

ANTHİPERTENSİVO ZĀĻU farmakoloģija

Hipertensija ir saistīta ar sirds un asinsvadu slimībām un palielinātu miokarda infarkta un insulta risku. Pētījumi liecina, ka pat neliels asinsspiediena pazeminājums var samazināt šos riskus par trešdaļu. Augsta asinsspiediena ārstēšanā tiek izmantoti antihipertensīvie līdzekļi.

IZPLATĪBA

2017. gada novembrī tika mainīti kritēriji hipertensijas pacientu diagnosticēšanai. Iepriekš pacientam rekomendētā asinsspiediena skaitlis-kā izteiksme 140/80 mm Hg tagad ir samazināta līdz 130/80 mm Hg – tas nozīmē, ka daudz vairāk cilvēku tagad ir iekļauti hipertensijas diagnostikas tīklā.

Saskaņā ar Amerikas Sirds asociācijas datiem vairāk nekā 100 000 000 amerikāņu dzīvo ar augstu asinsspiedienu. Tā ir gandrīz puse no visiem pieaugušajiem amerikāniem. Šis datu izvērsums varētu būt saistošs arī ES valstīm, tostarp Latvijai.

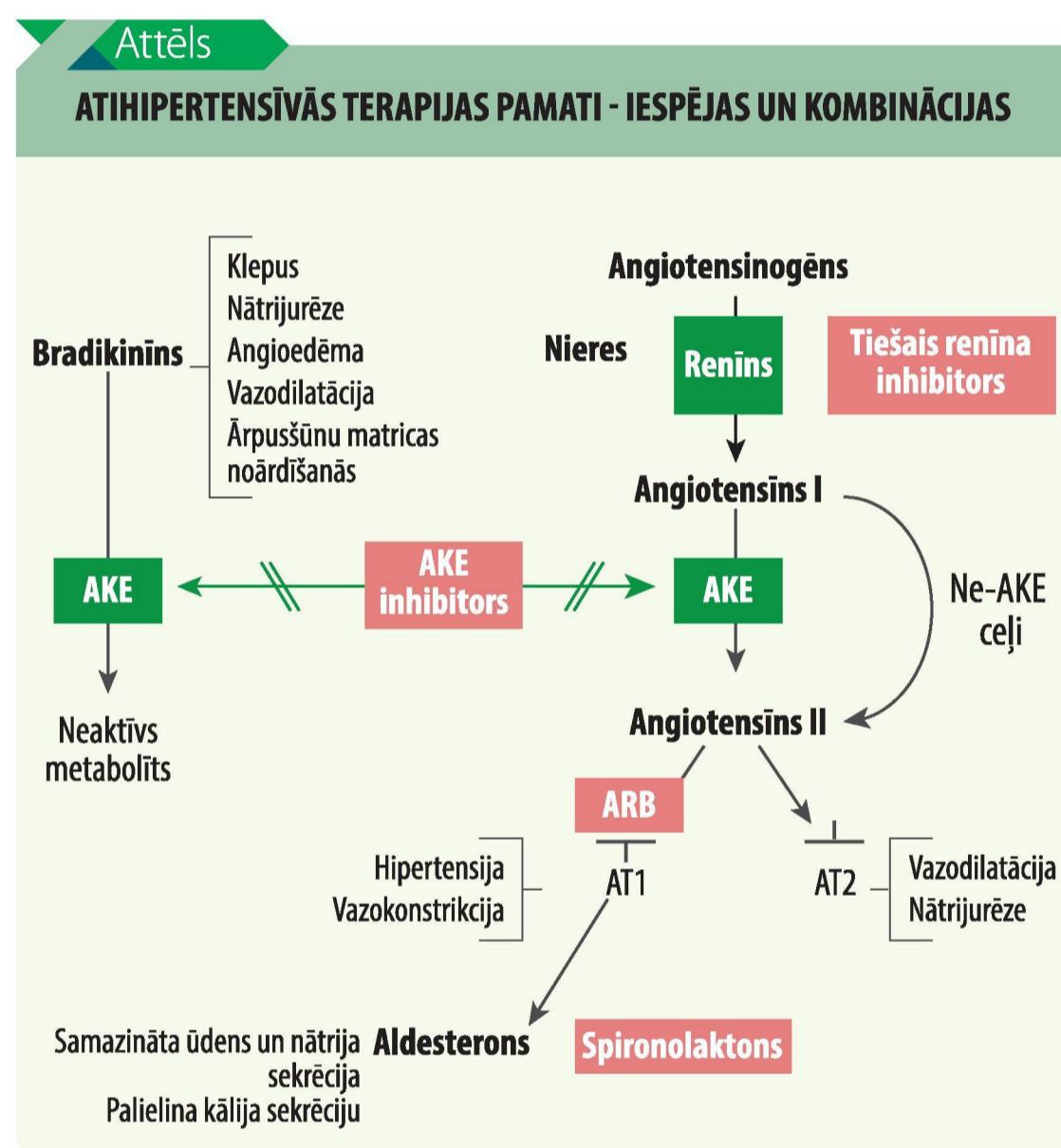
Statistika par sirds un asinsvadu slimībām un sekām ir satraucoša.

