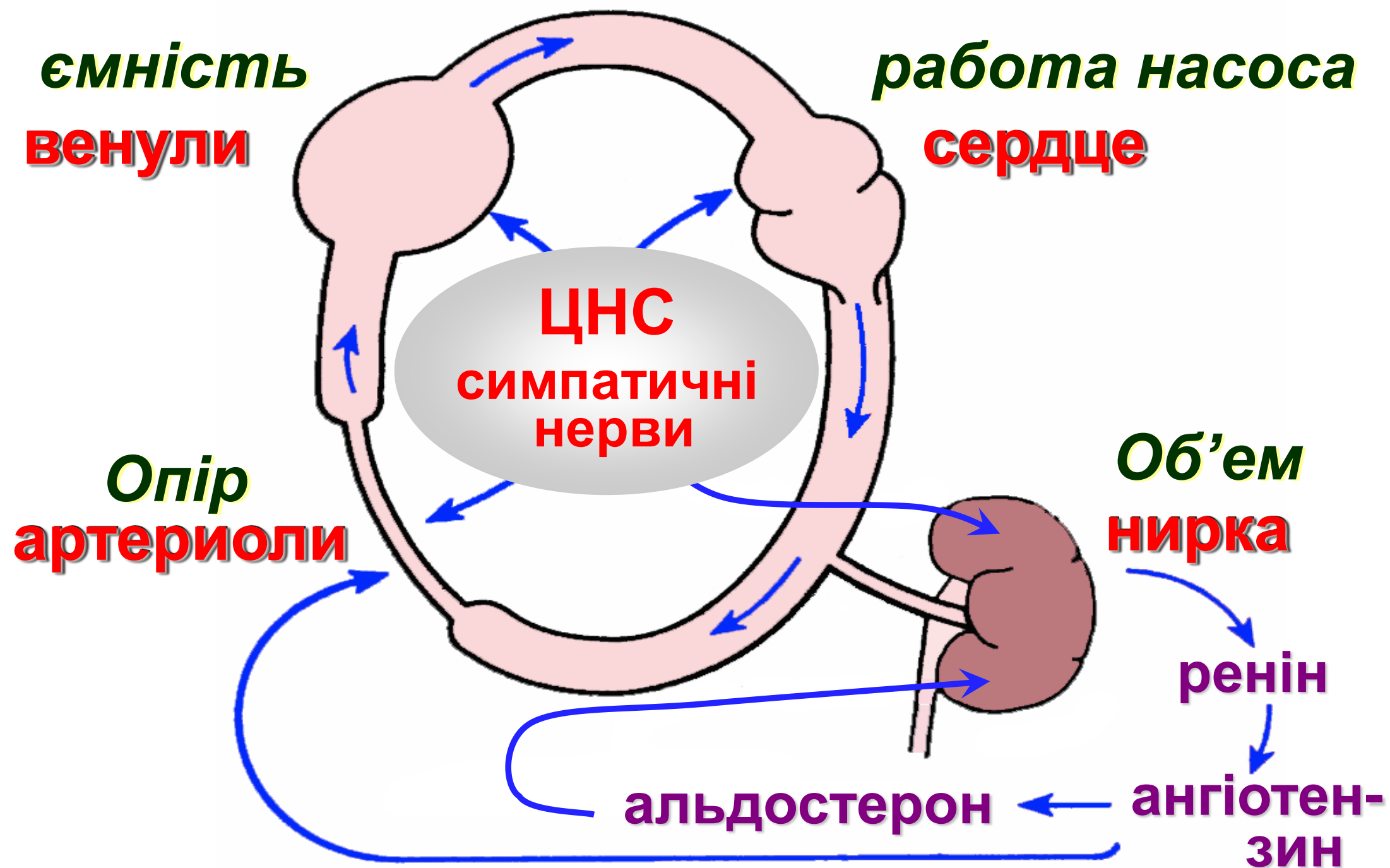
ОДЕСКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ та ФАРМАКОГНОЗІЇ

