

# PREGLED ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL

Mojca Kržan



Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno  
toksikologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana

# Krvni tlak

$$KT = UV \times PU$$

KT – krvni tlak

UV – utripni volumen

PU – periferni upor





# Hipertenzija

115/75 mmHg (zlati standard - Mayo klinika)

120/80 mmHg to 139/89 mmHg =  
prehipertenzija

130/80 mmHg (rizični dejavnik pri bolnikih z  
diabetesom in ledvičnimi boleznimi)

$\geq 140/90$  mmHg = hipertenzija





# Hipertenzija

Primarna - esencialna

Sekundarna – ledvične in endokrine bolezni





# Hipertenzija

Zgodaj:  $\uparrow$  UV, PU normalen

Pozno: UV normalen,  $\uparrow$  PU

Vzroki:

$\downarrow$  izločanje Na prek ledvic  $\Rightarrow \uparrow$  ANF ( $\uparrow$  PU)

$\uparrow$  RAS

$\uparrow$  Sym





# Etiologija

Okolje: vnos soli, debelost, poklic, uživanje alkohola....

Vnos soli (60% bolnikov je občutljivih)

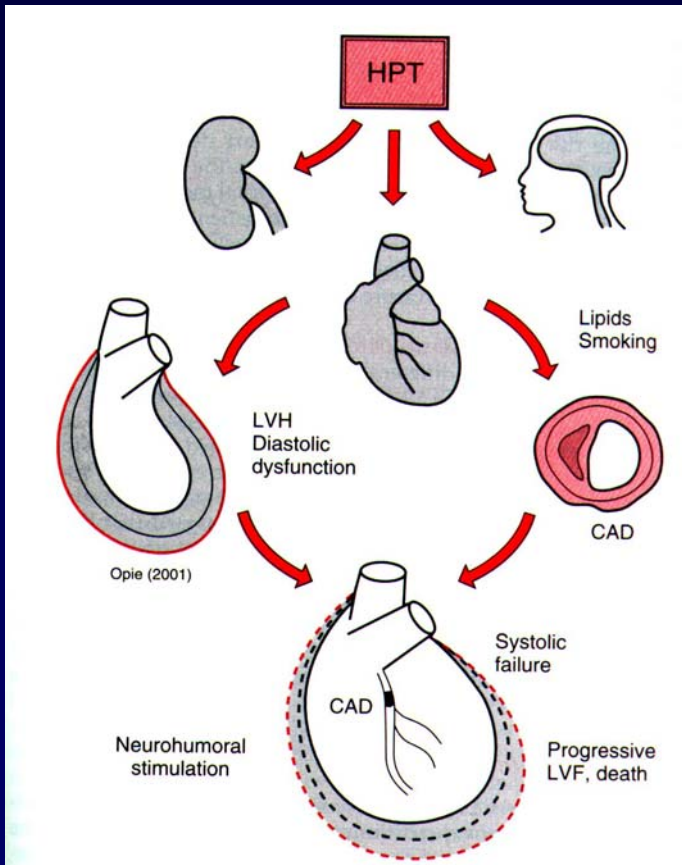
Renin

Inzulinska rezistenca (hiperinzulinemija - metabolni sindrom)

Geni (več kot 50; 30% možnost podedovanja)



# Posledice hipertenzije

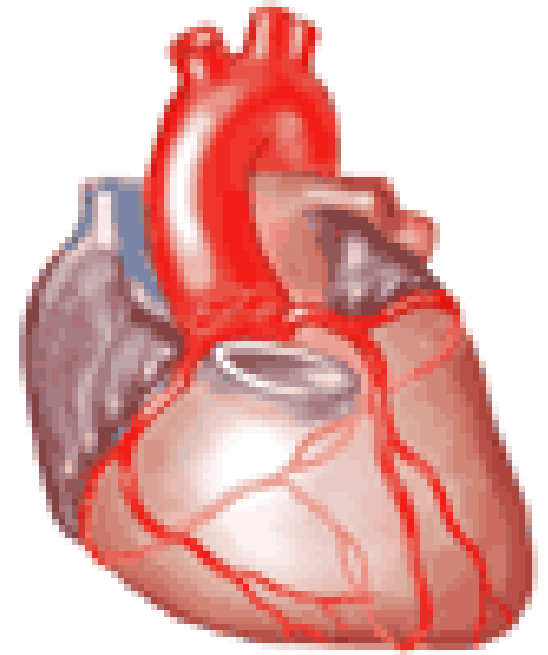


CVI  
AMI  
Srčno popušćanje  
Retinopatija  
Nefropatija



# SRCE

- sprememba diastolična funkcije levega prekata
- hipertrofija levega prekata
- zmanjšana koronarna rezerva





# OŽILJE



hipertrofija medije  
pri uporovnih arterijah in arteriolah

zmanjšana raztegljivost

**zvečanje perifernega upora**

Če so prisotni tudi drugi dejavniki,  
(hiperholesterolemija)

**pospešena ateroskleroza**

# OŽILJE

**Preoblikovanje žilja in razvoj ateroskleroze sta povezana z motenim delovanjem:**

**žilnega endotelija**

**oksidativnim stresom**

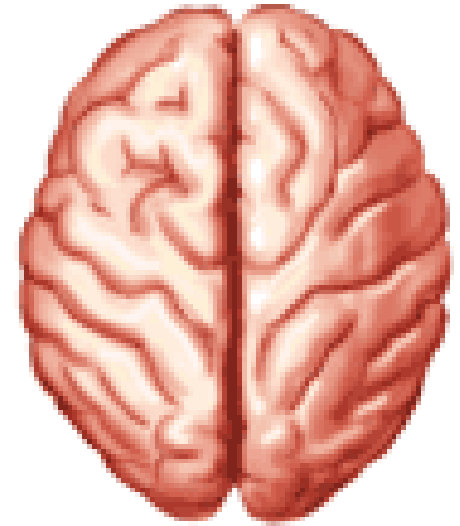
**učinki angiotenzina II**

**Kronično delovanje angiotenzina II povzroči preko AT1 receptorjev moteno delovanje endotelija, togost žilja, pospešeno aterosklerozo in hipertrofijo levega prekata.**



# OSREDNJE ŽIVČEVJE

prilagoditvene in degenerativne spremembe v možganskih uporovnih žilah:



pospešen razvoj ateroskleroze

- sakularne anevrizme
- lipohialinoza
- mikroanevrizme
- Binswagnerjeva demielinizacija s progresivno demenco
- okvarjena sposobnost žil za vazodilatacijo, zmanjšana toleranca za znižanje krvnega tlaka

možganska kap

# LEDVICE: nefroskleroza

## žilne spremembe:

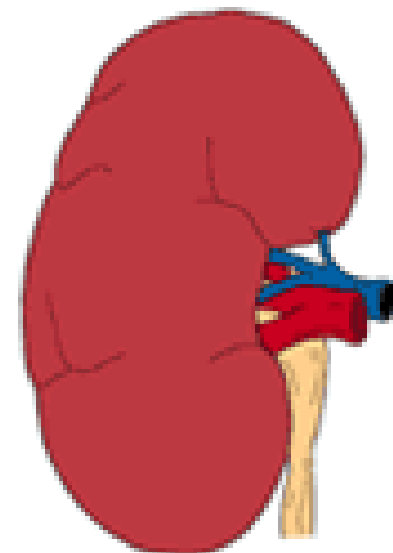
- segmentna hialinoza
- mišična hiperplazija miocitov intime

