

## ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА (АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА)

Лектор: Доц. Гасанова Долорес Ахадовна.

Основным показателем артериальной гипертензии является величина артериального давления 140/90мм.рт.ст. и выше.(по рекомендации ВОЗ).

Повышение АД может быть первичным без каких либо нарушений функции внутренних органов. Это гипертоническая болезнь. Артериальная гипертензия может возникать вторично в результате патологических процессов как симптом других заболеваний.

*Этиологическими факторами(причинами) ГБ* являются: нервно психическое напряжение вследствие эмоциональных нагрузок, что приводит к избыточной выработке адреналина; повышение тонуса сосудистой стенки; задержка натрия и воды в сосудистом русле; повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы.

Гипотензивные средства *снижают системное артериальное давление*. Применяют их главным образом при артериальной гипертензии.

Уровень артериального давления зависит от многих факторов: *работы сердца, тонуса периферических сосудов и их эластичности, объема, электролитного состава и вязкости циркулирующей крови*. Все это находится под нейрогуморальным контролем.

Действие гипотензивных средств может быть направлено на разные звенья физиологической системы регуляции артериального давления. Так, важную роль играют *нейротропные вещества*, которые уменьшают вазоконстрикторные и кардиостимулирующие адренергические влияния. Они могут действовать как на вазомоторные центры, так и на периферические отделы адренергической (симпатической) иннервации — ганглии, окончания постганглионарных волокон и адренорецепторы, что приводит к расширению кровеносных сосудов и уменьшению работы сердца.

Представляет интерес возможность устранения прессорного действия эндогенных веществ (катехоламинов, ангиотензина II) и/или усиления эффекта вазодилататоров (брадикинина и т.п.). Кроме того, сопротивление периферических сосудов удается понизить путем воздействия на их гладкие мышцы (например, с помощью средств, влияющих на ионные каналы, веществ, высвобождающих NO, и других спазмолитиков миотропного действия).

Одним из возможных путей снижения артериального давления являются также уменьшение объема циркулирующей крови и изменение ее электролитного состава.

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

Средства, понижающие тонус вазомоторных центров:

► *Клофелин Гуанфацин Метилдофа Моксонидин*

Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы):

▶ *Пентамин Гигроний*

Средства, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики):

▶ *Резерпин*

Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)

▶  $\alpha$ -Адреноблокаторы

а) Блокирующие пост- и пресинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы

▶ *Фентоламин Тропафен*

б) Блокирующие постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы

▶ *Празозин*

▶  $\beta$ -Адреноблокаторы

а) Блокирующие  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы

▶ *Анаприлин*

б) Блокирующие преимущественно  $\beta_1$ -адренорецепторы

▶ *Атенолол Талинолол Метопролол*

▶  $\beta_1, \beta_2, \alpha_1$ -Адреноблокаторы

▶ *Лабеталол*

II. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему

1. Ингибиторы ренина

▶ *Алискирен*

2. Ингибиторы синтеза ангиотензина II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента)

▶ *Каптоприл Эналаприл*

3. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (AT1)

▶ *Лозартан*

### III. Препараты миотропного действия (миотропные средства)

#### 1. Средства, влияющие на ионные каналы

##### а) Блокаторы кальциевых каналов

▶ *Фенигидин Дилтиазем*

##### б) Активаторы калиевых каналов

▶ *Миноксидил Диазоксид*

#### 2. Донаторы окиси азота (NO)

▶ *Натрия нитропруссид*

#### 3. Разные препараты

▶ *Апрессин, Дибазол, Магния сульфат*

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

*Дихлотиазид, Фуросемид, Спиринолактон*

### НЕЙРОТРОПНЫЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

При лечении гипертонической болезни, особенно начальных форм, иногда используют вещества с успокаивающим действием. Это могут быть *анксиолитики* или *снотворные наркотического типа в небольших дозах*. Обычно их назначают больным с лабильной психикой. Не исключено, что наряду с седативным действием они могут оказывать и некоторое угнетающее влияние на вазомоторные центры.

