УДК 61.611/612.615.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88

В. А. ЦЫРЛИН

Фармакология антигипертензивных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: tsyrlinva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.04.20; принята к печати 29.04.20

Резюме

Приведены современные представления об организации сердечно-сосудистой системы человека. Показаны механизмы, определяющие уровень системного артериального давления, и описаны факторы, регулирующие минутный объем кровообращения и периферическое сопротивление кровотоку. Обозначены механизмы, формирующие нейрогенный и базальный сосудистый тонус, указана роль гуморальных и эндотелиальных механизмов в регуляции просвета артериальных сосудов. С учетом современных знаний о функционировании системы кровообращения приведено описание основных лекарственных соединений, использующихся в клинической практике для снижения повышенного артериального давления. Указаны фармакологические препараты, снижающие нейрогенный сосудистый тонус, и соединения, угнетающие базальный тонус сосудов. Приведены данные о механизме действия лекарственных соединений, их фармакодинамике и основных принципах комбинированного использования для рациональной терапии гипертензивных состояний. Лекция может представлять интерес для физиологов, фармакологов, кардиологов, терапевтов, студентов медицинских вузов и клинических ординаторов.

Ключевые слова: *артериальное давление, сосудистый тонус, артериальная гипертензия, лекарственные средства*

Для цитирования: *Цырлин В. А. Фармакология антигипертензивных средств. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2): 75–88. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88.*

UDC 61.611/612.615.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88

V. A.TSYRLIN

The pharmacology of antihypertensive medicines

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova street, Saint Petersburg, Russia, 197341
e-mail: tsyrlinva@mail.ru

Received 14.04.19; accepted 29.04.20

Summary

The lecture presents contemporary view on the human cardiovascular system organization. The mechanisms determining the systemic blood pressure level are shown; the factors regulating minute volume of blood circulation and peripheral resistance to blood flow are described. The mechanisms of neurogenic and basal vascular tone are noted, the role of humoral and endothelial regulation mechanisms of the artery lumen s is indicated. Based on the recent evidences of the circulatory system functioning, we gave a description of the main medicinal compounds used in clinical practice to decrease blood pressure. The pharmacological drugs decreasing neurogenic vascular tone and inhibiting basal vascular tone are indicated. The data of drug action, its pharmacodynamics and basic principles of combined use for the rational treatment of hypertension are presented. The lecture may be interesting to physiologists, pharmacologists, cardiologists, therapists, medical students and clinical residents.

Keywords: *blood pressure, vascular tone, arterial hypertension, medicinal products*

For citation: *Tsyrlin V. A. The pharmacology of antihypertensive medicines. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):75–88. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88.*

Антигипертензивные средства представляют собой группу препаратов разного химического строения и механизма действия, которые обладают одним свойством – они снижают повышенное артериальное давление. Так как не все соединения из этой группы могут снижать нормальное артериальное давление, термин «гипотензивные средства», часто встречающийся в литературе, не является правильным.

Более чем в 80 % случаев повышение артериального давления в большом круге кровообращения является основным симптомом заболевания, которое называется *гипертоническая болезнь,* или *эссенциальная гипертензия.* В остальных случаях артериальная гипертензия обусловлена заболеваниями эндокринных органов, почек, аорты и крупных сосудов и, по сути, является *вторичной* (*или*

симптоматической). Как правило, лекарственные препараты, использующиеся для лечения гипертонической болезни, эффективны и при лечении пациентов с симптоматическими гипертензиями.

Артериальное давление определяется двумя показателями – количеством крови, выбрасываемым сердцем в 1 мин (минутным объемом кровообращения), и сопротивлением кровотоку на выходе сердца. Последний, в свою очередь, зависит от реологических характеристик крови (прежде всего, вязкости) и состояния сосудистого русла.

В основе повышенного артериального давления у большинства пациентов со стабильной артериальной гипертезией лежит увеличение общего периферического сопротивления кровотоку, обусловленное усилением сосудистого тонуса. Так как в регуляции тонуса сосудов выделяют нейрогенный и базальный компоненты, антигипертензивные средства принято делить на две группы: средства, влияющие на нейрогенный тонус сосудов, и средства, влияющие на базальный (миогенный) сосудистый тонус.

Физиология сосудистого русла сформировалась в результате ряда открытий, сделанных в XVII–XIX вв. Прежде всего, это величайшее открытие Вильяма Гарвея, который в 1628 г. описал, что сердце нагнетает кровь в систему сосудов и высказал предположение, что циркуляция крови обеспечивает питание тканей. Вскоре были описаны капилляры. Ньютон показал, что слои жидкости, на которую влияет давление, перемещаются с разной скоростью, причем максимальная скорость присуща слоям, максимально удаленным от поверхности. Было определено соотношение между потоком жидкости в трубке, давлением и длиной трубки. Эти постулаты и послужили основанием для формирования сведений о физиологии сосудистой системы, которыми мы располагаем в настоящее время.

Левый желудочек сердца нагнетает кровь в аорту, которая переходит в сосуды многочисленных регионарных цепей – брыжеечную, печеночную, почечную, коронарную, мозговую, бедренные и другие артерии. Аорта и крупные артерии представляют собой компрессионную камеру. Эти сосуды содержат бóльшее или меньшее количество эластических и мышечных волокон (поэтому делятся на сосуды эластического или мышечного типа), оказывают незначительное сопротивление току крови, но их растяжимость во время систолы приводит к увеличению объема, и после захлопывания аортальных клапанов эластичная аорта и ее ветви сокращаются, поддерживая этим градиент давления и обеспечивая более равномерное поступление крови на периферию. Более мелкие артерии переходят в артериолы и в совокупности эти сосуды определяют сопротивление току крови. Поэтому они называются резистивными сосудами. Гладкомышечные элементы в большинстве сосудов сопротивления располагаются циркулярно и спиралевидно. Сокращение этих мышц уменьшает радиус сосуда, увеличивает сопротивление и определяет кровоток. По своей локализации сосуды сопротивления являются прекапиллярными сосудами, и им свойственна высокая степень внутреннего тонуса, который зависит от местных физических и химических факторов. Изменение тонуса в одних сосудах (мозговых, почечных) являются практически единственным механизмом, обеспечивающим адекватный кровоток в органах. В других регионах (скелетные мышцы, кишечник) сосуды сопротивления находятся и под сильным влиянием симпатических нервов.

Артериолы представляют собой сосуды, выстланные эндотелием и содержащие один слой гладкомышечных клеток и незначительное количество опорной соединительной ткани. Боковая веточка артериолы, служащая для доставки крови к капиллярам через прекапиллярные сфинктеры, называется метартериолой.

Артериолы заканчиваются прекапиллярными сфинктерами, которые определяют площадь обменной поверхности капилляров, изменяя их число при каждом функциональном состоянии региона.

Ключевым фактором сердечно-сосудистой системы являются капиллярные обменные сосуды. Капилляры не содержат гладких мышц и состоят из одного слоя эндотелиальных клеток. Растворенные в крови вещества проходят через стенку капилляров в обеих направлениях. Капилляры обеспечивают обменные механизмы диффузии и фильтрации – реабсорбции. Средняя скорость движения крови в капилляре большого круга кровообращения – 0,3 мм/с, средняя скорость протекания крови в легочных капиллярах – 1 с.

Из капилляров кровь переходит в посткапиллярные сосуды сопротивления – венулы и мелкие вены. Венозный отдел сосудистого русла построен по типу конвергенции, так как по пути крови от капилляров к сердцу совершается процесс последовательного слияния сосудов. Исключение составляют только печень и аденогипофиз, портальное русло которых построено по принципу дивергенции.

По сравнению с артериями, циркулярный мышечный слой в венах выражен значительно слабее, и здесь часто встречаются продольные мышечные волокна.

В зависимости от характера и выраженности мышечного слоя все вены человека классифицируются следующим образом.

1. С преимущественным развитием циркулярного мышечного слоя. К этому типу вен относятся вены конечностей.

2. С преимущественным развитием продольного мышечного слоя – вены брюшной полости, относящиеся к системе нижней полой и воротной вен.

3. Со слабым развитием мышечных элементов (верхняя полая вена, плечеголовная, подключичная вены).