## glomerulne spremembe:

- globalna in segmentna skleroza
- ishemični kolaps glomerulnih kapilar

## tubulointersticijske spremembe:

- atrofija tubulov
- intersticijski nefritis



**ledvično popuščanje**



# OČI

## **hipertenzijska retinopatija:**

**fokalno ali generalizirano zoženje arteriol  
mikroanevrizme, krvavitve v mrežnico  
bombažno-volnaste pege, trdi eksudati  
oteklina papile vidnega živca**

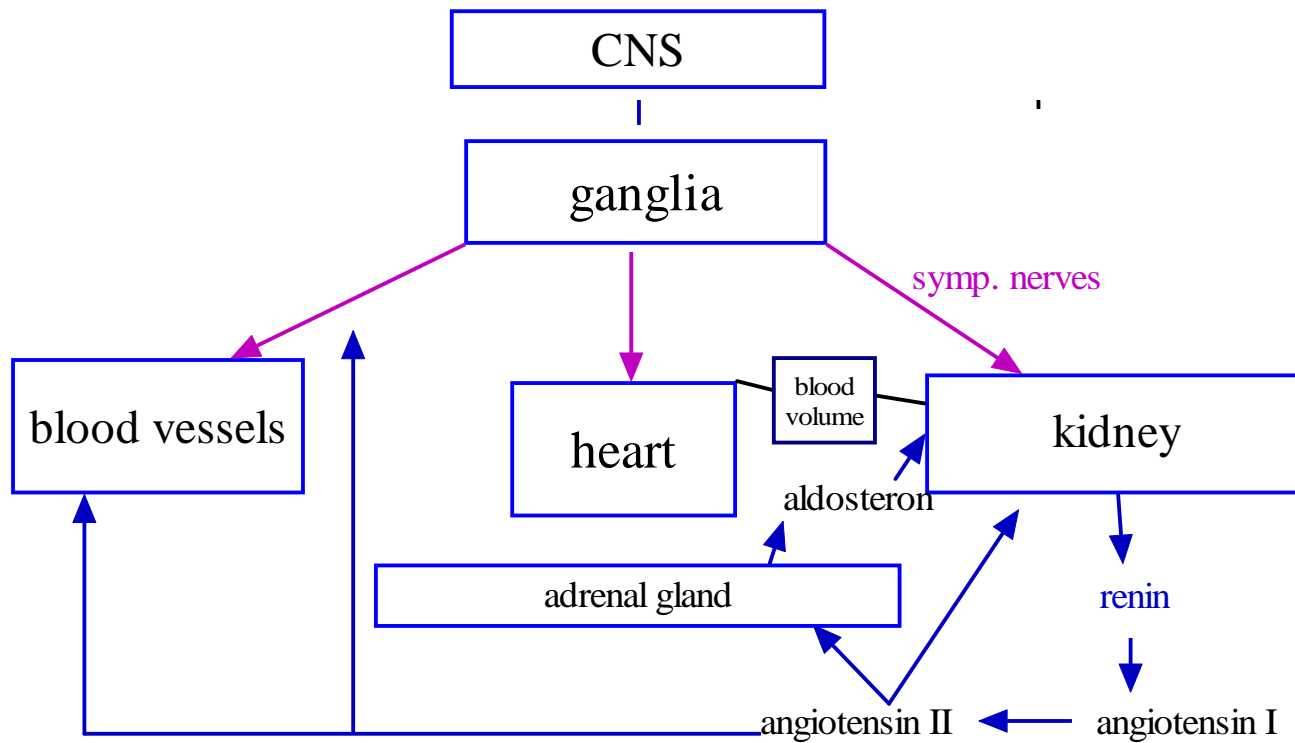
## **hipertenzijska nevropatija vidnega živca:**

**edem papile zaradi ishemije in zvečanega  
znotrajlobanjskega tlaka**

## **hipertenzijska horioidopatija:**

**ishemija šarenice, posledice na mrežničnem  
pigmentnem epiteliju in mrežnici**





# STEP CARE: RIGID vs LIBERAL

Opie (2001)