К гипотензивным веществам центрального действия относится производное имидазолина клофелин (катапресан, клонидина гидрохлорид, гемитон). Его гипотензивное действие связано со *стимулирующим влиянием на постсинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы и имидазолиновые II-рецепторы* нейронов ядер солитарного тракта в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга.

Это в свою очередь приводит к *угнетению нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и снижению тонуса симпатической иннервации*. В результате происходит подавление спонтанной эфферентной импульсации уже в преганглионарных симпатических волокнах. Одновременно *повышается тонус блуждающих нервов*. Выраженная и стойкая гипотензия связана со *снижением как работы сердца (возникает брадикардия), так и общего периферического сопротивления сосудов*. В связи со снижением тонуса симпатических нервов *понижается высвобождение ренина*.

Стимулируя периферические пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, клофелин уменьшает высвобождение из варикозных утолщений медиатора норадреналина. Однако это лишь некоторое дополнение к основному центральному действию препарата.

Падению артериального давления может предшествовать кратковременная гипертензия (за счет возбуждения препаратом внесинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов сосудов, однако к последним клофелин имеет низкий аффинитет).

Результатом угнетающего влияния клофелина на ЦНС являются также *седативный и снотворный эффекты, понижение температуры тела.*

Клофелин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальный гипотензивный эффект развивается через 2—4 ч. Длительность действия обычно 6—12 ч. Выделяется препарат в основном почками.

Применяют клофелин при *гипертонической болезни и гипертензивных кризах.* Назначают внутрь и парентерально. Клофелин следует с осторожностью применять со снотворными препаратами наркотического типа, психотропными средствами угнетающего действия, этиловым спиртом, так как возможно потенцирование их центральных эффектов. Клофелин *повышает аппетит, снижает секреторную активность слюнных желез (возникает сухость во рту) и желез желудка. Возможен запор.* Клофелин задерживает в организме ионы натрия и воду, поэтому его часто *комбинируют с мочегонными средствами.* При прекращении лечения клофелином дозу необходимо снижать постепенно во избежание *синдрома отмены* (гипертензивный криз, бессонница и др.).

Создана трансдермальная форма клофелина, действующая при однократном применении в течение 1 нед.

Аналогичный клофелину препарат *гуанфацин (эстулик)* вызывает *более продолжительный эффект.*  $t_{1/2} = 12—24$  ч. Назначают его 1 раз в сутки.

Синтезированы препараты, являющиеся преимущественными агонистами имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов, к которым относится *моксонидин (физиотекс).* Он обладает выраженной гипотензивной активностью. Снижает артериальное давление за счет *уменьшения общего периферического сопротивления, понижения продукции ренина, а также снижения работы сердца.* У моксонидина отсутствует седативное действие, типичное для клофелина и метилдофы. Назначают обычно 1 раз в сутки. Основным побочным эффектом сухость во рту.

К этой же группе относится *рилменидин.*

К веществам, влияющим на *центральные механизмы регуляции артериального давления,* относят и *метилдофу (метилдопа, альдомет, допегит).* Метилдофа превращается в  *$\alpha$ -метилнорадреналин,* который *стимулирует постсинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы в ЦНС, подавляя активность нейронов, регулирующих уровень артериального давления.* Влияние препарата на ЦНС проявляется также *седативным действием и сонливостью.*

Гипотензия при длительном введении метилдофы связана в основном со *снижением общего периферического сопротивления сосудов, хотя при первоначальном введении препарата уменьшается и сердечный выброс.*

При введении внутрь всасывается менее 20% препарата. Эффект наступает через 4—6 ч и продолжается до 1 сут. При необходимости метилдофу вводят внутривенно. Продукты его превращения выводятся почками. Переносится метилдофа обычно хорошо. Однако возможны различные побочные эффекты (*депрессия, паркинсонизм*). *Ортостатический коллапс* наблюдается реже, чем при применении октадина и тем более ганглиоблокаторов. Бывает+, *задержка в организме ионов натрия и воды, иногда импотенция, редко агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.*

Как уже отмечалось, симпатическая иннервация может быть *блокирована и в своей периферической части* — на уровне ганглиев, окончаний постганглионарных волокон и адренорецепторов, т.е. с помощью *ганглиоблокаторов, симпатолитиков и адреноблокаторов.*