4. Вены, лишенные мышечного слоя (вены головного мозга, мозговых оболочек, сетчатки глаза, костей).

5. Вены, обладающие гладкомышечными сфинктерными кольцами для регуляции тока крови (легочные вены, вены сердца).

В зависимости от трансмурального давления вены в поперечном сечении могут иметь форму

эллипса или круга. Когда трансмуральное давление в вене падает ниже 6–9 мм вод. ст., круглый профиль вены превращается в эллиптический, сопротивление току крови увеличивается, а емкость вены уменьшается. Движение человека способствует существенному снижению давления в венах, расположенных ниже уровня сердца.

Венозные сосуды не играют большой роли в общем сопротивлении сосудов. Однако они чрезвычайно важны в обеспечении соотношения между прекапиллярным и посткапиллярным давлением и, соответственно, гидростатическим давлением в самих капиллярах, От этих взаимоотношений зависит интенсивность процессов обмена жидкой фазы между кровью и межтканевой жидкостью. Изменяя просвет и конфигурацию, вены существенно влияют и на емкость сосудистого русла и венозный приток крови к сердцу. Поэтому вены называют «емкостными» сосудами.

Заканчивая рассмотрение структуры сосудистого русла, необходимо отметить наличие шунтовых сосудов. Шунтовые сосуды связывают мелкие артерии и вены в обход капиллярного ложа. Они не выполняют обменной функции и представлены преимущественно в коже, участвуя в терморегуляции.

У человека средней массы минутный объем кровообращения соответствует 5,0–5,5 л крови в минуту. Объем крови составляет примерно 5–6 л, следовательно, полный круговорот крови составляет 1 мин. Изменения кровотока при нагрузке существенно варьируют. Однако если в сердце, скелетных мышцах кровоток увеличивается, то в почках, мозге величина кровотока всегда относительно стабильна. Как правило, кровоток определяется на единицу массы ткани как мл/мин/100 г.

Если рассматривать течение жидкости в трубке в различных условиях, то нетрудно заметить, что различаются два типа потока жидкости. Один поток, когда течение стационарно, упорядоченно и скорость жидкости в любой точке пространства сравнительно небольшая и одинаковая, называют *ламинарным потоком жидкости*. При переходе от низких скоростей течения к высоким ламинарный поток нарушается, связь между давлением и потоком теряет линейный характер, и возникают многочисленные мелкие хаотические вихри – турбулентность. В реальных условиях турбулентность возникает при течении крови через клапаны сердца, в месте отхождения артерий от аорты, в стенозированных сосудах из-за сильного увеличения скорости течения крови в зоне сужения. Для обозначения турбулентности используют число Рейнольдса (Re):

$$Re = UD\delta/\hbar,$$

где U – средняя скорость движения крови; D – диаметр сосуда; δ – плотность крови; ħ – вязкость крови. При Re>2000 ток жидкости становится турбулентным.

При экспериментальном измерении скорости течения жидкости через трубки можно обнаружить, что эта скорость зависит от радиуса трубки и обратно пропорционально ее длине. Показатель степени радиуса равен 4,12. Таким образом, если длина трубки превышает определенный минимум, объем жидкости, протекающий за единицу времени (Q), пропорционален градиенту давления, четвертой степени радиуса и обратно пропорционален длине трубки:

$$Q = (1/a)Pr^4,$$

где 1/a – коэффициент пропорциональности, в который входит вязкость жидкости, длина трубки и числовая постоянная; P – градиент давления между проксимальным и дистальным концами трубки; r – радиус.

Эта формула является производным закона (по имени автора закона Пуазейля) и применима к линейным гидравлическим проводникам и для ламинарного потока при постоянной вязкости жидкости (крови). Сопротивление кровотоку вычисляется по формуле Пуазейля, если известны:

1) число параллельно соединенных трубок (сосудов);
2) радиус трубок (сосудов);
3) длина трубок (сосудов);
4) вязкость жидкости (крови).

В реальных условиях, когда число параллельных сосудов, их длина и вязкость жидкости постоянны, формула $Q = (1/a)Pr^4$ приобретает вид:

$$Q = P/R,$$

где R – сопротивление кровотоку, равное $1/r^4$. Обратная величина – проводимость C – равна 1/R. R – выражается в единицах периферического сопротивления кровотоку (ОПС) и равно градиенту давления (мм рт. ст.), деленному на кровоток (мл/мин). Физической единицей, применяемой для вычисления ОПС, является дин.с.см$^{-5}$.

Однородные жидкости (например, вода) обладают вязкостью, которая не зависит от скорости их перемещения. Такие жидкости носят название ньютоновских. Не ньютоновские жидкости – эмульсии, суспензии, пены, и вязкость этих жидкостей увеличивается при уменьшении скорости движения. Кровь является суспензией, и при увеличении скорости потока вязкость крови снижается, а уменьшении – увеличивается.

Абсолютной единицей вязкости является пуаз (пз) или сантипуаз (спз). При 20 °C вязкость воды равна 1 спз. Для сравнения вязкости разных жидкостей часто используется относительная вязкость (по сравнению с вязкостью воды). Так, вязкость плазмы при температуре 37 °C равна 1,7, вязкость крови *in vitro* – 4–5. Вязкость крови *in vitro* значительно больше, чем вязкость крови *in vivo*. Вязкость крови в артериях равняется 3–3,5 спз, капиллярах – 1,2 спз. Последнее противоречит положению о том, что при снижении скорости потока жидкости вязкость увеличивается (как скорость крови, так и вязкость в артериях выше, чем в капиллярах). Дело в том, что в сосудах малого диаметра эритроциты передвигаются в быстро движущихся осевых участках, и их скорость движения в сосуде превышает среднюю скорость движения плазмы. Поэтому при диаметре сосуда порядка 200 мкм и ниже и высокой скорости потока крови регионарная вязкость снижается (феномен Фареуса – Линдквиста).

На вязкость крови влияют различные факторы: температура, скорость потока крови, гематокрит, диаметр сосуда.

В реальных условиях сосудистая стенка испытывает напряжение (T), которое определяется внутрисосудистым давлением и радиусом сосуда. Это соотношение (T = Pr) называют законом Лапласа. Для определения напряжения в стенке (с учетом ее толщины W) существует формула T=P(r/w). Из этой формулы следует, что если толщина стенки уменьшается пропорционально r, способность стенки противодействовать давлению не уменьшается.

У мелких мышечных артерий и артериол соотношение w/r больше, чем у эластических артерий. Поэтому эти артерии менее растяжимы, и сокращение (укорочение) гладкой мышца приводит к бóльшему уменьшению просвета сосуда. Кровоток зависит от r^4, даже незначительное сокращение циркуляторно расположенных гладких мышц резко увеличивает сопротивление кровотоку в этом регионе.

Зависимость сопротивления сосудов току крови от четвертой степени радиуса чрезвычайно важна для понимания патогенеза артериальной гипертензии. Причина повышения артериального давления связана не только с увеличенным функциональным сокращением гладких мышц. У людей с артериальной гипертензией происходят и морфологические изменения мышечного слоя. В крупных артериях возникает гипертрофия гладкомышечных клеток, т. е. увеличение размера мышечного волокна. В мелких артериях и артериолах отмечается гиперплазия мышечного слоя, т. е. увеличение числа гладкомышечных клеток и количества мышечных слоев в стенке. Все эти изменения приводят к изменению стенок сосудов – стенки становятся более «жесткими» и утолщаются. Утолщение стенок приводит к естественному уменьшению радиуса сосудов и увеличению сосудистого сопротивления. Этот феномен носит название «ремоделирование» сосудов. Ремоделирование сосудов обусловлено как усилением напряжения сосудистой стенки при увеличении внутрисосудистого давления, так и увеличением в крови концентрации биологически активных веществ. Сегодня установлено, что к таким соединениям относятся катехоламины, ангиотензин-II, эндотелин-I, вазопрессин, тромбин, тромбоксан, серотонин, инсулиноподобный ростковый фактор (соматомидин C), субстанция P и ряд других соединений. Становится понятно,что эффективное снижение повышенного артериального давления возможно не только при уменьшении тонуса сосудов, но и при нарушении процессов их ремоделирования антигипертензивными препаратами.