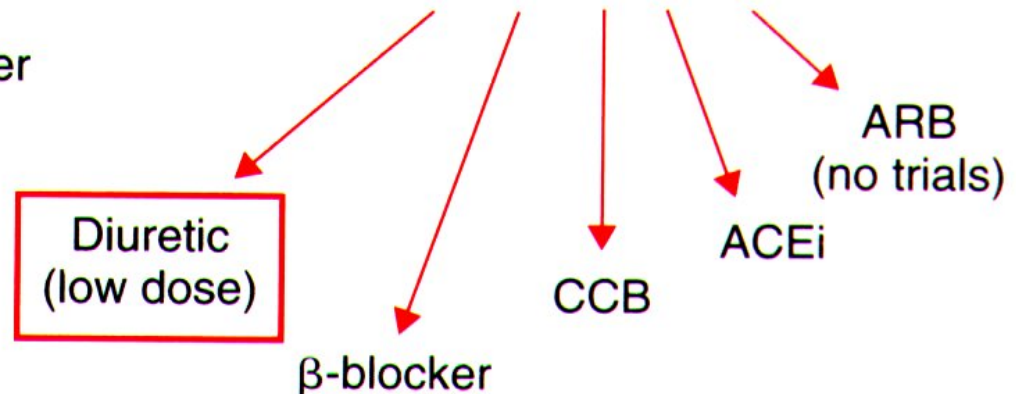
## OLD

*Some variation of:*

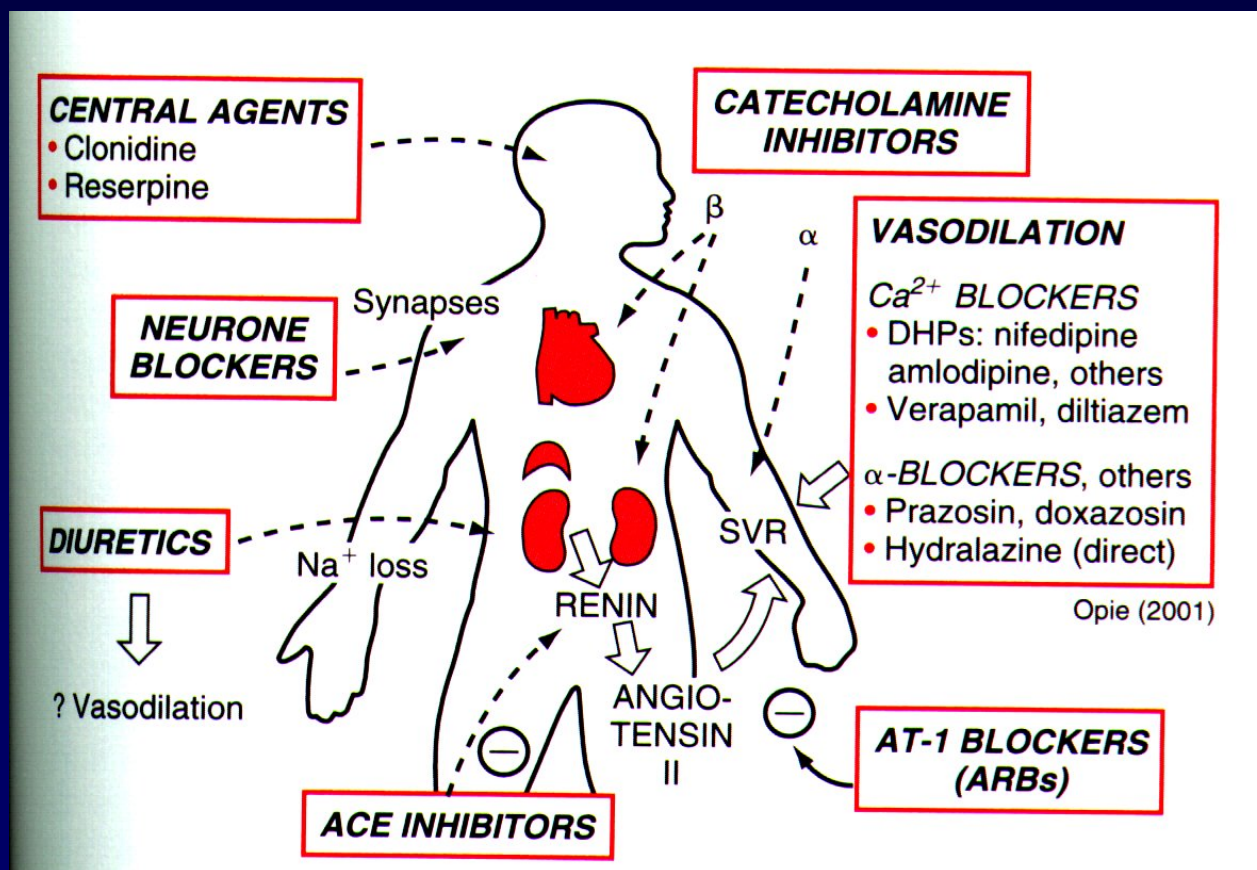
1. Diuretic or  $\beta$ -blocker
2. Combination
3. Vasodilation
4. Central agents

## NEW APPROACH

*Evidence-based and patient guided choice of*



# Mesta delovanja antihipertenzivnih zdravil





# Sistemi, ki regulirajo krvni tlak

- **Simpatično živčevje**
- **Sistem renin-angiotenzin-aldosteron**
- **Endotelijski avtakoidi**
- **Vazoaktivni peptidi**

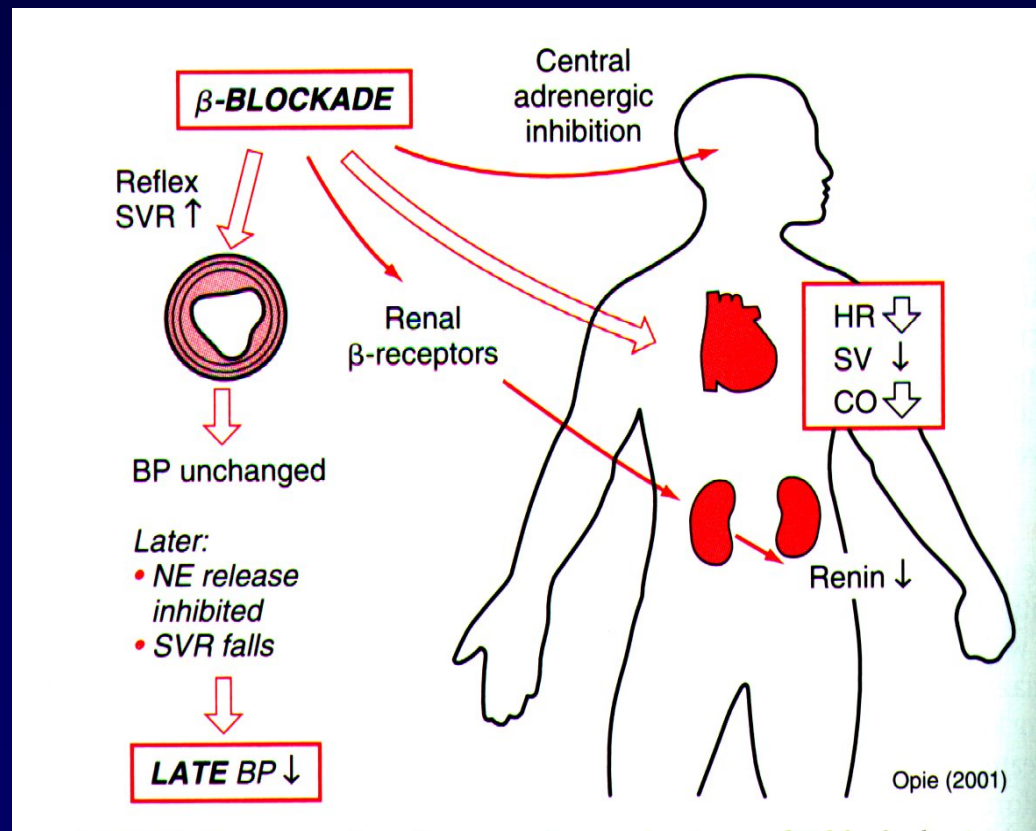
# Simpatično živčevje

- **Centralno delujoči simpatikolitiki (klonidin, metildopa)**
- **Ganglijski blokatorji**
- **Blokatorji adrenoceptorjev  $\beta$**
- **Blokatorji adrenoceptorjev  $\alpha$**
- **Blokatorji  $\alpha$  in  $\beta$  receptorjev**