*Ганглиоблокирующие средства (пентамин, бензогексоний и др.)* — это эффективные гипотензивные вещества, однако в настоящее время они утратили свою значимость в качестве лекарственных средств, применяемых при лечении гипертонической болезни. Это объясняется тем, что ганглиоблокаторы *не обладают избирательным влиянием только на симпатические ганглии, а блокируют одновременно и парасимпатические ганглии.* Последнее проявляется рядом неблагоприятных побочных эффектов. Так, в результате угнетения парасимпатических ганглиев нередко отмечается снижение тонуса кишечника с развитием запора, а в тяжелых случаях развивается непроходимость кишечника. Могут возникать понижение тонуса мышц мочевого пузыря, нарушение аккомодации, сухость слизистой оболочки полости рта. Кроме того, типичным осложнением при применении ганглиоблокаторов, связанным с угнетением симпатических ганглиев и нарушением компенсаторных реакций, является *ортостатическая гипотензия*. К этим веществам относительно *быстро развивается привыкание.*

Ганглиоблокаторы применяют главным образом для *управляемой гипотензии* при проведении хирургических операций. Для этих целей используют преимущественно препараты короткого действия (гигроний, арфонад). Кроме того, ганглиоблокаторы могут быть использованы *при гипертензивных кризах* (так как они обладают коротким латентным периодом и выраженным гипотензивным эффектом), а также *при отеке легких и отеке мозга.*

Для лечения гипертонической болезни иногда применяют *симпатолитики*, которые *избирательно выключают адренергическую иннервацию. Они блокируют эфферентные импульсы на уровне периферических адренергических окончаний, истощая в них запасы медиатора норадреналина.* Это ведет к снижению и работы сердца, и тонуса периферических сосудов. К наиболее активным симпатолитикам, вызывающим стойкое снижение артериального давления, относятся *октадин и резерпин. У резерпина, являющегося также антипсихотическим средством, имеется и центральный компонент*

*действия (седативное действие). Октадин в ЦНС не проникает. Для обоих симпатолитиков характерен значительный латентный период. После их энтерального введения максимальное снижение артериального давления развивается через 1—3 дня и позже. Если ганглиоблокирующие средства действуют не более нескольких часов, то для симпатолитиков длительность гипотензии измеряется днями. После прекращения приема октадина и резерпина исходный (высокий) уровень артериального давления восстанавливается через 1—3 нед. Из желудочно-кишечного тракта оба препарата всасываются относительно хорошо. Привыкания к ним почти не возникает. Однако оба препарата вызывают много побочных эффектов, которые ограничивают их применение.*

Из веществ, блокирующих адренорецепторы, наибольшее внимание привлекают  $\beta$ -адреноблокаторы. Их гипотензивное действие включает ряд компонентов. Они *понижают сердечный выброс, а при систематическом назначении снижают и общее периферическое сопротивление сосудов.*  $\beta$ -Адреноблокаторы *угнетают пресинаптические  $\beta_2$ -адренорецепторы* (устраняют их стимулирующее влияние на высвобождение норадреналина), а также *уменьшают выделение ренина* (блок  $\beta_1$ -адренорецепторов). Кроме того, их гипотензивное действие связывают с *угнетающим влиянием на ЦНС.*

При длительном применении  $\beta$ -адреноблокаторов наступает отчетливое снижение артериального давления. В связи с этим одним из показаний к их применению является гипертоническая болезнь. Следует иметь в виду наличие препаратов с разным спектром действия: неизбирательного (*анаприлин*; блокирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы) и избирательного (преимущественного) действия (*талинолол, метопролол, атенолол*; блокируют главным образом  $\beta_1$ -адренорецепторы), а также адреноблокаторов, обладающих одновременно  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью (*лабеталол*).

### **Лабеталол (Трандат)**

- ▶ *Неизбирательное  $\beta$ -адреноблокирующее действие сочетается у него с  $\alpha$ -адреноблокирующим* (в соотношении примерно 3:1).
- ▶ При однократном введении лабеталол *уменьшает общее периферическое сопротивление и снижает артериальное давление без существенного влияния на сердечный выброс* (чем отличается от  $\beta$ -адреноблокаторов). При длительном применении препарат *уменьшает также частоту сердечных сокращений, предупреждает повышение сердечного выброса при физической и психоэмоциональной нагрузке. Уменьшает продукцию ренина.* Лабеталол можно применять при разных стадиях гипертонической болезни. Вводят его внутрь и иногда внутривенно (при гипертонических кризах). Из побочных эффектов отмечаются головокружение, ортостатическая гипотензия, возможна импотенция.

К адrenoблокаторам смешанного типа действия относится также *карведилол (дилатренд)*.

$\alpha$ -Адреноблокаторы, *блокирующие одновременно пре( $\alpha_2$ )- и постсинаптические  $\alpha$ -адренорецепторы (фентоламин и др.)*, могут быть рекомендованы при повышении артериального давления, связанном с содержанием в крови высоких концентраций адреналина (*при феохромоцитоме*). Для систематического применения они не используются, так как не обеспечивают стойкой гипотензии (иногда их применяют при гипертензивных кризах).

Вместе с тем созданы  $\alpha$ -адреноблокаторы, которые блокируют преимущественно постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы, практически не влияя на пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы (например, *празозин*). При действии празозина в адренергических синапсах сохраняется механизм обратной отрицательной связи и не происходит избыточного высвобождения норадреналина (выраженная тахикардия не возникает). Гипотензивный эффект празозина связан со *снижением общего периферического сопротивления, обусловленным расширением резистивных сосудов* (он меньше влияет на емкостные сосуды). Секрецию ренина не повышает.

Празозин хорошо всасывается из кишечника. Максимальный эффект развивается через 4—5 ч и сохраняется около 10 ч. Иногда развитие гипотензивного эффекта задерживается. Празозин выделяется в основном кишечником в виде метаболитов.

Применяют этот препарат при гипертонической болезни, сердечной недостаточности, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Возможные побочные эффекты*: головная боль, сердцебиение, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение; может задерживать в тканях воду.

К  $\alpha_1$ -адреноблокаторам относится также *доксазозин (кардура)*, превосходящий празозин по продолжительности гипотензивного эффекта (для празозина  $t_{1/2} \sim 2\text{—}3$  ч, а для доксазозина  $\sim 22$  ч).

### **Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему**

Вещества, угнетающие продукцию ренина, должны быть наиболее эффективны при повышенном его высвобождении. Повышение:

*при снижении давления и уменьшении объема крови в афферентных артериолах почечных клубочков;*

*при снижении содержания NaCl в дистальных канальцах почек (сигнал идет от эпителиальных клеток плотного пятна — macula densa — к юкстагломерулярным клеткам, с которыми они контактируют);*

*при повышении тонуса адренергической иннервации;*

*при повышенной продукции простаглицлина и простаглицдина E2*

Производство ренина можно уменьшить, *понижая тонус адренергической иннервации*. Это можно осуществить как за счет *снижения центрального симпатического тонуса (клофелин, метилдофа)*, так и путем *блокады передачи импульсов на уровне пресинаптических окончаний (октадин, резерпин) и  $\beta$ 1-адренорецепторов (анаприлин и др.)*.

Снижение производства ренина наблюдается также при *угнетении синтеза простагландинов* (простациклина, ПГЕ<sub>2</sub>), которые стимулируют образование и высвобождение ренина. Таким эффектом обладают *нестероидные противовоспалительные средства (индометацин и др.)*, *ингибирующие циклооксигеназу и благодаря этому подавляющие биосинтез простагландинов*. Имеются препараты, которые оказывают *прямое ингибирующее действие на ренин (алискирен)*. Применяют при повышенном уровне ренина (часто с дихлотиазидом).

Большой интерес представляют *препараты, ингибирующие ангиотензинпревращающий фермент*. Последний является пептидилдипептидгидролазой (кининаза II). Образуется в эндотелии сосудов, в легких, почках и других периферических тканях. Этот фермент способствует превращению ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II.

Первым непептидным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента был *каптоприл (капотен)*, применяемый и в настоящее время. Он обладает высоким сродством (аффинитетом) к ангиотензинпревращающему ферменту, намного превышающим таковое для ангиотензина I. На центральную и вегетативную нервную систему каптоприл не влияет.

Основное его действие связано с *уменьшением образования ангиотензина II*. Это проявляется меньшей активацией ангиотензиновых рецепторов сосудов и коры надпочечников, а также уменьшением стимулирующего влияния на симпатическую иннервацию (в ЦНС и на периферии). При этом тонус резистивных сосудов *снижается*. Может наблюдаться и некоторое расширение вен. *Уменьшается высвобождение минералокортикоида альдостерона*, что приводит к меньшей задержке в организме ионов натрия и сокращению объема экстрацеллюлярной жидкости. Все это в целом вызывает *снижение общего периферического сопротивления*. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений существенно не изменяются (сердечный выброс может меняться при длительном применении каптоприла).

Каптоприл *замедляет инактивацию брадикинина*, вызывающего сосудорасширяющий эффект. Как известно, брадикинин способствует высвобождению простациклина, простагландина E<sub>2</sub> и других веществ, оказывающих сосудорасширяющее действие.

Главным является *ингибирование синтеза ангиотензина II*.

Каптоприл в ЦНС он *не проникает*. *Через плаценту не проходит*. Выделяются каптоприл и его метаболиты почками.

Применяют каптоприл при артериальной гипертензии. Он особенно эффективен при повышенном содержании ренина. Комбинируют каптоприл с диуретиками,  $\beta$ -



адреноблокаторами, сосудорасширяющими средствами миотропного действия. Каптоприл используют также при *застойной сердечной недостаточности и при ишемической болезни сердца*.

Препарат переносится обычно хорошо. Из *побочных эффектов* возможны аллергические реакции (кожные высыпания, лихорадка), нарушение вкусового ощущения, ангионевротический отек, тахикардия, сухой кашель, редко лейкопения (описаны единичные случаи агранулоцитоза), протеинурия.

Синтезирован и ряд других эффективных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: *эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, трандолаприл* и др.

*Эналаприла малеат (берлиприл, ренитек, эднит)* является пролекарством. В печени из него образуется метаболит эналаприлат. Он активнее каптоприла и действует продолжительнее — более 24 ч. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Препарат и метаболит выделяются почками. Побочные эффекты аналогичны таковым для каптоприла, но отмечаются реже. Последнее объясняется тем, что эналаприл и другие приведенные препараты отличаются от каптоприла отсутствием в структуре тиоловых (SH) групп, с которыми связывают многие побочные эффекты каптоприла.

*Лизиноприл (диротон)* по активности незначительно превосходит эналаприлат. Всасывается из кишечника медленнее, чем эналаприл, и неполно. С белками практически не связывается; не метаболизируется. Выделяется почками. Из *побочных эффектов* наиболее часто отмечаются головная боль, головокружение, кашель, диарея, ангионевротический отек (лица, губ, век).

*Фозиноприл (моноприл)* аналогично эналаприлу является пролекарством. Содержит в структуре атом фосфора. В печени из него образуется фозиноприлат. Всасывается из пищеварительного тракта медленно и не полностью. Выделяются фозиноприл и его метаболиты не только почками, *но и желчью*, что представляет интерес в случае использования препарата у пациентов с нарушенной функцией почек. Побочные эффекты выражены мало (головноекружение, головная боль).

К эффективным ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента относится и *беназеприл (лотензин)*, являющийся пролекарством. В организме под влиянием печеночных эстераз превращается в активное соединение — беназеприлат. Быстро всасывается из кишечника. Сохраняется гипотензия при однократном введении препарата до 24 ч. Переносится беназеприл хорошо. Побочные эффекты выражены в небольшой степени и имеют преходящий характер.

*Трандолаприл (гоптен)* также является пролекарством. В печени он быстро превращается в трандолаприлат, который и обеспечивает *ингибирование биосинтеза ангиотензина II*. Трандолаприл — один из наиболее эффективных и длительно действующих препаратов этой группы. Благодаря *высокой липофильности* трандолаприлат легко проникает через тканевые барьеры. В связи с этим он активно ингибирует ангиотензинпревращающий фермент не только в эндотелии сосудов, но и в различных тканях (сердце, мозге, почках и

др.). По ингибирующему влиянию на ангиотензинпревращающий фермент в тканях он превосходит эналаприл в 6—10 раз и более. Гипотензивное действие препарата сохраняется до 48 ч. Для поддержания стабильного эффекта трандолаприл принимают 1 раз в сутки.

### **Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АТ1)**

Первым препаратом этого типа действия был *саралазин*. Показано, что саралазин *конкурирует с ангиотензином II за ангиотензиновые рецепторы в сосудах и коре надпочечника*. Он является *частичным агонистом ангиотензиновых рецепторов*. При повышенном уровне ангиотензина II препарат снижает тонус резистивных сосудов. Действует саралазин *кратковременно (6—8 мин), так как разрушается пептидазами*. Вводят его внутривенно путем инфузии. Особенно эффективен саралазин при повышенном содержании ренина. В принципе его можно применять при гипертензивных кризах. Однако с практической точки зрения для лечения артериальной гипертензии это весьма несовершенный препарат, так как он неэффективен при энтеральном введении, быстро разрушается в крови и обладает свойствами агониста. Последнее может быть причиной развития гипертензивного криза (особенно при гипоренинемии). При феохромоцитоме саралазин способен вызывать высвобождение значительных количеств адреналина

Конкурентным антагонистом ангиотензиновых рецепторов типа АТ1 является производное имидазола *лозартан (козаар)*. Он *устраняет все эффекты ангиотензина II (вазопрессорное действие, повышение продукции альдостерона, стимуляцию адренергической иннервации и др.)*. *Понижает артериальное давление* благодаря уменьшению общего периферического сопротивления. Соответственно *снижается постнагрузка на сердце*. Препарат *уменьшает содержание альдостерона в крови*. Обладает *диуретическим (натрийуретическим) эффектом*. *Увеличивает выведение из организма мочевой кислоты (урикозурическое действие)*.

При приеме внутрь быстро всасывается. В организме из него образуется активный длительно действующий метаболит, являющийся *неконкурентным антагонистом АТ1-рецепторов*. Метаболит в 10—40 раз активнее лозартана. Максимальная концентрация метаболита в крови создается примерно через 3 ч. Через гематоэнцефалический барьер лозартан и его метаболит практически не проникают.

Назначают препарат *при артериальной гипертензии* внутрь 1 раз в сутки.

Из *побочных эффектов* отмечают головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Лозартан противопоказан при беременности, лактации, повышенной чувствительности к нему.

К антагонистам ангиотензина II относится также *валсартан (диован)*, блокирующий АТ1-рецепторы.

Препарат вводится внутрь. Применяется *при артериальных гипертензиях и хронической сердечной недостаточности*. Переносится хорошо. Из побочных эффектов возможны головокружение, головная боль, диспепсические явления.

Блокатором ангиотензиновых рецепторов (АТ1) является и *ирбесартан*. Он хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Гипотензивный эффект после однократного введения сохраняется до 24 ч. Побочные эффекты возникают редко.

Одним из представителей длительно действующих блокаторов ангиотензиновых АТ1-рецепторов является *телмисартан (микардис)*. Вводится внутрь один раз в сутки. Побочные эффекты наблюдаются редко (диспепсические нарушения, фарингит, бронхит, кашель, сыпь и др.).

### **Препараты миотропного действия (миотропные средства)**

Блокатором кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина является также *лацидипин (мотенс)*. Основное действие его направлено на *кальциевые каналы гладких мышц сосудов*. Препарат *снижает общее периферическое сопротивление сосудов, вызывая гипотензию*.

Применяется при артериальной гипертензии. Вводят внутрь 1 раз в сутки. Активаторы калиевых каналов

Ряд гипотензивных средств снижает тонус сосудов благодаря *открыванию калиевых каналов*. Последнее вызывает *гиперполяризацию мембраны гладкомышечных клеток, что снижает поступление внутрь клеток ионов кальция необходимых для поддержания сосудистого тонуса*. Всё это приводит к снижению тонуса гладких мышц сосудов и к гипотензивному эффекту.