Как указано выше, у человека средних размеров и возраста минутный объем кровообращения в состоянии покоя соответствует, приблизительно, 5 л/м. Считается, что эта величина определяется тремя механизмами.

Первый механизм – это *гетерометрическая регуляция* минутного объема кровообращения, основанная на зависимости величины минутного объема от степени растяжения стенки желудочков сердца в период диастолы («закон сердца» Старлинга).

Второй механизм – это *гомеометрическая регуляция* производительности сердца, зависящая от величины давления крови в аорте и величины коронарного кровотока.

Третий механизм регуляции минутного объема кровообращения – *нервная регуляция* сердечной деятельности.

Считается, что основное значение имеет первый механизм, обусловленный емкостью сосудистого русла (прежде всего, венозного отдела) и величиной притока крови к сердцу. Венозный возврат крови к сердцу определяется, в свою очередь, энергией крови (*vis a tegro*), создаваемым сердцем, сохраняющейся после прохождения крови через капилляры, и присасывающей силы (*vis a fronte*), развивающейся в результате сокращения предсердий и изменения внутригрудного давления. Существенное значение в гетерометрической регуляции сердца имеет и масса циркулирующей крови.

Как указано ранее, в формуле Пуазейля P означает градиент давления ($P_а$–$P_в$) между артериальным и венозным давлением. Среднее давление в большом круге кровообращения (при давлении в правом предсердии около 0) соответствует 90–110 мм рт. ст. В малом круге кровообращения Pa – легочное среднее артериальное давление – равно 12–18 мм рт. ст., $P_в$ – давление в левом предсердии – 3–5 мм рт. ст. Давление в венах зависит от положения тела. При спокойном стоянии давление в правом предсердии сердца человека устанавливается на уровне 0 мм рт. ст. В мышцах бедра и голени при этом венозное давление вариирует от 12 до 48 мм рт. ст., в то время как в сосоянии лежа – 7–15 мм рт. ст. При сокращении поперечно-полосатых мышц давление в венах достигает 55–250 мм рт. ст.

Давление в левом желудочке в период систолы и диастолы условно соответствует 120 и 0 мм рт. ст. В правом желудочке, соответственно, 22 и 0 мм рт. ст. Компрессионная камера (аорта и крупные артерии) обеспечивает уровень диастолического давления, отличный от нуля. Чем более регидный характер имеет стенка компрессионной камеры, чем меньше она растягивается при систоле, тем создается меньший уровень диастолического давления. На растяжимость сосудистой стенки влияют сокращение гладких мышц и отложение холестерина.

К измеряемым давлениям в сосудистой системе относятся:

1) диастолическое (минимальное) артериальное давление;

2) систолическое (максимальное) артериальное давление;

3) боковое (пьезометрическое) систолическое артериальное давление.

К расчетным давлениям относятся:

1) пульсовое давление (разность между систолическим и диастолическим артериальным давлением);

2) среднее артериальное давление: АДдиастолическое + $^1/_3$АДпульсовое.

В грудной аорте среднее артериальное давление составляет около 100 мм рт. ст., в артериолах – 35 мм рт. ст.

При инвазивной регистрации артериального давления на кривой отчетливо видны регулярно проявляющиеся три вида волн. *Волны первого порядка* определяются сердечными сокращениями, и при каждой систоле артериальное давление увеличивается, а диастоле – уменьшается. Число зубцов соответствует числу систол. Если одновременно регистрировать артериальное давление и дыхание , то можно заметить, что волны первого порядка дополнительно изменяют свой уровень – артериальное давление снижается при вдохе и повышается при выдохе. Эти колебания, связанные с дыхательными движениями, называют *волнами второго порядка* (*или волнами Траубе – Геринга*). Их появление связано с присасывающим действием грудной клетки и изменением внутригрудного давления. В малом круге кровообращения также происходят гемодинамические изменения. Во время вдоха приток крови в легочную циркуляцию возрастает, во время выдоха – снижается.

Наряду с волнами давления, обусловленными сердечной деятельностью и дыханием, существуют *волны третьего порядка* (*волны Мейера*). Эти колебания артериального давления совершаются в редком (6–9 в 1 мин) ритме. Чаще всего они возникают при гипоксии. Своим происхождением они обязаны изменениями тонуса сосудодвигательного центра.

Наряду с ритмическими изменениями артериального давления, наблюдаются и спонтанные изменения его уровня.

При каждом сердечном цикле диаметр артерий меняется. Количество крови, выбрасываемое сердцем за каждое сокращение, и состояние элементов стенки определяют степень растяжения стенки артерий. Форма колебания стенки артерий практически идентична форме пульсовых колебаний артериального давления. Пульсовые изменения давления в артериях распространяются вдоль сосудов в виде волн. Распространение по артериям пульсовой волны давления сопровождается синхронным распространением пульсовой волны ускорения кровотока и расширения артерий.

Линейная скорость движения крови много меньше, чем скорость распространения пульсовой волны. Скорость распространения пульсовой волны в аорте – 3 м/с, в мышечных артериях доходит до 5 м/с. Скорость пульсовой волны возрастает при уменьшении растяжимости артерий.

Форма пульсового колебания давления в восходящей аорте существенно отличается от формы волны в дистальнее расположенных артериях. Характер распространения пульсовой волны зависит не только от частоты сердечных сокращений и величины ударного объема крови, но и от ветвлений сосудистой системы, от которых волна отражается. Отражение представляет собой одну из главных причин изменения формы волны в артериях. Если бы отражения волны не происходило, пульсовая волна, проходя на периферию, постепенно бы уменьшалась. Сужение сосудов увеличивает размер отраженной пульсовой волны. Поэтому по мере удаления от сердца по артериальному руслу происходит образование пиков пульсовой волны, увеличение ее амплитуды и увеличение крутизны переднего фронта. В частности, в бедренной артерии величина и скорость образования пульсовой волны выше, чем в аорте.

Пульсирующее давление обуславливает в артериях пульсирующий кровоток. В случаях, когда давление в дистальном участке сосудистого русла превышает давление в проксимальном отделе, возникает обратный ток крови в артериях. Фазовый обратный ток характерен для бедреных артерий.

Ток крови через терминальные артериолы, метартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры и посткапиллярные сосуды называется микроциркуляцией. Так как капиллярные трубки состоят из стенки, образованной одним слоем эндотелиальных трубок, в капиллярах существуют все условия для интенсивного трансмурального обмена. Вещества, растворимые в липидах, проходят через всю поверхность капиллярной стенки, в то время как водорастворимые соединения проходят только через поры в стенке капилляров.

Наибольшее значение в транскапиллярном обмене занимают процессы фильтрации – реабсорбции. Факторы, обеспечивающие обмен жидкости и растворенных в ней веществ, – это разница между гидростатическим давлением по обе стороны стенки капилляра и коллоидоосмотическим давлением плазмы. Гидростатическое давление обеспечивает фильтрацию жидкости, а коллоидоосмотическое давление (прежде всего, определяемое белками плазмы) – реабсорбцию. Равновесие между процессами фильтрации и реабсорбции (равновесие Старлинга) создает изоволюметрическое равновесие.

В большинстве сосудистых регионов уровень капиллярного давления, который определяется соотношением между пре- и посткапиллярным сопротивлением, примерно соответствует 25–30 мм рт. ст. для артериального колена капилляра и 10–15 мм рт. ст. для венозного колена капилляра. Уровень капиллярного давления особенно низок в легких (около 10 мм рт. ст.) и печени (6–7 мм рт. ст.). С другой стороны, в капиллярах почечных клубочков он равен 70 мм рт. ст. Уровень давления интерстициальной жидкости несколько ниже атмосферного. Коллоидоосмотическое давление плазмы составляет 20–25 мм рт. ст.

Длительная специфическая активность гладких мышц сосудов, влияющая на диаметр сосуда и определяющая его сопротивление кровотоку, называется сосудистым тонусом. При полном расслаблении гладких мышц диаметр сосуда и минимальное его сопротивление кровотоку определяют коллагеновые волокна. Тонус сосудов, обеспечивающийся нервными влияниями, называется *нейрогенным* тонусом. Тонус сосудов, сохраняющийся после денервации сосуда, называется *миогенным*, или *базальным*.