- Vairāk nekā 34 000 000 amerikāņu ir 2. tipa cukura diabēts.
- Katru gadu 350 000 cilvēku piedzīvo sirdsdarbības apstāšanos, esot ārpus mājām.
- No 2020. gada gandrīz 40 procenti amerikāņu ir ar lieko svaru, un 71,6 procentiem pieaugušo vecumā virs 20 gadiem ir liekais svars.
- Vairāk nekā 16 000 000 cilvēku vecumā virs 20 gadiem ir koronāro artēriju slimība.
- Laikā no 2005. līdz 2015. gadam ar hipertensiju saistīto nāves gadījumu skaits ir pieaudzis par 38 procentiem.

Jāsecina, ka antihipertensīvajiem medikamentiem vēl nekad nav bijusi nozīmīgāka klīniskā loma kā tagad. Kopā ar diētu un vingrošanu tie joprojām ir viena no efektīvākajām



Inga Urtāne,
docētāja, RSU Farmācijas
ķīmijas katedras vadītāja,
farmaceitu kompetences
konsultante uzņēmumu
grupā «Repharm»
«Antihipertensīvo
zāļu farmakoloģijā ir
plaša medikamentu
izvēle.»



metodēm augsta asinsspiediena samazināšanai.

MEDIKAMENTU IZVĒLES KLĀSTS

Antihipertensīvo zāļu farmakoloģijā ir plaša medikamentu izvēle.

Daži no turpmāk apskatītajiem medikamentiem vairs netiek izmantoti kā pirmā vai otrā izvēle hipertensijas ārstēšanā. Tomēr šiem medikamentiem joprojām ir būtiska antihipertensīvā iedarbība, un tos var izmantot kā papildu zāles rezistentas hipertensijs gadījumos.

Antihipertensīvo zāļu klases, kuras apskatīsim:

- AKE (angiotensīnu konvertējošā enzīma) inhibitori;
- angiotensīna II receptoru antagonisti;
- diurētiskie līdzekļi;
- kalcija kanālu blokatori;
- bēta adrenoblokatori;
- alfa adrenoblokatori;
- alfa-2 agonisti;
- renīna inhibitori;
- endotelīna receptoru antagonisti;
- selektīvie imidazolīna receptoru agonisti;
- tiešas darbības vazodilatatori.

AKE INHIBITORI

AKE inhibitori ir vieni no visizplatītākajiem kardiovaskulārajiem līdzekļiem.

Piemēri: enalaprils; ramiprils; lizinoprils; perindoprils; kaptoprils (ar īslaicīgu darbību); fosinoprils.