**Діуретичні засоби. Комплексна
терапії ХСН. Антигіпертензивні
та гіпертензивні лікарські засоби.
Сучасні принципи лікування
гіпертонічної хвороби.**

КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

стадії	АКД мм рт. ст.	
	САД	ДАД
N	101-139	61-89
погранична АГ	140-159	90-94
I стадія – легка <i>(функціональна, транзиторна)</i>	160-179	95-109
	немає ознак ураження органів-мішеней	
II стадія – середня <i>(початкових органічних уражень, лабільна)</i>	180-199	110-119
	гіпертрофія лівого шлуночка, звуження артерій сітківки тощо.	
III стадія – важка <i>(органічних уражень, стабільна)</i>	> 220	> 120
	порушення мозкового, коронарного, ниркового кровообігу	

РЕГУЛЯЦІЯ КРОВ'ЯНОГО ТИСКУ



ГІПОТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

на синаптичну передачу:



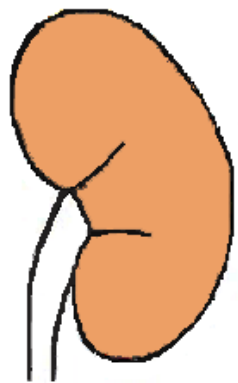
нейротропні:
транквілізатори,
нейролептики,
психоседативні

центральні α_2 -адреноміметики
(клонідін, метілдопа)

селект.агоністі імідазолінових
рецепторів (моксонідін)

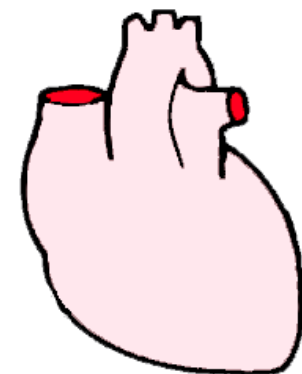
α - та β -адреноблокатори
симпатолітики

серотоніноблокатори
гангліоблокатори



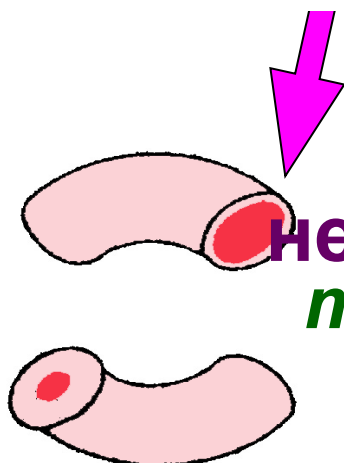
на водно-
сольовий
обмін:

діуретики,
інгібітори
АПФ,
антагоністі
ангіотензин. II
рецепторів



миотропні
(вазодилататори):

неселективні (папаверин, но-шпа
та ін.), селективні (блокатори
 Ca^{2+} -каналів, активатори K^+ -
каналів та ін.)



ВИМОГИ ДО ГІПОТЕНЗИВНОГО ЗАСОБУ

- ⇒ викликати стабільне зниження АКД, бути ефективним при прийомі всередину
- ⇒ діяти тривалий час (24 г), зберігаючи циркадний ритм АКД з нормалізацією ранкового рівня
- ⇒ сприяти зменшенню органних уражень (гіпертрофії лівого шлуночку)
- ⇒ не викликати ортостатичну гіпотензію
- ⇒ не мати кардіо-, нейродепресивними властивостями і розвитком толерантності до препаратів
- ⇒ не затримувати в організмі натрій
- ⇒ не провокувати підйом АКД після відміни («рикошетна» гіпертензія)
- ⇒ покращувати якість життя хворого, запобігаючи розвитку ускладнень та летальності