В середине XIX в. было отмечено, что тонус гладкомышечных волокон сосудов контролируют симпатические нервы. Сосудосуживающими волокнами называют аксоны как пре-, так и ганглионарных симпатических нейронов, повышение частоты импульсов которых усиливает сокращение гладких

мышц. Пассивное расширение сосудов возникает вследствие торможения импульсации сосудосуживающих нейронов.

Аксоны адренергических нейронов образуют в пространстве между адвентицией сосуда и наружной границей мышечной оболочки сеть окончаний диаметром 0,25–0,5 мкм. Крупные артерии на 1 мм длины иннервированы 30–75 нейронами, тогда как артериолы диаметром более 30 мкм – 2–6 нейронами. Варикозное окончание аксона ганглионарного нейрона содержит норадреналин, который в процессе возбуждения нейрона поступает в нейроэффекторную щель. Норадреналин достигает мембраны миоцита и активирует находящиеся в ней липопротеиновые комплексы – адренорецепторы. Адренорецепторы бывают двух типов – α и β. Активация α-адренорецепторов приводит к сокращению миоцитов и сужению сосудов, активация β-адренорецепторов приводит к расширению сосудов.

Интенсивность действия констрикторных импульсов на сосуды разных органов определяется не только особенностями иннервации, но и особенностями структурных свойств сосудов: углом навивки миоцитов, толщиной стенки сосуда, исходным просветом сосуда. Укорочение миоцитов при их возбуждении обуславливает уменьшение радиуса артериальных сосудов, уменьшение радиуса венозных сосудов, изменение давления в пре- и посткапиллярных сосудах и, следовательно, в капиллярах, что приводит к изменению транскапиллярного обмена, уменьшению растяжимости (увеличение жесткости) стенок сосудов. Таким образом, даже незначительное изменение частоты разрядов вазомоторных нейронов способно менять артериальное давление и объем притекающей крови к сердцу.

Импульсация, поступающая по констрикторным волокнам к сосудам в состоянии покоя, называется *тонической*. Денервация сосудов приводит к их расширению. Следовательно, тонические разряды определяют нейрогенный компонент сопротивления сосудистых мышц.

Степень активности симпатических нервов, регулирующих тонус сосудов, зависит от состояния структур центральной нервной системы, регулирующих кровообращение. В настоящее время считается, что основными отделами мозга, осуществляющими контроль за деятельностью симпатических вазомотрных нейронов, являются структуры гипоталамуса, продолговатого и среднего мозга и сегментарный аппарат. Разные структуры мозга выполняют разную функцию. Нейроны, локализованные в межуточном мозге, не определяют исходный уровень артериального давления в состоянии покоя. Однако их роль чрезвычайно важна в интеграции соматических (прежде всего, моторных) и висцеральных проявлений эмоционального напряжения. Вентролатеральная поверхность продолговатого и среднего мозга является «бульбарным вазомоторным центром», отвечающим за поддержание исходного уровня артериального давления и реализацию вазомоторных рефлексов, связанных с движением и деятельностью внутренних органов. В стволе головного мозга располагаются и нейроны, формирующие центральное звено барорецепторных рефлексов.

Наконец, симпатический аппарат спинного мозга участвует в поддержании исходного тонуса сосудов и интеграции вазомоторных рефлексов.

Если сосуды лишить адренергической иннервации (хирургическим или фармакологическим способом), то сосуды в первый период расширятся, но через некоторое время их сопротивление кровотоку восстановится – они сузятся. Это и обусловлено существованием базального тонуса сосудов. Доказательством существования базального сосудистого тонуса является восстановление артериального давления и сопротивления кровотоку в отдельных сосудистых областях после полной симпатэктомии, расширение денервированных сосудов после введения сосудорасширяющих препаратов, а также феномен « ауторегуляции » регионарного кровотока, особенно в таких областях, как мозг и почки, где величина кровотока и давление в капиллярах всегда постоянно. Механизмы формирования базального сосудистого тонуса являются предметом многочисленных исследований. Основной теорией считается теория автоматизма. Суть этой теории заключается в следующем. Артерии и вены содержат гладкомышечные волокна, в которых отмечена спонтанная гладкомышечная активность даже при нулевом уровне внутрисосудистого давления. Таким образом, источником сокращения гладких мышц могут быть внутренние процессы, совершаемые в самих сосудистых мышцах, и, таким образом, автоматия сосудистых мышц создает основу для базального тонуса сосудов.

Доминирующей точкой зрения о происхождении базального сосудистого тонуса является теория автоматизма. Суть этой теории заключается в следующем. Артерии и вены содержат гладкомышечные волокна, в которых отмечена спонтанная гладкомышечная активность даже при нулевом уровне внутрисосудистого давления. Следовательно, ее источником могут быть внутренние процессы, совершаемые в самих сосудистых мышцах. Таким образом, автоматия сосудистых мышц создает основу для базального тонуса сосудов. При растяжении гладких мышц в сосудистой стенке при увеличении внутрисосудистого давления происходит их сокращение (миогенная теория Остроумова – Бейлисса). Таким образом, сосудистые мышцы реагируют на раздражение, действующее со стороны сосудистого русла.

Другой теорией, объясняющей происхождение базального сосудистого тонуса, является метаболическая теория. Под метаболическими факторами регуляции тонуса сосудов подразумеваются химические вещества, накапливающиеся в межклеточной среде тканей и оказывающие влияние на гладкие мышцы близлежащих сосудов. К таким веществам могут относиться недостаток кислорода, избыток углекислого газа, молочная кислота, гиперосмолярность, ионы К, ионы водорода, химические соединения, выделяющиеся эндотелием. Однако в настоящее время нет доказательств, что в тканях покоящихся органов имеет

место концентрация метаболитов, которая способна изменять просвет сосудов. В то же время ангиотензин II, концентрация которого увеличивается при активации ренин-ангиотензиновой системы, и вазопрессин, обладающий выраженным констрикторным действием, могут также определять базальный тонус сосудов.

Базальный сосудистый тонус существенно меняется в процессе жизнедеятельности организма. Местные сосудистые реакции, сопровождающие усиление функции органов, получили название *рабочей* (*функциональной*) гиперемии. Местные сосудистые реакции в ответ на ограничение артериального притока крови получили название *реактивной гиперемии*.

В 30-х гг. прошлого столетия было обнаружено, что просвет сосуда может измениться при изменении скорости потока крови. Расширение бедренной артерии было зарегистрировано при рабочей гиперемии мышц голени. Аналогичный эффект был обнаружен при изучении артерий кишечника, подкожной клетчатки. Расширение артерий развивается при таких скоростях течения крови, при которых поток остается ламинарным и слой у стенки практически неподвижен. Артерии «чувствуют», с какой скоростью происходит течение крови вдали от стенки. Это обусловлено тем, что, согласно закону Пуазейля, стенка сосуда подвергается действию тянущего (сдвигового) усилия, величина которого равна Qħ/r3, где Q – расход крови; ħ – вязкость; r – радиус сосуда.

При анализе феномена расширения сосудов при увеличении потока крови было обнаружено, что его причиной является выделение эндотелиоцитами эндотелиального релаксирующего фактора. Рассматривая характеристики эндотелиального расслабляющего фактора, было отмечено, что ряд химических веществ – ацетилхолин, тромбин, брадикинин – вызывают расширение сосудов, имеющих эндотелий. Под влиянием этих соединений из эндотелия выделяется лабильный гуморальный фактор с периодом полужизни 5–50 с, который синтезируется из L-аргинина и по химической структуре является оксидом азота (NO).

Функциональное значение эндотелиального расслабляющего фактора чрезвычайно велико. Расширение крупных сосудов в условиях рабочей (реактивной) гиперемии органа значительно уменьшает сопротивление кровотоку в этой артерии и тем самым способствует реализации этой гиперемии.

Из вышеизложенного видно, что в системе регуляции работы сердца и деятельности сосудов существует много контуров. Наличие таких контуров регуляции и позволяет осуществлять соответствие кровоснабжения органов их метаболическим запросам.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Средства, влияющие на нейрогенный сосудистый тонус:

а) препараты центрального действия:
- α-адреномиметики;
- агонисты имидазолиновых рецепторов;

б) препараты периферического действия:
- ганглиоблокирующие средства;
- симпатолитические средства;
- α-адренолитические средства;
- β-адренолитические средства.