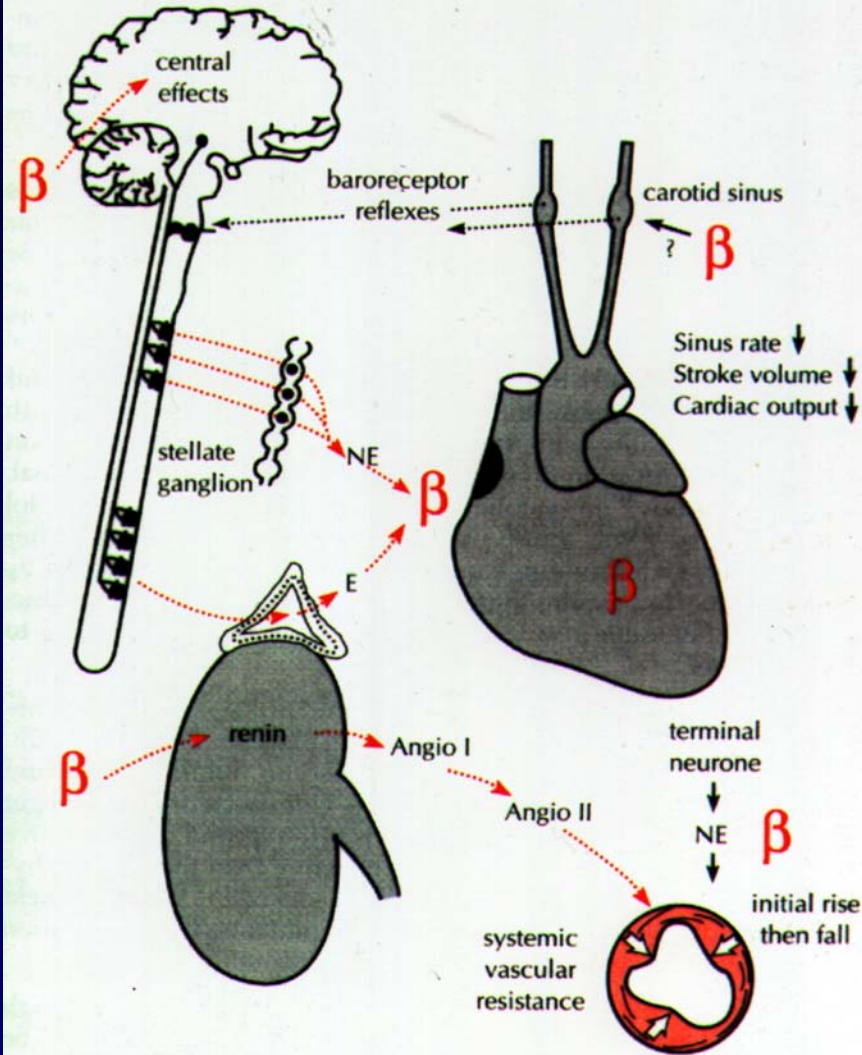
# Generacije zaviralcev na adrenergičnih receptorjih $\beta$

- **1. generacija – neselektivni blokatorji  $\beta$  receptorjev (propranolol)**
- **2. generacija – selektivno delovanje na  $\beta_1$  podtip receptorja (atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol)**
- **3. generacija – intrinzično  $\beta_2$  selektivno mimetično delovanje in blokada  $\alpha_1$  podtipa receptorjev (labetolol, karvedilol)**

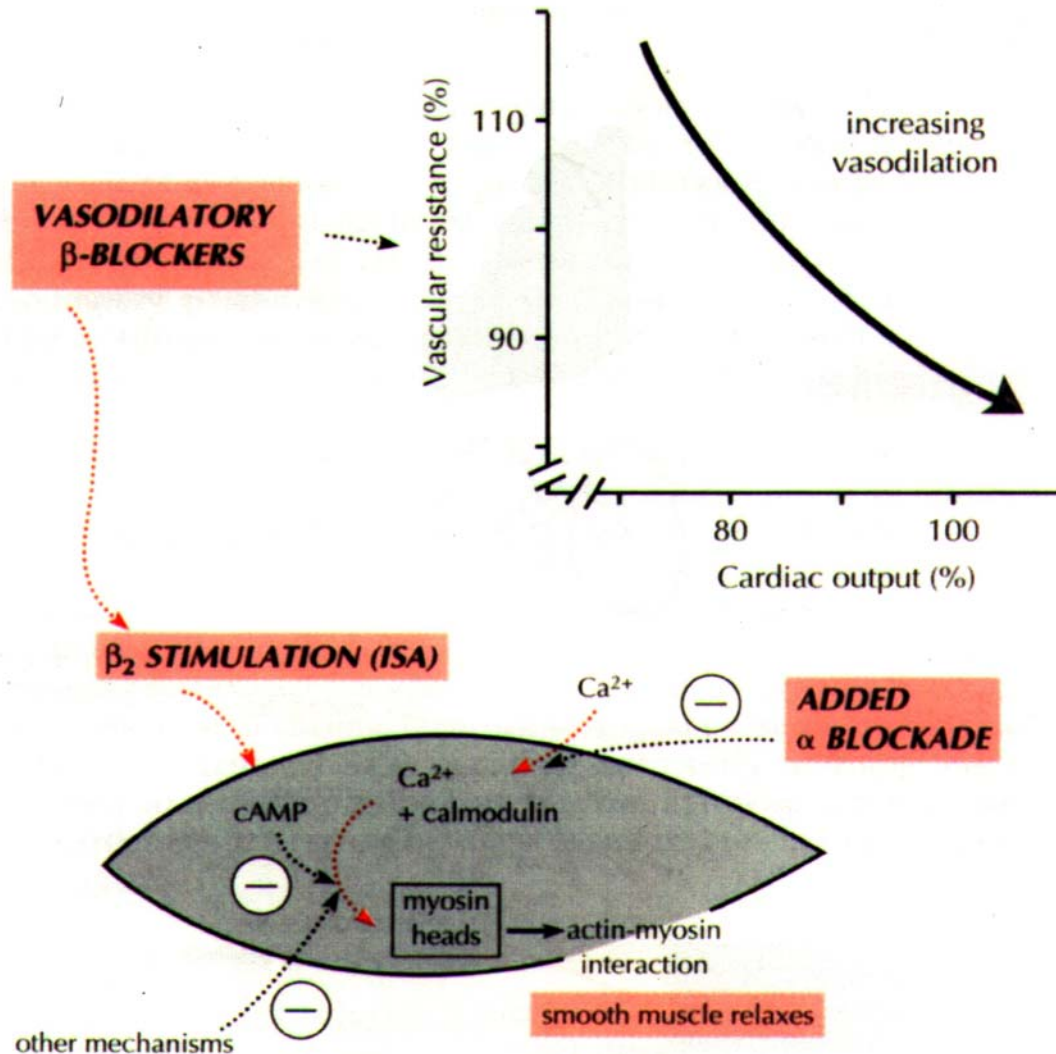
# Mehanizem delovanja blokatorjev adrenergičnih receptorjev $\beta$