Darbības mehānisms

AKE inhibitori darbojas, iinhībējot angiotensīnu konvertējošo enzīmu (AKE), kā rezultātā tiek novērsta angiotensīna II vazokonstriktorā ietekme, samazinot tā produkciju. Šis enzīms atrodas uz plaušu un nieri epitelija virsmas. Bloķējot AKE, šis zāles novērsta aldosterona izdališanos no virsnieri garozas un izvada nātrijs jonus (kopā ar ūdeni) no nierēm. Šie divi kumulatīvie efekti palīdz samazināt asins tilpumu un asinsspiedienu.

Blakusefekti

- Hipotensija** – pirmās devas hipotensija ir izplatīta, lietojot AKE inhibitorus.
- Pastāvīgs, sauss klepus** – bradikinīna uzkrāšanās dēļ.
- Hiperkaliēmija** – AKE inhibitori veicina kālija aizturi.
- Citi** – nogurums, slikta dūša, reibonis, galvassāpes.

Tā kā AKE inhibitori izraisa hiperkaliēmiju, pacienti nedrīkst tos lietot kopā ar citām kālija līmeni paaugstinošām zālēm (piemēram, kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem) vai uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem. Jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), jo var pavājināties hipotensīvais efekts.

Kaptopriila ķīmiskā struktūrā ietilpst tiola grupa, tāpēc var novērot metālisku garšu lietošanas laikā.

ANGIOTENSĪNA II RECEPTORU ANTAGONISTI

Angiotensīna II receptoru antagonisti ir pažīstami arī kā angiotensīna receptoru blokatori (ARB). Tos dažreiz lieto AKE inhibitoru vietā, īpaši gadījumos, kad pacientam ir attīstījies pastāvīgs sauss klepus.

Piemēri: kandesartāns; valsartāns; irbesartāns; losartāns; telmisartāns.

Darbības mehānisms

Angiotensīna receptoru blokatoriem ir līdzīgs darbības mehānisms kā AKE inhibitoriem.

AKE inhibitori bloķē angiotensīna I pārvēršanos par angiotensīnu II, bet ARB darbojas, bloķējot angiotensīna II darbību uz AT1 receptoriem. Tā kā angiotensīns II veicina aldosterona sekrēciju un darbojas kā vazokonstriktors, tā bloķēšana samazina perifēro asinsvadu pretestību un pazemina asinsspiedienu.

Blakusefekti

- Hipotensija.**
- Hiperkaliēmija.**
- Nieru mazspēja** (tāpat kā lietojot AKE inhibitorus).
- Klepus** – lai gan retāk nekā no AKE inhibitoru lietošanas.

Hiperkaliēmijas riska dēļ citas kālija līmeni paaugstinošas zāles nedrīkst lietot vienlaikus. Tostarp kāliju saturošus uztura bagātinātājus, kāliju aizturošus diurētiskus līdzekļus, kāliju saturošus sāls aizstājējus.

Tāpat kā lietojot AKE inhibitorus, ARB lietošana kopā ar NPL palielina nieri mazspējas risku.

DIURĒTISKIE LĪDZEKĻI

Diurētiskie līdzekļi ir medikamenti, kas veicina diurēzi jeb šķidruma izvadišanu.

Diurētisko līdzekļu klasses ir:

- cilpas diurētiskie līdzekļi – furosemīds, bumetaņīds, etakrīnskābe, torasemīds;
- tiazīdu un tiazīdu tipa diurētiskie līdzekļi – hidrohloriazīds, indapamīds;
- kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi – amilorīds, spironolaktons, eplerenons, triamterēns;
- osmotiskie diurētiskie līdzekļi – manničs;
- karboanhidrāzes inhibitori – acetazolamīds, dorzolamīds.

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi parasti tiek izvēlti kā pirmās izvēles līdzekļi hiper-tensijas ārstēšanā.

Diurētiskie līdzekļi izvada no organismā lieko nātriju un ūdeni. Dažas diurētisko līdzekļu grupas izvada arī kāliju, palielinot hiperkaliēmijas risku.

Citi medikamenti, piemēram, amilorīds un spironolaktons, saglabā kālija jonus, palielinot hiperkaliēmijas risku. Tomēr, lai līdzsvarotu un kompensētu šos riskus, tiek izmantotas diurētisko līdzekļu kombinācijas ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem.