Средства,влияющие на базальный тонус сосудов:

а) средства, влияющие на систему «ренин – ангиотензин»:
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- ингибиторы ренина;
- антагонисты ангиотензиновых рецепторов;

б) средства, усиливающие натрийурез (диуретики, салуретики):
- производные бензотиазидов;
- соединения, влияющие на петлю Генле;
- калийсберегающие диуретики;

в) средства, непосредственно влияющие на гладкие мышцы:
- блокаторы кальциевых каналов;
- прямые вазодилататоры;

г) другие антигипертензивные средства:
- блокаторы серотониновых рецепторов;
- аналоги простациклина;
- антагонисты эндотелина.

Средства, влияющие на нейрогенный сосудистый тонус

Препараты центрального действия

Клонидин (*Клонидин*, *Катапресан*, *Гемитон*, *ST-155*). В течение длительного времени считалось, что антигипертензивное действие клонидина обусловлено влиянием препарата на адренергические системы мозга. Действительно, анализ организации адренергических систем вазомоторного аппарата мозгового ствола и спинного мозга позволяет говорить о том, что активация процессов адренергической медиации или непосредственно α_2-адреноцептивных нейронов приводит, в конечном счете, к угнетению нейрогенной вазомоторной активности и способна нормализовать повышенное артериальное давление. Однако в дальнейшем было обнаружено, что антигипертензивное действие клонидина связано не столько с адренергическими, как с так называемыми *имидазолиновыми* рецепторами.

Имидазолиновые рецепторы представляют собой популяцию, чувствительную к клонидину и не чувствительную к катехоламинам. α_2- адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы отличаются по анатомическому распределению, молекулярным свойствам и радиолигантному связыванию.

Функционально имидазолиновые рецепторы разделяются на два типа. Для первого типа рецепторов (I_1 тип) характерно связывание с клонидином, а для I_2 типа – отсутствие связывания с клонидином. Естественно, потому, что антигипертензивный эффект клонидиноподобных групп реализуется через I_1тип рецепторов. Эндогенный лиганд имидазолиновых рецепторов не установлен.

Предполагается, что если антигипертензивный эффект клонидина обусловлен активацией имидазолиновых рецепторов, то стимуляция α_2-рецепторов мозга определяет побочные эффекты клонидина – сухость во рту и седативный эффект. Эти побочные эф-

фекты (особенно седативный) и являются причиной того, что в настоящее время клонидин используется в клинике в качестве антигипертензивного средства только для купирования гипертонического криза.

Как препарат центрального действия в клинике используется *Гуанфацин* (*Эстулик*), производное фенилацетилгуанидина по химическому строению и агонист α_1-центральных адренорецепторов по механизму действия. Одновременно гуанфацин обладает способностью активировать пресинаптические – α_2-адренорецепторы.

При острых фармакологических пробах гуанфацин снижает содержание норадреналина в плазме крови, что при условии внутривенного введения отмечается уже в первые минуты после иньекции. Максимальное снижение артериального давления наблюдается через 2–6 ч после приема гуанфацина, и длительность действия колеблется от 10 до 36 ч.

Показаниями к применению гуанфацина являются как гипертоническая болезнь, так и симптоматические гипертензии. Препарат высокоэффективен и при монотерапии и вызывает четкое снижение артериального давления у 75–85 % больных с умеренной артериальной гипертензией. При наличии у пациента стойкой и высокой артериальной гипертензии может входить в схему комбинированной терапии.

Абсолютных противопоказаний к назначению гуанфацина нет. Наличие седативного действия (хотя и менее выраженного, чем у клофелина) диктует необходимость осторожного его использования лицами, деятельность которых требует быстрых ответных реакций (автодиспетчеры, водители транспорта).

К препаратам, активирующим адренорецепторы мозга, относится и *Допегит* (*Метилдопа*, *Альдомет*). Механизм действия допегита обусловлен тем, что в организме после приема препарата образуется альфаметилнорадреналин, который и активирует α_2-адренорецепторы продолговатого мозга и моста, и угнетает симпатическую нервную систему. Наряду с угнетением нейрогенного сосудистого тонуса, допегит умеренно подавляет секрецию ренина. При длительном применении препарат снижает гипертрофию миокарда и ремоделирование сосудов.

С имидазолиновыми рецепторами центральной нервной системы связано действие двух относительно новых препаратов – *Моксонидина* (*Цинт, Физиотенз*) и *Рилменидина* (*Альбарел*). Оба препарата активируют имидазолиновые рецепторы значительно более активно, чем это происходит в отношении адренорецепторов. Однократный прием моксонидина приводит к снижению артериального давления примерно на 10 %. При длительной терапии моксонидин не только оказывает антигипертензивный эффект, но и уменьшает гипертрофию левого желудочка, снижает содержание ренина и предсердного натрийуретического фактора в плазме крови. Моксонидин уменьшает резистентность тканей к инсулину и стимулирует высвобождение гормона роста.

Показаниями к применению моксонидина являются мягкая и умеренная артериальная гипертензия и метаболический синдром. Нецелесообразно назначать препарат подросткам до 16 лет.

Рилменидин по механизму действия близок к моксонидину. Препарат оказывает пролонгированное фармакологическое действие, и значительный (бóльший, чем после приема моксонидина) антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч после однократного приема препарата.

Препараты периферического нейротропного действия

Ганглиоблокирующие средства

К нейротропным препаратам периферического действия, прежде всего, относятся ганглиоблокирующие средства. В клинической практике из большой группы соединений сегодня используются два препарата – *Пентамин* и *Арфонад*, причем только для быстрого снижения артериального давления при гипертоническом кризе и отеке легких. Используется парэнтеральный способ введения. Ограничение сферы клинического применения препаратов этой группы обусловлено большим числом побочных эффектов и плохой прогнозируемостью степени антигипертензивного эффекта, особенно при приеме внутрь.

Механизм действия всех ганглиоблокирующих средств единый – блокада Н-холинорецепторов симпатических и парасимпатических вегетативных ганглиев. Ганглиоблокирующий эффект зависит от дозы введенного препарата. Препарат в меньших дозах блокирует преимущественно проведение высокочастотной импульсации по преганглионарным волокнам и только при увеличении дозы блокирует проведение и низкочастотной импульсации.

При парэнтеральном (как правило, внутривенном) введении ганглиоблокирующих средств концентрация препаратов в плазме уменьшается очень быстро, и соединения выводятся в 1-е сутки. Капельное внутривенное введение Арфонада и Пентамина позволяет легко регулировать величину артериального давления и поддерживать его на должном уровне.

Особенностью фармакодинамики ганглиоблокаторов является то, что они снижают не только повышенное, но и нормальное артериальное давление, и поэтому являются не только антигипертензивными, но и гипотензивными соединениями. При внутривенном введении Пентамина и Арфонада снижение артериального давления наступает через 1–3 мин, достигает максимума в течение 30–60 мин и сохраняется до 3 ч после прекращения введения.Систолическое артериальное давление ганглиоблокаторами снижается больше, чем диастолическое. Однако особенностью препаратов этого ряда является то, что предугадать степень снижения артериального давления у каждого пациента невозможно.

Гипотензивное действие ганглиоблокаторов сопровождается как снижением минутного объема кровообращения, так и расширением сосудов сопротивления.

Симпатолитические средства

К группе симпатолитических препаратов относятся лекарственные соединения, нарушающие процессы выделения норадреналина из окончаний адренергических нервов. По химической структуре в

эту группу входят производные гуанетидина и ксилохолина. Среди производных гуанетидина наибольшее распространение получил *Гуанетидин* (*Октадин, Исмелин, Санотензин, Изобарин*). К производным ксилохолина относится *Орнид* (*Бретилий, Дарентин*), но вследствие быстро наступающей толерантности в качестве антигипертензивного средства препарат не применяется.

Производные гуанетидина обладают не только антигипертензивным, но и гипотензивным действием. Гуанетидин вызывает функциональную десимпатизацию за счет способности препятствовать резервации норадреналина в гранулах симпатических нейронов и усиленному выделению норадреналина в первую фазу своего действия. Затем происходит нарушение обратного захвата медиатора адренергическим нейроном, что, в конечном счете, приводит к истощению норадреналина в симпатических везикулах.