ЦЕНТРАЛЬНІ α -АДРЕНОМІМЕТИКИ

клонидін (клофелін, гемітон),
метилдопа, гуанфацин

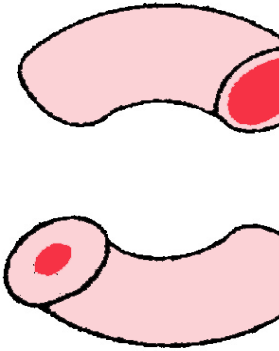
- ↓ артерій та ↓ периферичного супротиву (> в вертикальному положенні)
- ↓ ЧСС та хвилинний об'єм крові (> в горизонтальному положенні)
- запобігає гіпертрофію лівого шлуночка і серцеву недостатність
- ↓ судин нирок, головного мозку, серця
- ↓ секреції реніну і активності РАС
- седативний, ноотропний, знеболюючий, гіпотермічний ефект

небажані ефекти:

- ➡ сонливість, блювота, запори, сухість у роті, початковий ↑ АД (в/в), брадикардія, аритмії, ін.
- ➡ синдром «віддачі», толерантність до терапії, погіршення перебігу АГ і якості життя

МІОТРОПНІ (ВАЗОДИЛАТАТОРИ)

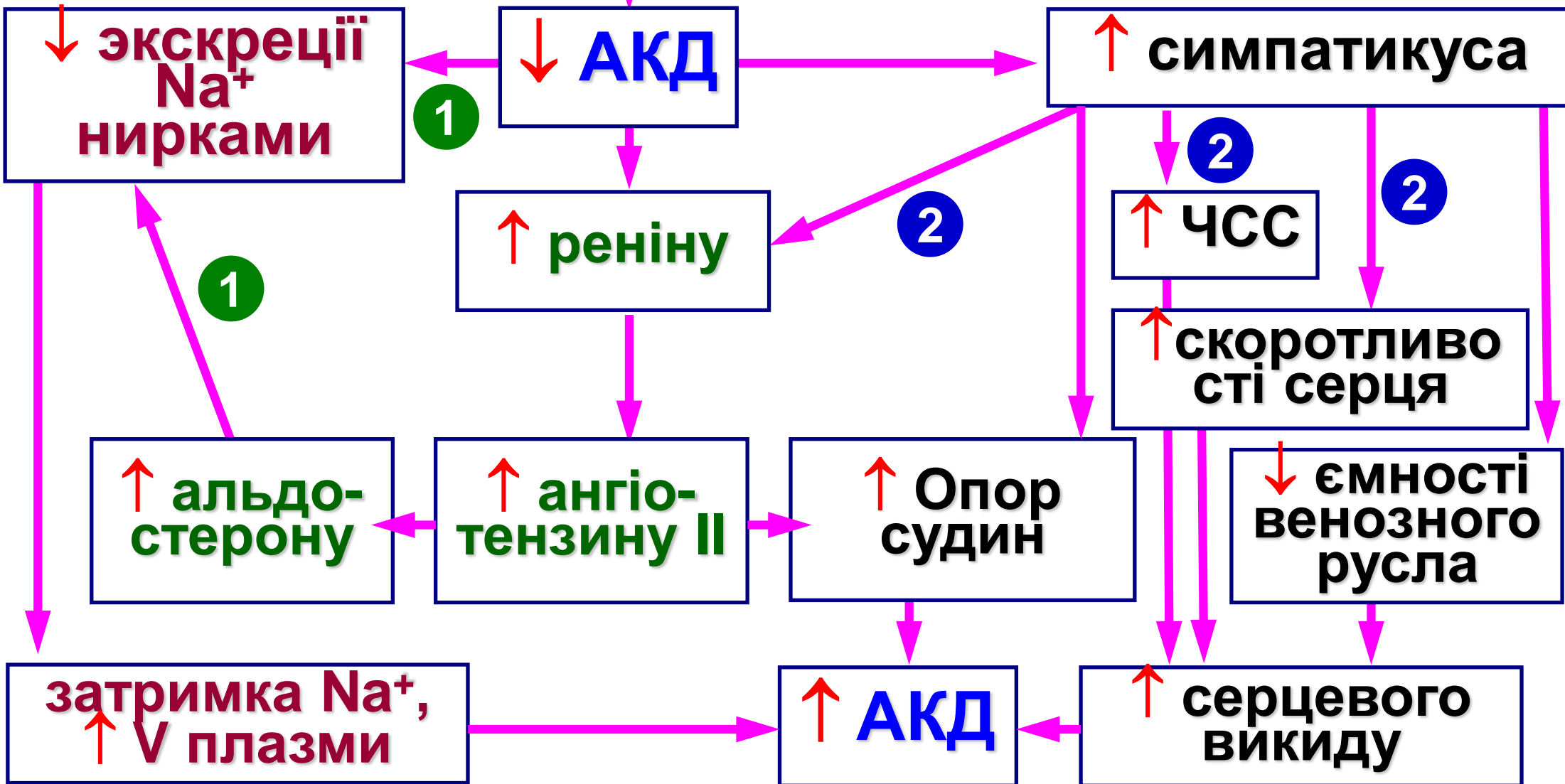
- **артеріальні:** апресин (гідралазин), активатори калієвих каналів, вазотропні блокатори кальцієвих каналів та ін.
- **артеріальні та венозні:** папаверин, дротаверин (но-шпа), α -адреноблокатори, гангліоблокатори, нітрати (нітропруссид натрію) та ін.