Diurētiskie līdzekļi darbojas dažādās nefrona daļās. Piemēram:

- cilpas diurētiskie līdzekļi iedarbojas uz nefrona Henles cilpas augšupejošo daļu;
- tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi iedarbojas uz nieri distālo savācējkanāliņu;
- kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi nomāc kālija jonu sekrēciju nieri distālajos un savācējkanāliņos;
- osmotiskie diurētiskie līdzekļi iedarbojas uz proksimālo kanāliņu;
- karboanhidrāzes inhibitori darbojas arī proksimālajā kanāliņā.

Blakusefekti

- Lietojot cilpas diurētiskos līdzekļus – iespējama hipovolēmija, hipokaliēmija, metaboliskā alkaloze, hiperurikēmija.
- Lietojot tiazīdus – viss iepriekš minētais, kā arī hiperkalcēmija.
- Hiperkaliēmiju var izraisīt amilorīds, triamterēns, spironolaktons.

KALCIJA KANĀLU BLOKATORI

Ir divas kalcija kanālu blokatoru klasses – dihidropiridīni un nedihidropiridīni. Dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatori parasti ir pirmā izvēle hipertensijas ārstēšanā.

Dihidropiridīni: amlodipīns; nifedipīns (drošs gestācijas hipertensijas gadījumā!); felodipīns; lacidipīns; nitrendipīns; lerkanidipīns.

Nedihidropiridīni: diltiazems; verapamīls.

Dihidropiridīnus galvenokārt lieto hipertensijas ārstēšanai. Visus kalcija kanālu blokatorus var izmantot, lai kontrolētu simptomus pacientiem ar stabili stenokardiiju. Nifedipīnu lieto arī kā tokolītisku līdzekli (dzemdību nomācošu līdzekli).

Nedihidropiridīnus lieto, lai kontrolētu sirdsdarbības ātrumu pacientiem ar supraventrikulārām aritmijām.

Darbības mehānisms

Kalcija kanālu blokatori samazina kalcija ieplūšanu asinsvadu un sirds gludās muskulatūras šūnās, samazinot intracelulāro kalcija koncentrāciju, kas savukārt izraisa koronāro un perifēro asinsvadu relaksāciju un vazodilatāciju.

Kalcija kanālu blokatori arī samazina miokarda kontraktilitāti sirdi un normāc sirds vadītspēju atrioventrikulārajā AV mezglā. Samazināta sirdsdarbība, kontraktilitāte un pēcslodze samazina miokarda skābekļa patēriņu – novērš stenokardiju.



Kalcija kanālu blokatori ar vaskulāru darbību tiek izmantoti arteriālās hipertensijas, vazospastiskās jeb Princmetala stenokardijas (koronāro asinsvadu spazmas miera stāvokli / miegā), slodzes stenokardijas gadījumā.

Blakusefekti

- pietūkums;
- galvassāpes;
- potīšu pietūkums;
- sirdsklauves;
- reibonis, slikta dūša, miglošanās, galvassāpes;
- aizcietējums – visbiežāk lietojot vera-pamili.

Iz zināms, ka kalcija kanālu blokatori ir arī zāļu izraisītās smaganu hiperplāzijas cēlonis.

Retos un nopietnos gadījumos kalcija kanālu blokatori var izraisīt bradiķardiju, sirds blokādi un sirds mazspēju.

Kalcija kanālu blokatorus nedrīkst kombinēt ar bēta blokatoriem, izņemot speciālista uzraudzībā, jo abas zāļu klasses ir ar negatīvi inotropu un negatīvi hronotropu efektu. Kompumā tas var izraisīt sirds mazspēju, bradiķardiju un asistoliжу.

BĒTA BLOKATORI

Bēta blokatori nav pirmās izvēles līdzekļi hipertensijas ārstēšanā. Tomēr tos var izmantot rezistentas hipertensijas gadījumos vai kā papildu ārstēšanas iespēju.