Наиболее активным препаратом этой группы для энтерального применения является *миноксидил*. Он *расширяет артериолы, уменьшает общее периферическое сопротивление* и благодаря этому снижает артериальное давление. Хорошо всасывается из пищеварительного тракта. Гипотензивный эффект сохраняется до 24 ч. Основная его часть метаболизируется и выделяется почками.

Из побочных эффектов следует отметить гирсутизм лица. Увеличение высвобождения ренина может приводить к задержке в организме ионов натрия и воды и к развитию отеков.

Активаторы калиевых каналов

*Диазоксид (эудемин)* также относят к активаторам калиевых каналов. Он влияет преимущественно на резистивные 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, он *угнетает также работу сердца*.

Длительность гипотензивного эффекта достигает 12—18 ч. Диазоксид вводят обычно внутривенно (быстро, так как около 90% его связывается с белками плазмы). Препарат применяется для *купирования гипертензивных кризов*.

К неблагоприятным эффектам диазоксида, препятствующим его систематическому применению, относятся задержка в организме ионов натрия и воды, гипергликемия и повышение содержания в крови мочевой кислоты.

#### Донаторы окиси азота

Представителем этой группы является *натрия нитропруссид*, который относится к *миотропным гипотензивным средствам, влияющим и на резистивные* (артериолы, мелкие артерии), *и на емкостные* (венулы, мелкие вены) *сосуды*. Благодаря такой направленности действия препарат *не приводит к увеличению сердечного выброса, так как венозный возврат к сердцу снижается*. Однако рефлексорно частота сердечных сокращений повышается. По механизму действия натрия нитропруссид аналогичен нитроглицерину.

Высвобождающаяся из препарата *окись азота стимулирует цитозольную гуанилатциклазу, повышает содержание цГМФ, уменьшает концентрацию свободных ионов кальция*; благодаря этому снижается тонус гладких мышц сосудов.

При одномоментной внутривенной инъекции натрия нитропруссид действует 1—2 мин. Поэтому вводят его путем внутривенной капельной инфузии при гипертензивных кризах, при сердечной недостаточности, для управляемой гипотензии. При его применении возможны тахикардия, головная боль, диспепсические расстройства, мышечные фасцикуляции и др.

#### Разные миотропные препараты

К разным спазмолитикам миотропного действия, применяемым при гипертонической болезни, могут быть отнесены *апрессин, дибазол и магния сульфат*.

*Апрессин (гидралазин)* относится к средствам, расширяющим преимущественно резистивные сосуды (артериолы и мелкие артерии). Он вызывает расширение прекапиллярных резистивных сосудов и таким путем *уменьшает общее периферическое сопротивление и снижает артериальное давление*. На посткапиллярные емкостные сосуды влияет мало. В связи со снижением артериального давления рефлексорно возникают учащение ритма и повышение сердечного выброса.

Препарат хорошо всасывается из кишечника. Максимальный эффект при энтеральном введении развивается примерно через 1 ч. Около 80—90% апрессина связывается с белками плазмы. Метаболизируется он у разных людей с неодинаковой скоростью, так как активность фермента, участвующего в его превращениях (N-ацетилтрансфераза кишечника и печени), обусловлена генетически и может различаться довольно существенно.

Это следует учитывать при применении апрессина . Обычно длительность гипотензивного действия составляет 6—8 ч.

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

При повышении артериального давления и особенно при гипертензивных кризах иногда используют *магния сульфат* (вводят внутримышечно или внутривенно). Возникающая гипотензия в основном связана с *прямым миотропным действием*. Кроме того, он угнетает передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, *уменьшая высвобождение из преганглионарных волокон ацетилхолина*. Препарат оказывает тормозящее действие и на вазомоторные центры (главным образом в больших дозах).

Угнетение ионами магния в ЦНС проявляется также успокаивающим, противосудорожным, а в больших дозах наркотическим эффектом. Широта наркотического действия мала, и при передозировке быстро наступает депрессия центра дыхания.

При введении магния сульфата в больших дозах угнетается нервно-мышечная передача (снижается количество ацетилхолина, выделяющегося из окончаний двигательных волокон).

Парентерально магния сульфат применяют также *при сердечных аритмиях и при эклампсии*. Антагонистами ионов магния являются ионы кальция (кальция хлорид).