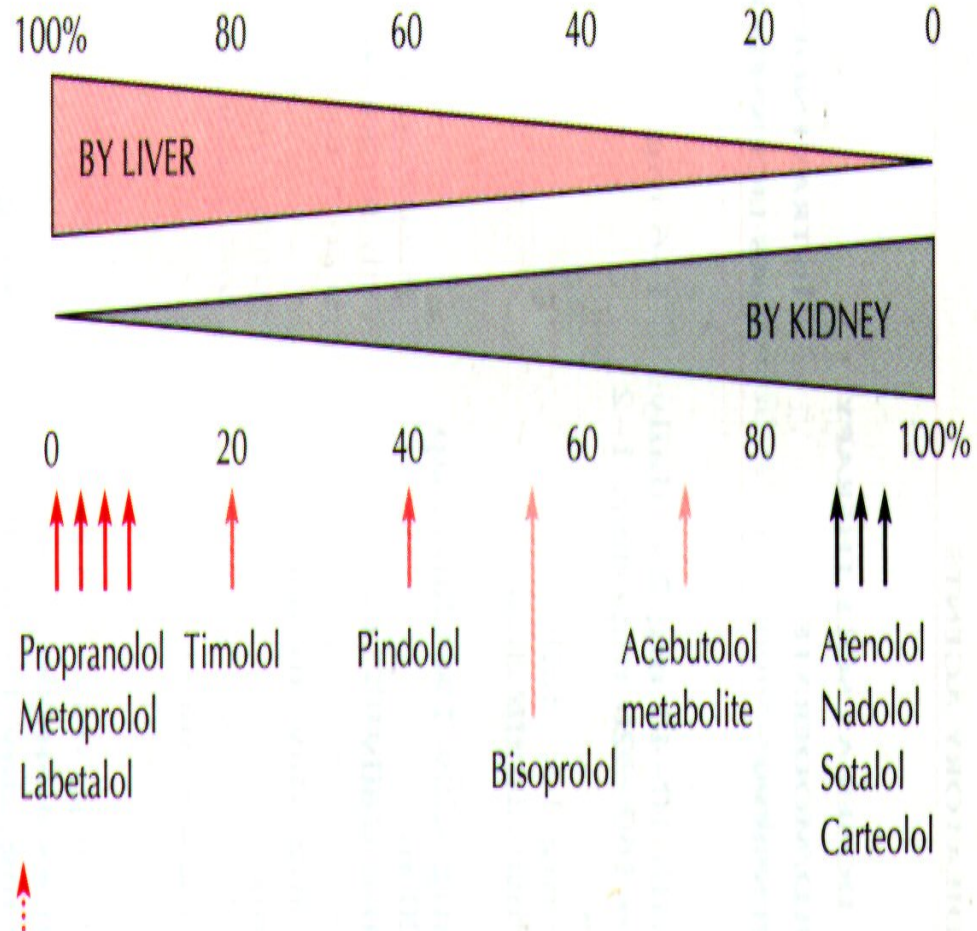
# BP AND $\beta$ -BLOCKERS



## VASODILATORY $\beta$ -BLOCKERS



## ROUTE OF ELIMINATION



# Neželeni učinki zaviralcev adrenergičnih receptorjev $\beta$

- **Delovanje na gladko mišico (bronhospazem, mrzle ekstremitete, impotenca)**
- **Delovanje na srce (bradikardija, blok prevajanja, negativno inotropno delovanje)**
- **Delovanje na CŽS (nespečnost, depresija)**



# Kontraindikacije za uporabo blokatorjev adrenergičnih receptorjev $\beta$

- **Bolezni pljuč (astma, bronhospazem)**
- **Bolezen sinusnega vozla**
- **Reynaudov fenomen**
- **Bolezen perifernega ožilja**
- **Ledvična insuficienca**
- **Diabetes**

# Idealen blokator adrenergičnih receptorjev $\beta$

- vodotopen
- kardioselektiven
- Dolgo delujoč

# Zaviralci adrenergičnih receptorjev $\alpha_1$

- **vežejo se na adrenergične receptorje  $\alpha_1$  v žilah**
- **primeri: prazosin, doksazosin, terazosin**
- **stranski učinki: zaspanost, posturalna hipotenzija, občasna tahikardija**
- **niso kontraindicirani pri bolnikih z diabetesom, hiperlipidemijami, hipertrofijo prostate**

# Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila

- **Delovanje:** zaradi aktivacije presinaptičnih  $\alpha_2$ -adrenoceptorjev inhibirajo sproščanje noradrenalina
- **primeri:** klonidin, metildopa
- **Stranski učinki:** sedacija, glavobol, zmedenost, depresija, impotenca, vertigo, suha usta..
- **Modulacija sproščanja noradrenalina prek aktivacije imidazolinski receptorjev I<sub>1</sub>.**
- **primer:** moksonodin
- **Stranski učinki:** depresija, utrujenost, suha usta.

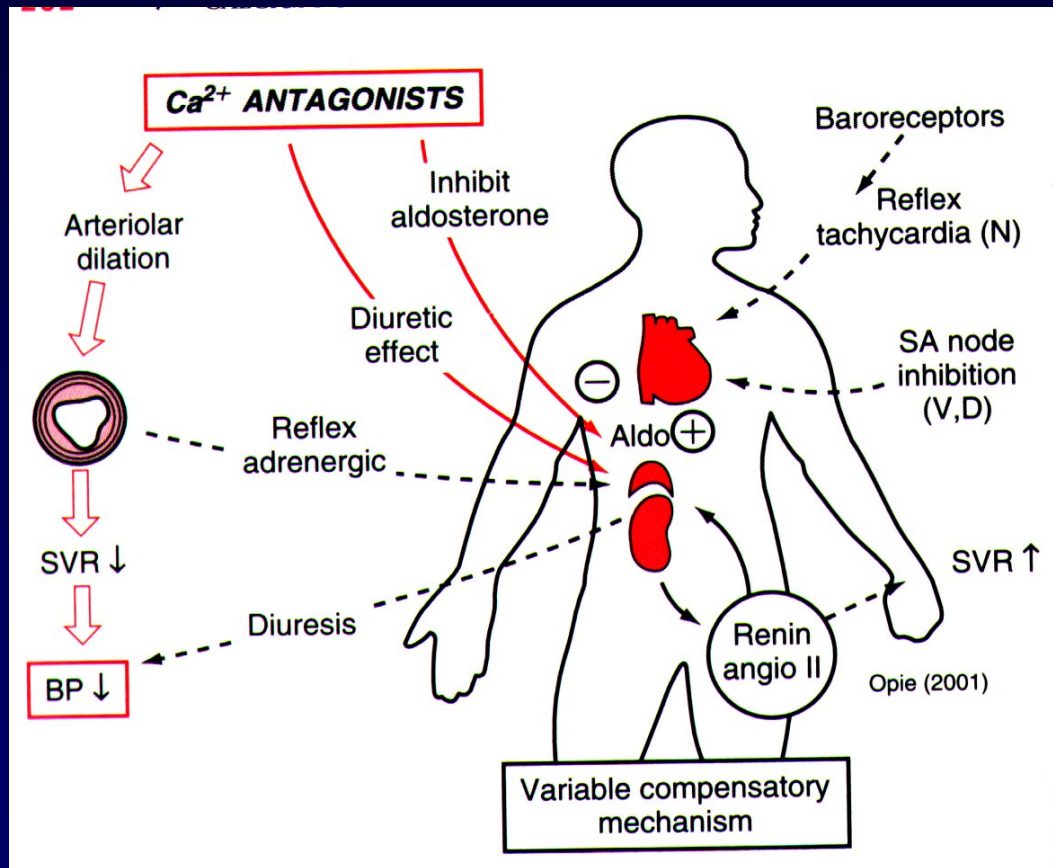
# Zaviralci kalcijevih kanalov

- **Dihidropiridinski**  
blokirajo L-tip kalcijevih kanalov  
delujejo predvsem na vaskularno gladko mišico
- **Nedihidropiridinski**  
blokirata L-tip kalcijevih kanalov  
klinično dokazana depresija SA in AV vozla  
vplivata na kontraktilnost miokarda,  
vazodilatacija

# Generacije blokatorjev kalcijevih kanalov

- **Prva generacija: verapamil, diltiazem, nifedipin**
- **Druga generacija: amlodipin, felodipin, isradipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin, nisoldipin....**