Функциональная симпатическая денервация, которую вызывает гуанетидин, является основой развития сенситизации гладкой мускулатуры сосудов к норадреналину. Повышение их чувствительности к медиатору проявляется уже в ранние сроки действия препарата. Через несколько дней после начала приема гуанетидина чувствительность гладких мышц сосудов к норадреналину повышается в 100 раз. Сенситизация адренорецепторов к норадреналину является одной из причин развития толерантности к гуанетидину при назначении препарата в течение длительного времени.

При внутривенном введении гуанетидина обязательным является проявление его симпатомиметического действия (блокада резервации в гранулах) и повышение артериального давления, которое достигает максимума через 10 мин после иньекции. Первая фаза действия гуанетидина продолжается 25–20 мин, после чего наступает фаза медленного и длительного снижения артериального давления. Максимум эффекта наступает через 1 ч после введения препарата, а продолжительность действия достигает 3 суток. При иньекции гуанетидина в терапевтической дозе снижение систолического и диастолического давления составляет 20–25 % от исходного уровня, причем оно больше выражено в вертикальном положении больного.

Систематическое применение гуанетидина оказывает антигипертензивное действие у 80 % больных гипертонической болезнью. По выраженности эффекта гуанетидин значительно превышает большинство из использующихся препаратов. Одним из характерных свойств гуанетидина является сохранение эффекта после отмены препарата, причем последействие длится 2–3 недели.

Антигипертензивный эффект гуанетидина не зависит от генеза артериальной гипертензии.

Гуанетидин относится к препаратам, при применении которых существенно нарушаются механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к изменению положения тела, физической нагрузке и т. д. Эти осложнения проявляются как при однократном применении препарата, так и при его длительном использовании. Значительная ортостатическая гипотензия, вызываемая гуанетидином, обусловлена резким снижением минутного объема кровообращения вследствие уменьшения венозного возврата крови к сердцу при переводе больного в вертикальное положение.

Из-за значительного числа осложнений (обусловленных, прежде всего, фармакологической десимпатизацией) гуанетидин не может рассматриваться как препарат выбора для лечения больных артериальной гипертензией. Показанием к назначению препарата является наличие стойкой артериальной гипертензии при отсутствии эффекта от других антигипертензивных средств. Противопоказанием для назначения гуанетидина является гипертензия, обусловленная феохромоцитомой.

α-адреноблокирующие средства

Широкое использование препаратов этой группы в клинической практике началось после синтеза α_1-адреноблокаторов, сохраняющих свою эффективность при приеме внутрь. Препараты делятся на две группы – селективные или постсинаптические α_1-адреноблокаторы и неселективные препараты, которые влияют на α_1- и α_2-адренорецепторы. К селективнм относятся препараты первого поколения *Празозин* (*Вазофлекс, Эурекс, Празопресс, Минипресс*) и препараты второго поколения (*Таразозин* и *Доксазозин* (*Кардура*)). К неселективным соединениям относятся *Тропафен, Фентоламин, Пирроксан*. Клиническое применение в качестве антигипертензивных средств в настоящее время имеют селективные α-адреноблокаторы.

Гипотензивное действие α_1-адреноблокаторов связано с селективной блокадой адренорецепторов сосудистых мышц. Уже однократный прием препаратов приводит к существенному снижению артериального давления в положении лежа с максимумом через 1–3 ч после приема. Гемодинамической основой антигипертензивного действия является снижение периферического сопротивления кровотоку.

Показаниями к применению α_1-адреноблокаторов являются артериальные гипертензии разного генеза. Длительная терапия этими препаратами приводит к обратному развитию гипертрофии левого желудочка.

β-адренолитические средства

Сегодня β-адреноблокирующие средства используются в кардиологии при лечении больных не только артериальной гипертензией, но и ишемической болезнью сердца, различными аритмиями и нарушениями проводимости сердечной мышцы, гипертрофической и даже дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью и т. д.

Хотя антигипертензивное действие препаратов этой группы выражено умеренно, их хорошая переносимость и сравнительно небольшое число побочных эффектов позволяют рассматривать эти соединения в качестве препаратов выбора при лечении многих больных с артериальной гипертензией.

Структура β-адренорецептора идентифицируется с энзимосубстратным комплексом аденилатциклаза – цАМФ. Катехоламины способны активировать аденилатциклазу, катализирующую образование цикли-

Таблица 1

Классификация β-адреноблокирующих средств

Table 1

Classification of beta-blockers

Препараты, блокирующие β1-рецепторы (кардиоселективные)	Препараты, блокирующие β1- и β2-рецепторы (неселективные)
Бетаксолол. Атенолол. Толиналол. Метопролол. Небиволол. Бисопролол	Окспренолол. Пропранолол. Пиндолол. Тимолол. Альпренол. Соталол. Пронеталол. Надолол. Лабеталол. Карведилол

ческого аденозин-3,5 монофосфата из АТФ. В свою очередь, циклический АМФ активирует внутриклеточные протеинкиназы, обладающие различными биологическими свойствами. Субстрат взаимодействия катехоламинов с системой аденилатциклазы в разных тканях специфичен.

В молекуле β-адреноблокатора имеются центры ассиметрии, что определяет существование оптических изомеров. Специфическое взаимодействие с β-адренорецептором проявляют только L-изомеры. Однако как L-, так и D-изомеры обладают (подобно местным анестетикам) мембраностабилизирующим действием.

Некоторые β-адреноблокаторы потенцируют действие норадреналина, т. е. обладают симпатомиметической активностью, отдельные соединения способны блокировать и α-адренорецепторы.

В табл. 1 приведена классификация β-адреноблокирующих средств.

С воздействием на β_1-рецепторы связаны основные терапевтические эффекты β-адреноблокаторов, в то время как связывание с β_2-рецепторами обуславливает основные побочные явления.

β-блокаторы различаются по способности растворяться преимущественно в воде или липидах, что служит основанием для разделения их на липофильные и гидрофильные.

Характер изменений гемодинамики, отмечаемый при использовании β-адреноблокаторов, в значительной степени определяется длительностью их применения. Однократный прием препаратов приводит (при любом способе введения) к урежению сердечных сокращений и уменьшению ударного объема сердца при отсутствии изменений артериального давления. Особенностью кратковременной терапии (2 недели) являются снижение артериального давления и меньшие изменения ударного и минутного объема кровообращения. При длительной терапии препаратами у большинства пациентов, имевших антигипертензивный эффект при кратковременной терапии, этот эффект сохраняется, хотя выраженность его несколько уменьшается, что требует либо увеличения дозы препарата, либо присоединения других антигипертензивных средств. Одной из особенностей изменения гемодинамики при длительной эффективной терапии β-адреноблокаторами является снижение общего периферического сопротивления кровотоку при нормализации минутного объема кровообращения.

Важной особенностью β-адреноблокаторов является то, что при их длительном применении у больных наблюдается обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Одновременно препараты приводят к уменьшению или устранению таких нарушений и осложнений, сопутствующих гипертрофии левого желудочка, как систолическая и диастолическая дисфункция, желудочковые аритмии. Это приводит к снижению вероятности развития сердечной недостаточности, внезапной смерти и инфаркта миокарда.

β-адреноблокаторы широко используются при лечении больных различными формами артериальной гипертензии.

В настоящее время синтезированы и внедрены в клиническую практику лекарственные соединения, которые, являясь β-адреноблокаторами, одновременно содержат свойства и других соединений. К числу таких препаратов относится , прежде всего, *Лабеталол.* Лабетолол является как неселективным β- , так и α_1-адреноблокатором. К новой генерации адренергических средств, обладающих способностью блокировать как β- , так и α_1- адренорецепторы, относится *Карведилол*. Наконец широкое применение начинает находить *Небивалол*, сочетающий свойства β_1-адреноблокатора и препарата, способствующего выделению из эндотелия оксида азота.

Препараты, влияющие на базальный сосудистый тонус

Средства, влияющие на систему «ренин – ангиотензин»

Ингибиторы ренина. К препаратам, влияющим на систему «ренин-ангиотензин», относится селективный блокатор ренина непептидной структуры *Алискирен.* Механизм действия алискирена лежит в ингибировании активности ренина, а также проренина, который, согласно современным представлениям, также участвует в преобразовании ангиотензиногена

в ангиотензин-I. Кроме того, эффект этого препарата проявляется за счет связывания рецепторов ренина на клеточной мембране. В этом контексте особый интерес представляют данные, согласно которым, активность ренина во многом зависит от его связывания с рецепторами; в связанном состоянии возможности образования ангиотензина I увеличиваются в 4–5 раз.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Все использующиеся в клинике ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются пептидами и угнетают активность фермента благодаря взаимодействию с цинком, входящим в состав молекулы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У каждого из препаратов это взаимодействие обусловлено разной химической группировкой: у *Каптоприла* и *Зофеноприла* – сульфгидрильная группа, у *Эналаприла, Беназеприла* и *Лизинопроила* – карбоксильная, у *Фозиноприла* – фосфонильная.

В основе классификации ингибиторов АПФ лежит способность препаратов проявлять биологическую активность в неизменном виде, либо после превращения в активную форму. К числу соединений первой группы относятся каптоприл и лизиноприл, к соединениям второй группы – эналаприл, рамиприл, периндоприл, цилазоприл, квиноприл.

Механизм действия препаратов рассматриваемой группы проявляется в обратимой ингибиции АПФ, что приводит к торможению превращения ангиотензина-I в ангиотензин-II. Торможение АПФ обусловлено непосредственным взаимодействием препарата или его метаболитов с активными участками молекулы АРФ. Уменьшение активности АПФ приводит к уменьшению образования ангиотензина-II как в крови, так и непосредственно в тканях, в частности, в сердце и сосудах.

Особое значение имеет торможение АПФ в почках. Результатом этой ингибиции является не только вазодилатация постгломерулярных сосудов с увеличением кровотока в мозговом слое и уменьшением реабсорбции натрия.

Поскольку АПФ одновременно является и кининазой-II, расщепляющей брадикинин, назначение ИАПФ приводит к удлинению сроков циркуляции брадикинина. Не исключено, что антигипертензивное действие ИАПФ частично обусловлено как симпатолитическим эффектом соединений, так и центральным действием препаратов за счет торможения локальной системы «ренин – ангиотензин» в мозговой ткани.

Гемодинамической основой антигипертензивного действия ИАПФ является снижение общего периферического сопротивления кровотоку. Оно проявляется уже при однократном приеме препаратов. Безусловным преимуществом ингибиторов АПФ перед другими соединениями, использующимися для лечения артериальных гипертензий, является отсутствие тахикардии, что может быть объяснено снижением активности симпатической нервной системы при уменьшении концентрации ангиотензина-II.

Однократный прием ИАПФ сопровождается закономерными изменениями активности ряда систем, имеющих отношение к регуляции артериального давления. Торможение образования ангиотензина-II приводит к повышению в крови концентрации ангиотензина-I, существенно возрастает и активность ренина плазмы. Длительная терапия ИАПФ вызывает изменения гемодинамики и активности регулирующих кровообращения систем, близкие к таковым при острых нагрузках. У большинства пациентов, кроме снижения артериального давления, отмечается постепенное уменьшение массы миокарда. Обратному развитию подвергаются и типичные для артериальной гипертензии структурные изменения сосудистой стенки.

В настоящее время ингибиторы АПФ используются при лечении больных как гипертонической болезнью, так и симптоматическими артериальными гипертензиями. Ингибиторы АПФ показаны и больным с гипертоническими кризами. При кризах предпочтительнее прием быстродействующих препаратов, в частности, каптоприла.

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов. Антагонисты ангиотензина-II делятся на две группы – соединения, являющиеся пептидами, и препараты непептидной природы.

Типичным представителем первой группы является *Саралазин* – блокирующий действие ангиотензина-II на уровне рецепторов к ангиотензину из-за конкурентного связывания с ними. Это действие распространяется как на рецепторы сосудистой стенки, так и на рецепторы в надпочечниках, контролирующие синтез и освобождение альдестерона. Кроме того, саралазин блокирует и другие рецепторы к ангиотензину (мозг, внутрипочечные).

Из препаратов другого ряда необходимо выделить два соединения – *Лозартан* и *Ирбесартан,* как производные бифенилтетразола, и *Валсартан* (*Диован*), как негетероциклическое соединение. Особенностью этих препаратов является их способность оказывать эффект при приеме внутрь. Считается, что не существует абсолютных противопоказаний для их применения.

Средства, усиливающие натрийурез (салуретики)

Производные бензотиазидов и соединения, влияющие на петлю Генле

В эту группу входят как производные тиазидов, так и часть тиазидоподобных сульфонамидов, действующих на уровне дистальных канальцев (*Хлортиазид, Гидрохдортиазид, Гипотиазид, Ацетозоламид, Хлорталидон*). Точкой приложения этих соединений является кортикальная часть восходящего колена петли Генле и начальная часть дистального извитого канальца, где осуществляется реабсорбция 5–10 % поступившего в этот отдел нефрона натрия. Все препараты поступают в канальцевую жидкость посредством гломерулярной фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах.

Уменьшение реабсорбции натрия и жидкости приводит к увеличению количества натрия и жидкости, поступающей в дистальный собирательный каналец и собирательные трубки, где завершается реабсорбция натрия, осуществляемая в значительной мере под влиянием альдестерона.

Таблица 2

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Table 2

Slow calcium channel blockers

Химическая структура	Препарат	Коммерческие названия
Пр. дигидропиридина		
Первое поколение	Нифедипин	Коринфар. Кордафлекс. Адалат. Кордипин. Фенигидин
Второе поколение	Нифедипин SR Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER Фелодипин Никардипин Исрадипин Лацидипин Нитрендипин	Адалат. Коринфар-ретард. Кордафлекс 20 мг-ретард. Кордипин-ретард Адалат СЛ ОСМО-Адалат ПрокардияXL Пердипин Плендил Кардене Ломир. Лациплл. Байпресс
Третье поколение	Амлодипин	Амлор. Норваск. Стамло
Пр. фенилалкиламинов		
Первое поколение	Верапамил	Изоптин. Финоптин. Лекоптин
Второе поколение	Верапамил SR Анипамил	Галлопамил Изоптин SR
Пр. бензотиазепина		
Первое поколение	Дилтиазем	Кардизем
Второе поколение	Дилтиазем PP. Дилтиазем SL. Клентиазем	Кордил

Как кратковременное, так и длительное применение тиазидовых диуретиков приводит к снижению повышенного артериального давления, что обусловлено уменьшением содержания натрия и объема циркулирующей плазмы. Антигипертензивный эффект диуретиков сопровождается повышением сопротивления почечному кровотоку. В дальнейшем при продолжающейся монотерапии наряду со снижением давления, отмечается увеличение почечного кровотока из-за снижения сопротивления почечных сосудов.

Тиазидовые диуретики могут применяться для коррекции артериальной гипертензии при ее различных формах. При назначении в качестве средства монотерапии тиазидовые диуретики обеспечивают антигипертензивный эффект у 50 % пациентов. К сожалению, предсказать индивидуальный ответ больного на прием препаратов невозможно.

В последние годы в клинической практике для лечения больных с артериальной гипертензией в виде монотерапии стал широко использоваться *Индопамид* (*Тензар, Лорвас, Арифон*). При назначении больным с мягкой и умеренной артериальной гипертензией раз в день препарат обеспечивает снижение артериального давления у 60–80 % больных.

Если действие тиазидовых диуретиков связано с влиянием препаратов на канальцевый аппарат почки, то такие препараты, как *Фуросемид* (*Лазекс*) и *Урегит* (*Этакриновая кислота*), относятся к петлевым диуретикам. Близок по механизму действия к петлевым диуретикам *Клопамид* (*Бринальдикс*).

Петлевые диуретики поступают в просвет канальца путем как фильтрации в клубочках, так и секреции в проксимальных канальцах, что обеспечивает их высокую концентрацию в петле Генле. Натрийуретическое действие петлевых диуретиков обусловлено изменением способности мембраны эпителиальных клеток к реабсорбции натрия. Одновременно тормозится реабсорбция и калия.

Фармакодинамика петлевых диуретиков принципиально не отличается от таковой тиазидовых диуретиков. Однако поскольку петлевые диуретики отличают кратковременность и выраженность диуретического эффекта (начало действия при приеме внутрь через 20–30 мин, максимум эффекта – через 2 ч, продолжительность – 8 ч), то и характер изменений гемодинамики при их применении оказывается более выраженным. Возникающий при приеме петлевых диуретиков натрийурез и диурез приводят к значительной стимуляции симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы.

Петлевые диуретики редко используются для систематической терапии больных с артериальной гипертензией. Показаниями к их применению являются неотложные состояния (гипертонические кризы), а также артериальная гипертензия у пациентов с резким нарушением клубочковой фильтрации.

Калийсберегающие диуретики

К калийсберегающим диуретикам относят препараты, натрийуретическое действие которых реализуется на уровне дистальной части нефрона. В эту группу входят *Триамтерен, Амилорид*, химически близкие к ним соединения и *антагонисты альдестерона* (*Спиронолактон, Верошпирон, Эплеренон*). Считается, что диуретическое действие амилорида и триамтерена обусловлено непосредственной блокадой натриевых каналов апикальных мембран эпителиальных клеток. Возможность прямого влияния препаратов этой группы на натриевый насос объясняет достаточно быстрое усиление диуреза при их применении. Натрийуретическое действие антагонистов альдестерона связано с их способностью соединяться с рецепторами к минералокортикоидам, локализованным на апикальной мембране эпителия собирательных трубок и дистальных канальцев. Блокада действия альдестерона в сочетании с увеличением калия и уменьшением натрия в плазме крови способствует усилению синтеза альдестерона и снижению диуретической эффективности этих препаратов.

Калийсберегающие диуретики вызывают очень умеренный натрийурез. Поэтому чаще они используются в комбинации с другими диуретическими препаратами, обладающими выраженной натрийуретической активностью, сочетающейся с усилением калийуреза.

Средства, непосредственно влияющие на гладкие мышцы

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) объединяют препараты трех различных химических групп (табл. 2), различающихся по фармакологическим свойствам и клиническому применению. Выделяют три поколения БКК. Первое поколение – соединения с обычной длительностью действия. Второе поколение – препараты с длительным периодом полувыведения. Третье поколение представляет один препарат – производное дигидропиридина *Амлодипин* (табл. 2).

Способность БКК снижать артериальное давление обусловлено их влиянием на вход ионов кальция через соответствующие L-каналы мембраны кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток и снижением концентрации свободного кальция в цитоплазме.

При этом взаимодействие БКК с рецепторами зависит от состояния кальциевых каналов. В частности, сродство нифедипина к рецепторам увеличивается, если канал находится в инактивированном состоянии, а верапамила – при открытых, активных каналах. Это определяет сродство определенных БКК к мышцам сердца и сосудов. В гладкомышечных клетках сосудов во время тонического сокращения увеличивается доступность инактивированных каналов и увеличивается связывание нифедипина с рецепторами. В то же время в функционирующем миокарде время инактивации кальциевых каналов короче, и нифедипин в терапевтических дозах (которые вызывают дилатацию сосудов) мало воздействует на миокард и не влияет на узлы автоматизма. Верапамил и дилтиазем, напротив, легко проникают к местам связывания с рецепторами и воздействуют на кардиомиоциты и пейсмекерные клетки атриовентрикулярного соединения. Селективнсть нифедипина и амлодипина в отношении сосудов в 10 раз, а флодипина и исрадипина – в 100 больше, чем в отношении миокарда по сравнению с верапамилом и дилтиаземом. Препараты с высокой сосудистой селективностью чаще применяются и более эффективны при лечении артериальной гипертензии, чем стенокардии.

Избирательность БКК в отношении сосудов рассматривается как желательное свойство, однако существенным недостатком высокой сосудистой селективности производных дигидропиридина является активация симпатической нервной системы, обусловленная рефлекторными механизмами.

Для лечения больных артериальной гипертензией чаще используются производные дигидропиридина. Нифедипин короткого действия целесообразно применять внутрь для купирования гипертонических кризов.

Прямые вазодилататоры

К препаратам этой группы относятся *Гидралазин*, *Миноксидил* и *Диазоксид*. Химическая структура гидралазина и миноксидила близка: оба препарата являются производными фталазина. Соответственно, клиническая структура и фармакокинетика этих соединений похожа.

Механизм действия прямых вазодилататоров, по-видимому, обусловлен тем, что соединения уменьшают концентрацию свободного кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток, что может быть связано как с нарушениями входа кальция в клетки, так и с торможением его освобождения из внутриклеточных структур.

Гемодинамический механизм действия препаратов обусловлен снижением общего периферического сопротивления кровотоку. Снижение артериального давления приводит к рефлекторной активации симпатической нервной системы, проявляющейся в тахикардии и увеличении минутного объема кровообращения. Гидралазин и миноксидил вызы-

вают увеличение и ренина плазмы крови. Гипотензивное действие миноксидила выражено в бóльшей степени, чем у гидралазина.

Гидролазин и миноксидил могут применяться при лечении артериальной гипертензии разного генеза. Гидралазин для парэнтерального введения может быть использован для купирования гипертонического криза.

Диазоксид по своей химической структуре близок к тиазидовым диуретикам, но лишен натрийуретических и диуретических свойств. В клинической практике диазоксид преимущественно используется для внутривенного введения при гипертонических кризах и других неотложных состояниях, требующих быстрого снижения артериального давления. Однако вследствие большой длительности действия препарат не может быть использован для «управляемой» гипотензии.

Другие антигипертензивные средства

Соединения, входящие в эту группу (*Кетансерин*, *Илопрост*), пока не находят широкого клинического применения. Для лечения больных с гипертензиями большого круга кровообращения широкого применения не нашли и антагонисты эндотелина (*Бозентан*).

Артериальная гипертензия и ее осложнения являются одной из основных причин смертности населения. Поэтому понятна необходимость постоянного обновления арсенала лекарственных препаратов для терапии этого заболевания. При этом поиск перспективных соединений идет как в отношении нейротропных средств, так и препаратов, влияющих на базальный сосудистый тонус. Учитывая, что одной из причин повышенного артериального давления является увеличение «жесткости» сосудов, перспективным представляется поиск фармакологических веществ, влияющих на эндотелий сосудов и увеличивающих их растяжимость.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств. – М.: Медицина, 1978. – 270 с. [Val'dman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Klinicheskaya neirofarmakologiya gipotenzivnykh sredstv. Moscow, Meditsina, 1978:270. (In Russ.)].

2. Фармакологическое изучение гипотензивных средств центрального действия / под ред. А. В. Вальдмана. – Л.: I ЛМИ, 1975. – 151 с. [Farmakologicheskoe izuchenie gipotenzivnykh sredstv tsentral'nogo deistviya. Pod red. A. V. Val'dmana. Leningrad, I LMI, 1975:151. (In Russ.)].

3. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. – М.: Медицина, 1976. – 464 с. [Folkov B, Nil E. Krovoobrashchenie. Moscow, Meditsina, 1976:464. (In Russ.)].

4. Антигипертензивные препараты / В. А. Алмазов, В. А. Цырлин, Н. П. Маслова, Е. В. Шляхто. – Л.: СПбГМУ, 1997. – 232 с. [Almazov VA, Tsyrlin VA, Maslova NP, Shlyakhto EV. Antigipertenzivnye preparaty. Leningrad, SPbGMU, 1997:232. (In Russ.)].

5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. – СПб., 2008. – 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Vegetativnaya nervnaya sistema i arterial'naya gipertenziya. SPb., 2008:312. (In Russ.)].

6. Орлов Р. С., Ноздрачев А. Д. Нормальная физиология. – М., 2010. – 832 с. [Orlov RS, Nozdrachev AD. Normal'naya fiziologiya. Moscow, 2010:832. (In Russ.)].

Информация об авторе

Цырлин Виталий Александрович – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.

Author information

Tsyrlin Vitaly A. – PhD, Professor, chief researcher of the V. A. Almazov National medical research centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.