Більшість міотропних - це засоби купування гіпертонічного кризу і допоміжної терапії в комплексному лікуванні АГ!

ВАЗОДИЛАТАТОРИ

↓ системного судинного опору



① – діуретики

② – β-адреноблокатори

МІОТРОПНІ (ВАЗОДИЛАТАТОРИ)

■ **неселективні** (див. міотропні):

☀ **інгібітори фосфодіестерази:**

- *похідні ізохіноліну* – папаверин, но-шпа (дротаверин)

- **+ антагоністи аденозинових рецепторів:**
похідні ксантину – теофілін, амінофілін (еуфілін)

- ☀ **змішаного механізму дії** – апресин (гідралазин), дібазол, кислота нікотинова та її похідні та ін.

■ **селективні:**

- ☀ **блокатори кальцієвих каналів** – ніфедипін, ділтіазем

- ☀ **активатори калієвих каналів** – міноксиділ, діазоксид

- ☀ **донатори оксиду азоту** – нітропрусид натрію

МІОТРОПНІ ЗМІШАННОЇ ДІЇ

апрессин (гідралазін)

фармакодинаміка:

- розширює артеріоли за рахунок вивільнення окису азоту (не викликаючи ортостатичних явищ)
- розширює артерії серця, мозку, нирок

фармакокінетика: добре всмоктується (90%), але «поріг першого проходження», особливо у швидких ацетиляторів (15%); в крові зв'язується з кетокислот, утворюючи гідразони

показання: всередину для лікування м'якої та помірної АГ (ефект через 45 хв), серцевої недостатності (↓ постнагрузки) в комплексі з резерпіном (адельфан) + гідрохлортиазидом (адельфан-езідрекс), + в/м (ч/з 20-30 хв), в/в

небажані ефекти:

- гемодинамічні: гіпотензія, нудота, набряки, тахікардія рефлексорна, почервоніння обличчя, сінжром «коронарного обкрадання»
- імунологічні реакції на кшталт системного червоного вовчака
- гіповітаміноз В6 (гідразон): поліневрит, парестезії, тромбоцитопенія,
- звикання, при скасуванні - вихідне високий артеріальний тиск

ДОНАТОРИ ОКСИДУ АЗОТУ

**нітропруссид
натрію**

**ендотеліальні
клітини**



↑ гуанілатциклази

A purple arrow points from 'NO' down to '↑ гуанілатциклази'. A red arrow points up to the text.

ГТФ → ↑ цГМФ

A purple arrow points from 'ГТФ' to '↑ цГМФ'. A red arrow points up to the text.

**↓ змісту цитозольних
вільних іонів Ca²⁺**

A purple arrow points from '↑ цГМФ' down to '↓ змісту цитозольних вільних іонів Ca²⁺'.

**розслаблення
гладких м'язів**

A purple arrow points from '↓ змісту цитозольних вільних іонів Ca²⁺' down to 'розслаблення гладких м'язів'.

**Небажані
ефекти:**

- ✓ ортостатична гіпотензія
- ✓ рефлексорна тахікардія
- ✓ синдром «віддачі»
- ✓ інтоксикація метаболітами (ціаніди, тіоціаніти)
- ✓ гіповітаміноз B₁₂ та ін.

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВІ СИСТЕМУ (РАС)

ангіотензиноген

ренін

ангіотензин I

ангіотензин II

AT₁-рецептори

вазоконстрикція

↑ периф. супротив

↑ АКД

секреція альдостерона

затримка Na і H₂O

кинїноген

калликреїн

брадикинін

неактивний брадикинін

↑ синтеза простагландинів

вазодилатація

↓ периф. супротив

↓ АКД

АПФ

інгібітори АПФ

антагоністи AT-рецепторів

ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВІ СИСТЕМУ (РАС)

- **інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ):**
 - **коротка дія (6-12 г), що містять сульфгідрильну групу – каптопріл (капотен)**
 - **тривала дія (24 г), що містять карбоксильну групу – лізиноприл, еналаприл, периндоприл, раміприл та ін.**
 - **сверхтривала дія (36 г), що містять фосфорильну групу – фозиноприл**
- **антагоністи ангіотензинових II рецепторів: лозартан, вальсартан та ін.**

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИН-ПРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (АПФ)

ангіотензиноген

ренін



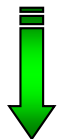
ангіотензин I



ангіотензин II



вазоконстрикція



↑ периф. супротив

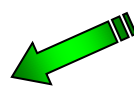


АКД

секреція альдостерону



затримка Na і H₂O



кініноген

калликреїн



брадикінін

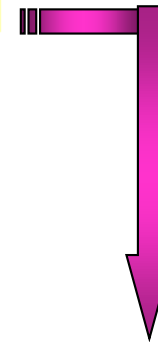
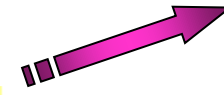


неактивний брадикінін

інгібітори АПФ

- ↓ ангіотензин II, адреналіна, АДГ, альдостерону
- ↑ брадикініну ⇒ ↑ простагландину E₂, простацикліну та NO

↑ синтеза простагландинів



вазодилатація



↓ периф. супротив



↓ АКД

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИН-ПРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (АПФ)

в результаті ↓ активності плазмової РАС:

- ↓ артерії і вен (↓ *пред- та пост навантаження*)
- ↑ ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації, ↓ гіпокаліємії (*сечогінний, нефропротекторное*)
- нормалізація ЧСС при тахікардії, протиаритмічна дія
- ↓ коронарних судин, ↑ кровопостачання міокарда
- ↓ судин головного мозку

в результаті ↓ активності тканин РАС:

- ↓ дилатації та гіпертрофії серця
- ↑ синтезу АТФ, креатинфосфату, глікогену
- ангіопротективна дія
- ↑ сприйняття, пізнавальної діяльності

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИН-ПРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (АПФ)

в результаті метаболічних ефектів:

- антиагрегатна дія
- протиатеросклеротичний
- ↓ ПОЛ (каптоприл)
- ↑ толерантності до глюкози (раміприл)

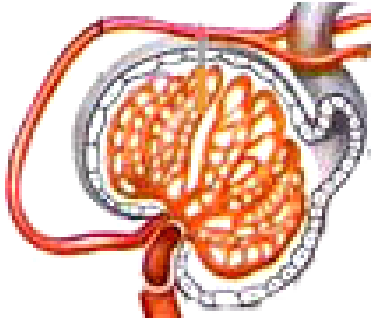
набажані ефекти

- гіпотензія (початкові дози)
- порушення функції нирок (протеїнурія), посилення дії НПЗЗ
- гіперкаліємія
- судинні побряки
- сухий кашель (сухі хрипи)
- зміна смаку, шкірні алергічні реакції (у 10 % хворих)
- ембриотоксичність



АНТАГОНІСТИ АТ₁-РЕЦЕПТОРІВ

нирки



ренін

ангіотензиноген

ангіотензин I

АПФ

ангіотензин II

корковий шар наднирників

АТ₁



АТ₁

артеріоли

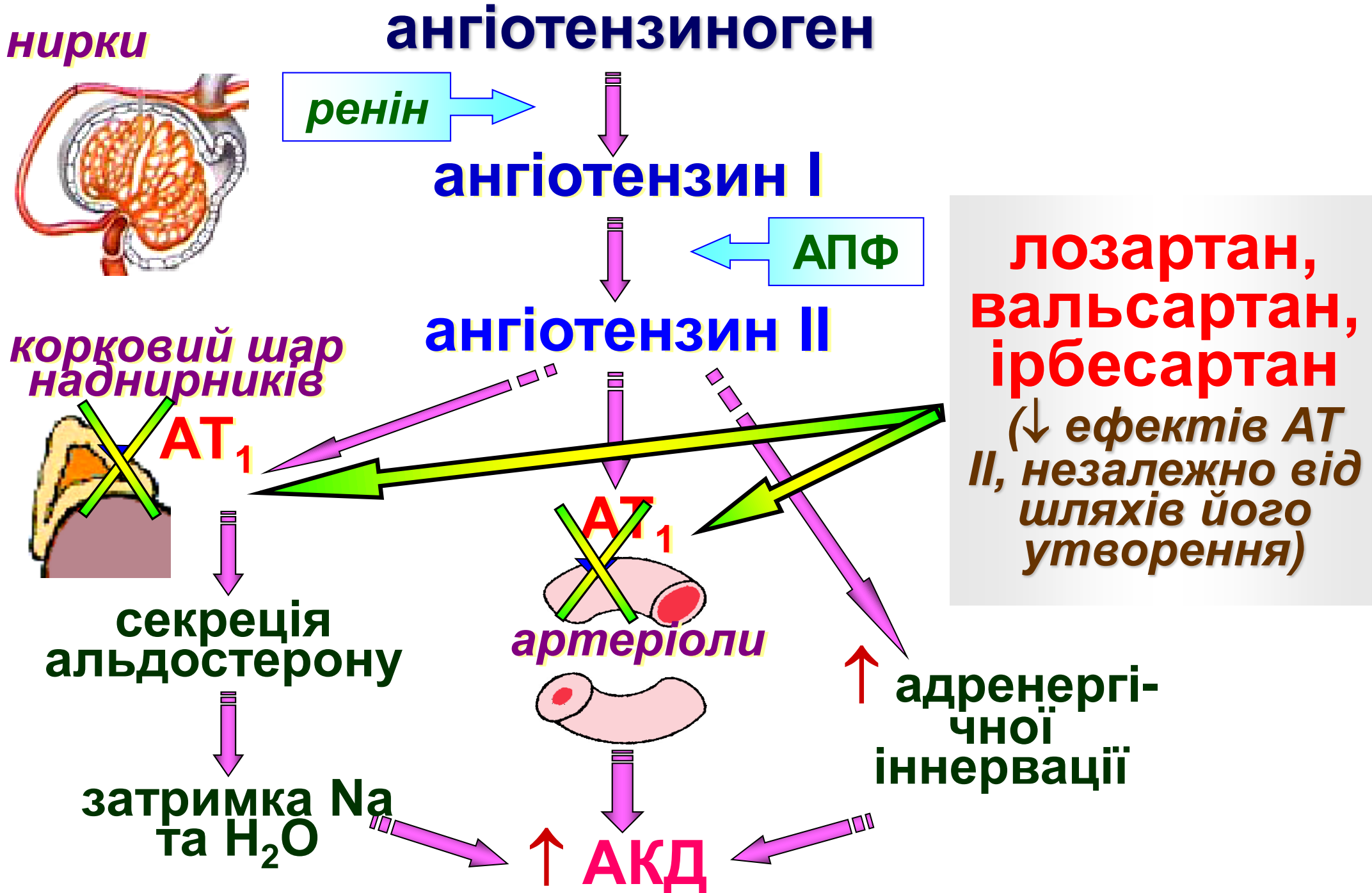
секреція альдостерону

↑ адренергічної іннервації

затримка Na та H₂O

↑ АКД

лозартан, вальсартан, ірбесартан
(↓ ефектів АТ II, незалежно від шляхів його утворення)