# Mehanizem delovanja blokatorjev kalcijevih kanalov



# Farmakokinetika blokatorjev kalcijevih kanalov

- **Dobra absorbcija iz GIT**
- **Izrazit metabolizem prvega prehoda**
- **Več odmerkov dnevno**



# Stranski učinki blokatorjev kalcijevih kanalov

- **Vsi**  
glavobol, edemi, naval krvi v glavo,  
omotičnost, možna srčna odpoved
- **Verapamil**  
konstipacija

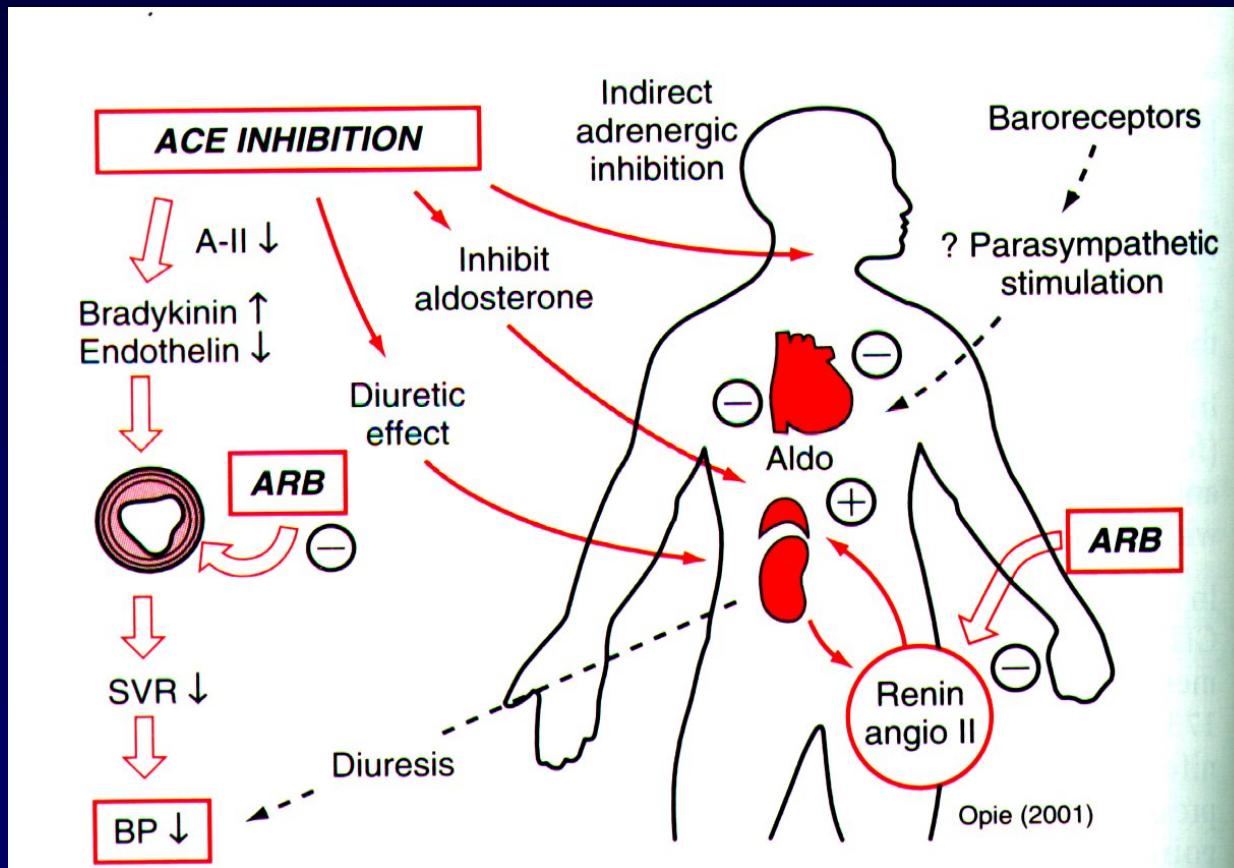
# Kontraindikacije za uporabo zaviralcev kalcijevih kanalov

- **Bolezen sinusnega vozla**
- **Jemanje digitalisa**
- **Blok prevajanja**
- **Srčna odpoved**

# Generacije inhibitorjev ACE

- **razred I**  
**kaptopril**
- **razred II – prozdravila**  
**benazepril, enalapril, fosinopril, kvinapril**
- **razred III – vodotopni**  
**lisinopril**

# Mehanizem delovanja ACE inhibitorjev



# Mehanizmi delovanja inhibitorjev ACE

- Inhibirajo nastanek angiotenzina II
- Zmanjšajo sekrecijo aldosterona
- Vazodilatacija v ledvicah zmanjša natriurezo
- Zmanjšana razgradnja bradikinina
- Inhibirajo lokalno nastajanje angiotenzina II v miokardu in žilah
- Lahko izboljšajo inzulinsko rezistenco

# Neželeni učinki inhibitorjev ACE

- Kašelj
- Ortostatska hipotenzija
- Reverzibilna ledvična odpoved
- Angioedem
- Hiperkaliemija
- Embriopatije
- Neutopenija /agranulocitoza (visoki odmerki)
- Izguba okusa

# Kontraindikacije za uporabo inhibitorjev ACE

- **Bilateralna stenoza ledvičnih arterij**
- **Ledvična odpoved**
- **Bolezni imunskega sistema**
- **Nevtropenija**
- **Hipotenzija**
- **Nosečnost**

# Antagonisti receptorjev za angiotenzin-II

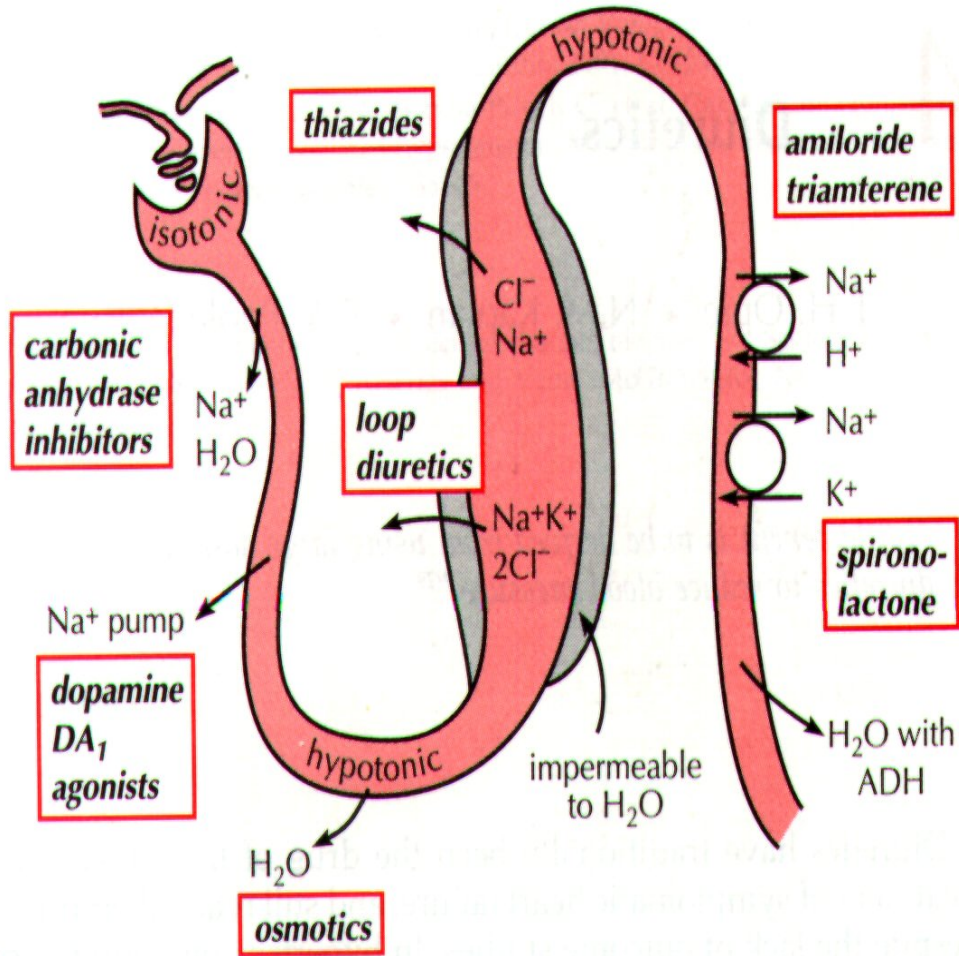
- **primeri: losartan, irbesartan, telmisartan, valsartan**
- **Prednosti: ni učinkov, ki jih posreduje bradikinin (npr. kašelj), padec holesterola v serumu**
- **Pomanjkljivosti: ni vazodilatacije v ledvicah, ni zaščite endotelija.**