Piemēri: metoprolols; bisoprolols; labetalols (drošs gestācijas hipertensijas gadījumā!); nebivolols; propanolols; timolols; betaksolols; karvedilols.

Darbības mehānisms

Hipertensijas gadījumā bēta blokatori samazina renīna sekrēciju no nierēm – šo efektu parasti mediē bēta-1 receptori.

Jāatceras, ka bēta-1 receptori atrodas galvenokārt sirdi, bet bēta-2 receptori galvenokārt atrodas asinsvadu un elpeļu gludajos muskuļos.

Samazinot renīna sekrēciju, bēta blokatori aptur iedarbibas kaskādi, kas citādi izraisa hipertensīvu iedarbību, piemēram, aldosteronu izdalīšanos.

Blakusefekti:

- nogurums;
- aukstas ekstremitātes;
- ātri, drudžaini sapņi un murgi;

- galvassāpes;
- slikta dūša;
- hipoglikēmija;
- bronhu spazmas;
- Reino sindroms;
- hipotensija – ieskaitot ortostatiku hipotensiju;
- seksuāla disfunkcija, tostarp impotence vīriešiem.

Spilgti sapņi/murgi biežāk sastopami, ja tiek lietoti lipofilie bēta blokatori, piemēram, propranolols un metoprolols, kas var vieglāk šķērsot hematoencefālisko barjeru.

ALFA BLOKATORI

Alfa blokatorus var lietot hipertensijas ārstēšanai rezistentos gadījumos, kad citas zāles, piemēram, AKE inhibitori, kalcija kanālu blokatori vai tiazidi grupas diurētiskie līdzekļi, izrādījušās neefektīvas.

Piemēri: alfuzosīns; tamsulosīns; doksazosīns.

Darbības mehānisms

Alfa-1 receptori galvenokārt atrodas gludajos muskuļos, piemēram, asinsvados vai urīnceļos.

Alfa-1 receptoru stimulēšana izraisa kontrakciju, bet inhibīcija izraisa relaksāciju.

Alfa blokatori ir ļoti selektīvi pret alfa-1 receptoriem, izraisot vazodilatāciju un asins-spiediena pazemināšanos.

Blakusefekti:

- posturālā hipotensija;
- reibonis;
- miegainība;
- urīnceļu infekcijas.

Pirmie trīs minētie blakusefekti ir izteiktāki pēc pirmās devas.

ALFA-2 AGONISTI

Tāpat kā alfa blokatorus, alfa-2 agonistus reti lieto hipertensijas ārstēšanai – bieži vien kā līdzekli rezistentas hipertensijas gadījumos.

Alfa-2 agonistus parasti izraksta kopā ar diurētiskiem līdzekļiem.

Piemēri: klonidīns; metildopa (drošs gestācijas hipertensijas gadījumā!).

Darbības mehānisms

Alfa-2 agonistus klasificē kā centrālas darbības antihipertensīvos līdzekļus. Stimulējot presinaptiskos alfa-2 adrenoreceptorus, blokē

simpātiskās sistēmas aktivitāti smadzenēs, samazinās kateholamīnu atbrīvošanās, kā rezultātā samazinās perifēro asinsvadu pretestība un sirds slodze.

Blakusefekti:

- sedācija;
- sausa deguna gļotāda;
- sausa mute;
- atsitiena efekts;
- posturāla jeb ortostatiska hipotensija;
- galvassāpes;
- nogurums.

Pie centrālās darbības antihipertensīviem līdzekļiem pieder arī imidazolina II receptoru agonisti (moksonidīns, rilmenidīns), kuru darbības rezultātā samazinās simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte, kā arī norepinefrīna izdale. Kā efektu novēro asinsvadu pretestības samazināšanos, vazodilatāciju un arteriālā asinsspiediena samazināšanos.

RENĪNA INHIBITORI

Renīns ir enzīms, ko izdala nieres. Tas darbojas, bloķējot angiotensinogēna (aknās ražotu) pārvēršanos par angiotensīnu I.