ФАРМАКОДИНАМІКА АНТАГОНІСТІВ АТ₁-РЕЦЕПТОРІВ

- ↓ загальний периферичний опір судин і АКД
(↓ постнавантаження)
- ↓ САД и ДАД (на 6-20 % через 5-6 г на протязі 24 г)
- ↓ ЧСС, гіпертрофію лівого шлуночку
- нефро- та ангіопротекторна дія
- натрійуретична та урикозурична дія
- ↓ альдостерону, норадреналіну, адреналіну
- ↑ реніну, ангіотензину I та II (по принципу зворотного зв'язку)
- *на відміну від інгібіторів АПФ:*
 - не змінює в крові рівень брадикініну, простагландину, простацикліну, змісту K⁺
 - менш виражені небажані ефекти

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ АГ

- ↓ АКД не нижче робочих значень
- вибор препарату в залежності від:
 - індивідуальних особливостей
 - тяжкості захворювання
 - степені гемодинамічних порушень та ін.
- починати з монотерапії («просте» лікування, по можливості 1 таблетка в день)
- в разі неефективності перехід на комбінацію препаратів з різним механізмом дії (в низьких дозах)
- поступове скасування терапії (синдром «віддачі»)
- новітній препарат необов'язково найкращий!
- гіпонатрієва дієта (3-5 г), ↓ надмірної ваги
- мати терпіння і привчати до терпіння хворого

ФАРМАКОТЕРАПІЯ АГ

I стадія (монотерапія):

- β -адреноблокатори, **чи**
- діуретики, **чи**
- блокатори кальцієвих каналів, **чи**
- інгібітори АПФ, **чи**

II стадія (комбінація 2 препаратів):

- β -адреноблокатори + діуретик
- β -адреноблокатори + антагоністи кальцію
- діуретик + інгібітори АПФ
- діуретик + антагоністи кальцію

III стадія (комбінація 3 препаратів):

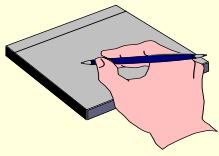
- β -адреноблокатори + діуретик + інгібітори АПФ
- β -адреноблокатори + антагоністи кальцію + діуретик
- діуретик + інгібітори АПФ + антагоністи кальцію (чи празозін)
- при резистентності додатково – метілдопа, міноксиділ, клонидин

ГІПЕРТОНІЧЕСКИЙ КРИЗ

Препарат	спосіб застосування	наступ ефекту (хв)	тривалість (г)
натрію нітропруссид	в/в	початок вливання	кінець вливання
діазоксид	в/в	1-5	1-12
апрессин	в/в	5-10	4-6
ніфедипін	орально	15-30	3-6
	в/в	1-5	3-6
лабеталол	в/в	1-5	6-24

при необхідності також:

- ✓ **фуросемід (лазикс) в/в**
- ✓ **нейротропні – діазепам (в/в), аміназин (в/в, в/м), магнію сульфат (в/в) та ін.**



КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ

- ⇒ **адреноміметики** – адреналін, ефедрин, норадреналін, мезатон, добутамін
- ⇒ **дофаміноміметики** – дофамін
- ⇒ **глюкокортикостероїди** – гідрокортизон, преднизолон
- ⇒ **мінералокортикостероїди** – ДОКСА
- ⇒ **аналептики** – кофеїн, кордіамін, сульфокамфокаїн
- ⇒ **засоби, що впливають на ангіотензинову систему** – ангіотензинамід
- ⇒ **адаптогени** – препарати елеутерококу, женьшеню, левзеї та ін.