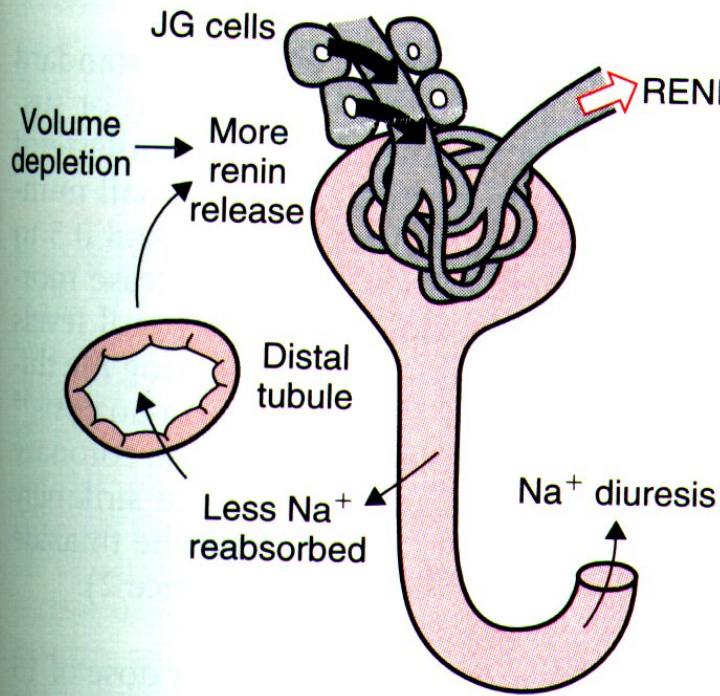
# Diuretiki - razdelitev

- **Diuretiki zanke – inhibirajo  $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$  ko-transporter (furosemid, bumetamid)**
- **Tiazidni diuretiki- inhibirajo  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  ko-transporter (tiazidni diuretiki)**
- **Diuretiki, ki zadržujejo kalij – blokirajo  $\text{Na}^+$  kanale (triamteren, amilorid)**

## DIURETIC SITES OF ACTION



# DIURETIC EFFECTS



# ACE INHIBITOR

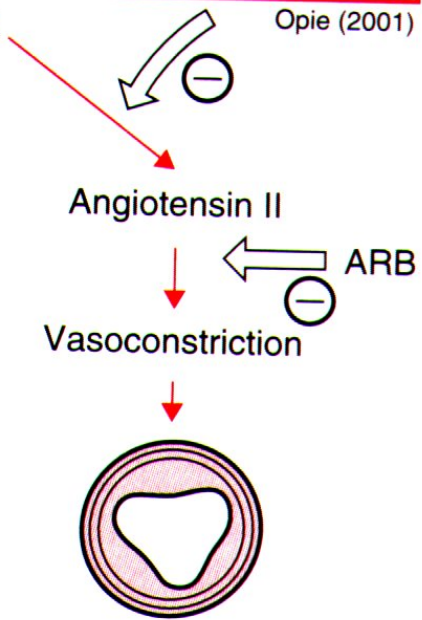


FIGURE 7-5 Diuretic effects of ACE inhibitors

# Stranski učinki diuretikov

- **Motena toleranca za glukoza**
- **Protin**
- **Impotenca**
- **Letargija**
- **Navzeja, omotičnost, glavoboli**
- **Motnje v sestavi elektrolitov**