Pēc tam angiotensīnu konvertējošais enzīms (AKE) pārvērš angiotensīnu I par angiotensīnu II, un savukārt angiotensīns II izraisa pastiprinātu aldosterona sekrēciju, paaugstinot asinsspiedienu.

Renīna inhibitori tādējādi ir efektīvs veids, kā bloķēt angiotensīna II iedarbību un samazināt asinsspiedienu. Salīdzinot ar AKE inhibitoriem un ARB, nomāc kompensējošu renīna aktivitātes palielināšanos plazmā.

Piemērs: aliskirēns.

Darbības mehānismu skat. iepriekš.

Blakusefekti:

- angioedēma;
- hiperkaliēmija;
- hipotensija;
- caureja;
- galvassāpes;
- reibonis.

Var izraisīt hiperkaliēmiju pacientiem ar hronisku niero slimību, kā arī pacientiem ar kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu, AKE inhibitoru, ARB terapiju.

VAZODILATATORI

Nātrija nitroprusīds

Nātrija nitroprusīds ir izmantots ārkārtas





gadījumos pacientiem ar hipertensiju. To ievada intravenozi, tāpēc iedarbība sākas ātri – dažu minūšu laikā.

Nātrija nitroprusīds atbrīvo slāpekļa oksīdu, lai radītu antihiptertensīvo iedarbību. Slāpekļa oksīds samazina kopējo perifēro pretestību un venozo atteci, samazinot gan priekšslodzi, gan pēcslodzi.

Nātrija nitroprusīda blakusparādības:

- hipotensija;
- methemoglobinēmija;
- bradiaritmija;
- sirdsklauves;
- tahiaritmija;
- apjukums;
- reibonis.

Hidralazīns

Hidralazīnu lieto hipertensijas ārstēšanai, lai gan to biežāk lieto augsta asinss piedienā grūtniecības laikā – gestācijas hipertensijas – ārstēšanai (citas zāles, ko lieto gestācijas hipertensijas ārstēšanai, ir labetalols, metildopa un nifedipīns). Tāpat kā nātrija nitroprusīdu, to var lietot arī ārkārtas gadījumos, kad ir

hipertensijas simptomi.

Hidralazīna blakusparādības:

- galvassāpes;
- tahikardija;
- sirdsklauves;
- hipotensija;
- sāpes/pietūkušas locītavas;
- pietvirkums.

Tas darbojas kā tiešas darbības gludo muskuļu relaksants, darbojas kā vazodilatators rezistentās arteriolās – samazina kopējo perifēro pretestību un pazemina asinsspiedienu.

ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI

Bosentāns ir endotelīna receptoru antagonista piemērs, ko lieto plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanā.

Bosentāns darbojas kā konkurējošs endotelīna-1 receptoru antagonists. Bloķējot abas šī receptora formas, ET-A un ET-B, bosentāns samazina plaušu asinsvadu pretestību – pazemina plaušu asinsspiedienu.

Blakusparādības:

- hepatotoksicitāte;

- tūska;
- samazināts spermatozoīdu skaits;
- samazināts hemoglobīna/hematokrīta līmenis;
- galvassāpes;
- iedarbība uz kuņķa un zarnu traktu.

Bosentāns ir spēcīgs teratogēns, un no tā grūtniecības laikā jāizvairās.

AKE inhibitoru ietekme uz bradikinīna metabolismu:

- bradikinīns – peptīds, kas izraisa asinsvadu paplašināšanos, stimulējot NO un prostaciklīna atbrīvošanos;
- AKE inaktivē bradikinīnu, pārvēršot to par neaktīvu metabolītu;
- ja lieto AKE inhibitorus, tad papildus ir bradikinīnu stimulēta vazodilatācija;
- rezultātā raksturīgās blaknes AKE inhibitoru lietošanas laikā – klepus, angioedēma;
- raksturīga mijiedarbība – NPL pavājina hipotensīvo efektu.

Vēres redakcijā vai pie raksta autores.