# Kontraindikacije za uporabo diuretikov

- **ventrikularne aritmije**
- **hipokaliemija**
- **nosečnost**

# Učinki kombinacij antihipertenzivnih zdravil

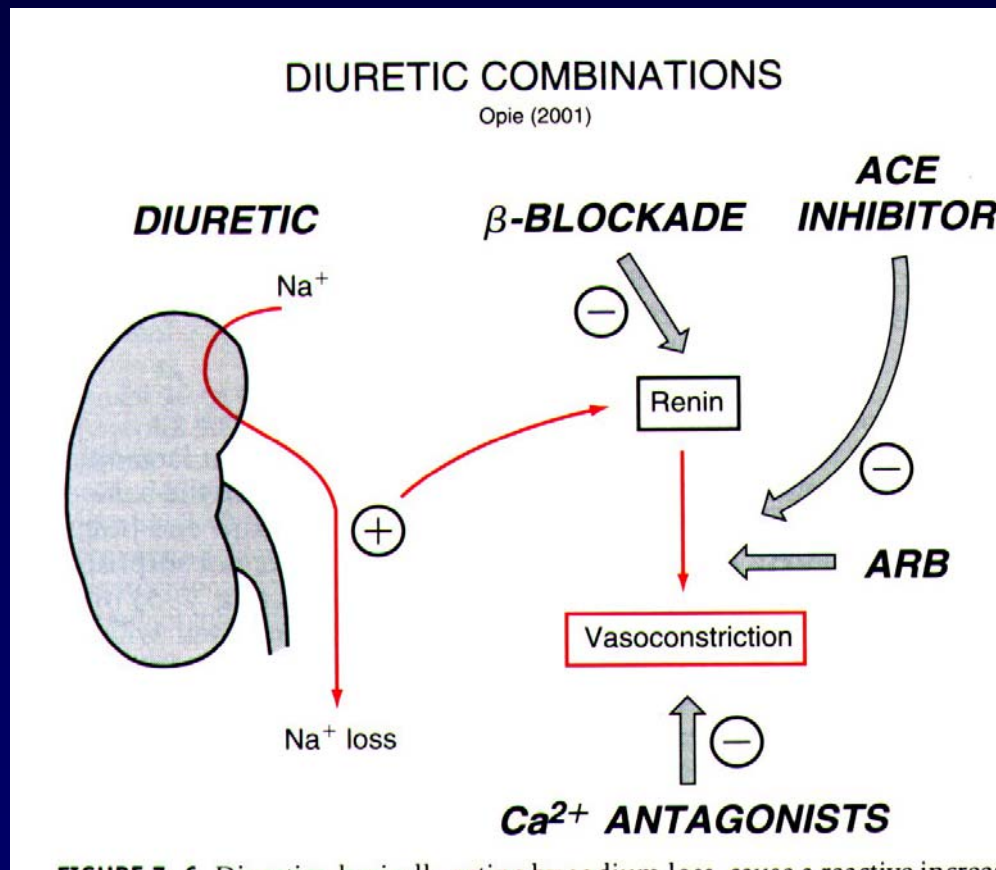


FIGURE 7-6 Diuretics, by collecting hypotension, cause a reactive increase

# Minoksidil

- **Aktiven je metabolit minoksidil-N-O-sulfat**
- **Mehanizem delovanja: odpira od ATP-odvisne K<sup>+</sup>-kanale**
- **t 1/2 = 1 – 4 dneve**
- **Stranski učinki: hirsutizem, refleksna tahikardija**

# Hidralazin

- **Neposreden vazodilatator – mehanizem delovanja še ni jasen**
- **Hidralazin se acetilira (individualne variabilnosti v hitrosti razgradnje)**
- **$t_{1/2} = 60 - 120$  min; hipotenziven učinek traja do 12 ur**



# Natrijev nitroprusid

- Eksogeni vir NO
- Kratek  $t_{1/2}$
- pomanjkljivosti: le za i.v. uporabo in kratkotrajno zdravljenje

## HYPERTENSION AND CONCOMITANT DISEASE

Opie (2001)

■ Drugs to avoid

■ Care required

D = diuretic

α = alpha-blockers

C = central agent

	D	β-B	Ca <sup>2+</sup>	ACE	α	C	ARB
Aortic stenosis		■	■	■	■		■
Asthma		■					
Congestive heart failure		■	■		■		
Cough				■			
Depression, psychogenic		■				■	
Diabetes, pre-diabetes	■	■					
Gout	■						
Insulin resistance	■	■					
Lipid disorders	■	■					
Peripheral vascular disease		■					
Pregnancy	■	■	■	■	■		■
Bilateral renal artery stenosis				■			■

**FIGURE 7-10** Effect of various concomitant diseases on choice of antihypertensive therapy. β-B = β-blockers, Ca<sup>2+</sup> = calcium channel blocker, ACE = ACE inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker. (Figure © L.H. Opie 2001.)

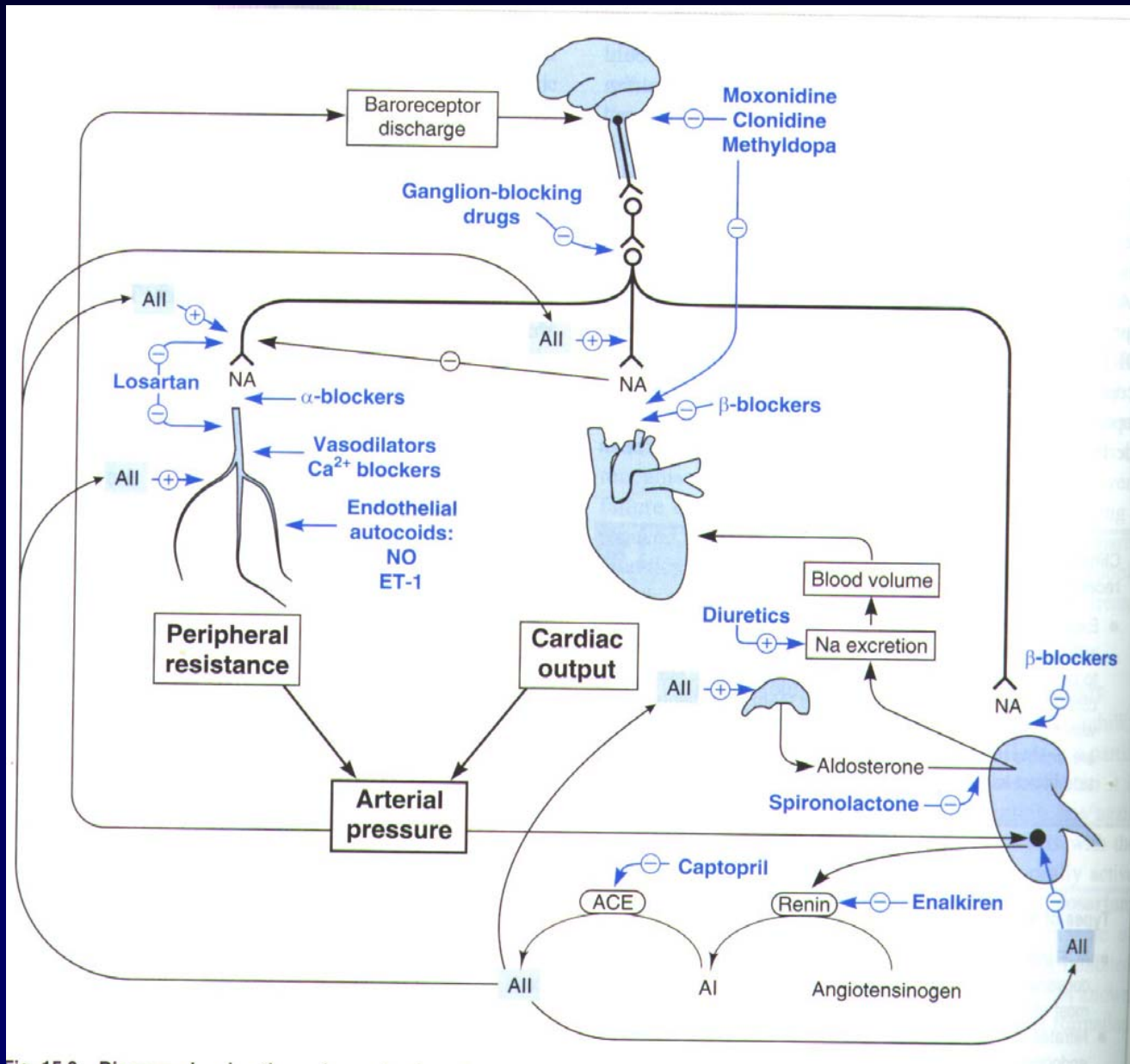


Fig. 15.9. Physiological regulation of arterial pressure.

# Sklepi

- **Zaenkrat še ni idealnega antihipertenzivnega zdravila.**
- **Zaenkrat še ni zdravila, ki bi ga lahko uporabljali pri vseh bolnikih s hipertenzijo.**
- **Idealno antihipertonično zdravilo bi moralo biti učinkovito, ne bi smelo imeti interakcij z drugimi zdravili in bi moralo omogočiti dobro kvaliteto življenja.**

# VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL

