

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Дев'яткіна Т.О.

« ____ » _____ 2017 р. Пр. № ____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки до практичного заняття

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Тема заняття 2/2	Клінічна фармакологія антиангінальних та антиішемічних лікарських засобів. Клініко-фармакологічна характеристика антигіпертензивних лікарських засобів.
Курс	5-й
Факультет	Медичний №1, медичний №2, ф-т підготовки іноземних студентів

1. Актуальність теми:

Артеріальна гіпертензія (АГ - 140/90 мм рт.ст. та вище) виявляється при масових обстеженнях населення в 10-20% випадків. За даними офіційної статистики, в Україні у 2007 р. зареєстровано понад 11 млн. людей з АГ, що складає 29,9% дорослого населення. Указом Президента України від 4 лютого 1999 року №117/99 затверджено Національну Програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Артеріальна гіпертензія розглядається як один з факторів ризику розвитку захворювання ішемічною хворобою серця. Артеріальну гіпертензію пов'язують з передчасною захворюваністю серцево-судинними захворюваннями та смертністю від них.

Медикаментозна терапія артеріальної гіпертонії звичайно комплексна та відзначається диференціацією власне гіпертонічної хвороби від симптоматичної артеріальної гіпертензії.

2. Конкретні цілі:

1. Оволодіти навиками ефективної і безпечної фармакотерапії гіпотензивними засобами
2. Оволодіти умінням індивідуального вибору лікарських препаратів у хворих з артеріальною гіпертензією
3. уміти проводити при необхідності корекцію фармакотерапії у разі виникнення передозування гіпотензивних засобів.

3. Базові знання, уміння, навички необхідні для вивчення тими (міждисциплінарна інтеграція).

Дисципліна	Знати
Анатомія	Будова та функції серцево-судинної, дихальної системи, ШКТ, ЦНС
Фармакологія	Фармакодинаміку, фармакокінетику, спосіб застосування, свідчення, протипоказання, побічні дії гіпотензивних препаратів
Патофізіологія	Класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні дії гіпотензивних препаратів
Внутрішні хвороби	Патогенез і лікування невідкладних станів в клініці внутрішніх хвороб
Нервові хвороби	Патогенез і лікування при невідкладних станах в клініці нервових хвороб
Інфекційні хвороби	Патогенез та лікування при невідкладних станах в клініці інфекційних хвороб
Хірургічні хвороби	Патогенез та лікування при невідкладних станах в клініці хірургічних хвороб

4. Завдання для самостійно праці під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Тіазидові діуретики	препарати першої лінії, які запобігають розвитку серцево-судинних ускладнень при АГ, особливо мозкового інсульту.
Бета-адреноблокатори	препарати, які сприяють зниженню захворюваності на ІХС та смертності від серцево-судинних захворювань.
Антагоністи кальцію	препарати, які зменшують АТ завдяки зниженню судинного тону, зумовленого зменшенням концентрації кальцію в гладких м'язах судин.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Визначити класифікацію гіпотензивних препаратів, їх механізми дії, фармакодинаміку, фармакокінетику, побічні ефекти.
2. Визначити основні принципи фармакотерапії гіпотензивними препаратами у хворих з різними типами артеріальної гіпертензії.
3. Назвати препарати, які використовуються при гіпертонічних кризах.
4. Скласти план фармакотерапії у хворих з різними стадіями гіпертонічної хвороби
5. Скласти план фармакотерапії при ренальній артеріальній гіпертензії.
6. Розробити план фармакотерапії при ендокринологічних захворюваннях.
7. Скласти план фармакотерапії у хворих з неврологічними захворюваннями, що супроводжуються артеріальною гіпертензією.

4.3. Практичні завдання які виконуються на занятті:

1. Скласти план фармакотерапії у хворих з різними стадіями гіпертонічної хвороби.
2. Скласти план фармакотерапії, який застосовується для купірування гіпертонічного кризи I типу.
3. Скласти план фармакотерапії, який застосовується для купірування гіпертонічного кризи II типу.
4. Скласти план фармакотерапії гіпотензивними препаратами у хворих з гіпертонічною хворобою та різними стадіями серцевої недостатності.
5. Оволодіти навичками ефективності і безпеки застосування гіпотензивними засобами.
6. Оволодіти навичками корекції фармакотерапії у разі виникнення побічних ефектів після застосування гіпотензивних препаратів.

Зміст теми

Медикаментозну терапію у разі м'якої та помірної АГ розпочинають з монотерапії одним з препаратів першого ряду, у разі тяжкої АГ - з комбінованого застосування двох або трьох препаратів.

Препарати першого ряду:

1. діуретики (гідрохлортіазид, індапамід, хлорталідон та інші).
2. бета-адреноблокатори (бетаксол, ацебутолол, карведілол, бісопролол, метопролол, небіволол та інші).
3. антагоністи кальцію (амлодипін, фелодипін, ніфедипін та інші).
4. інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) (каптоприл, еналаприл, періндоприл, мексиприл, фозіноприл, раміприл, лізиноприл та інші).
5. антагоністи рецепторів ангіотензину II (ірбезартан, лозартан, телмізартан, валзартан, епрозартан, кандезартан).

Препарати другого ряду:

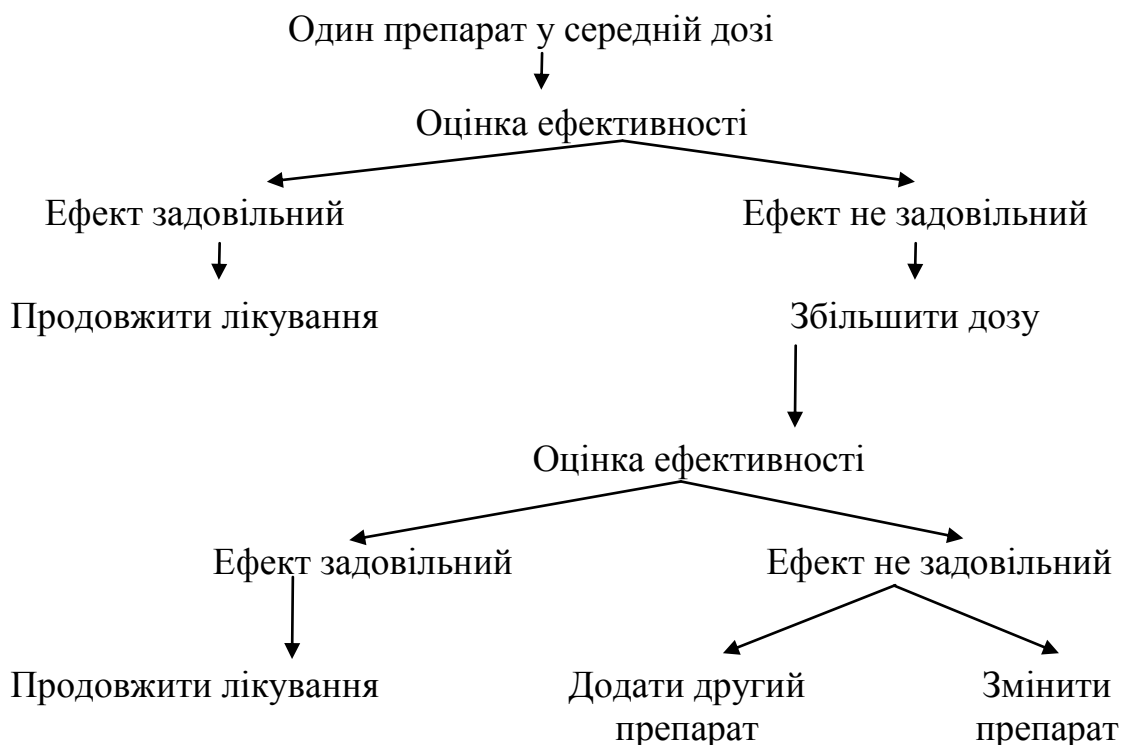
1. алкалоїди раувольфії (резерпін, у тому числі у складі комбінованих препаратів)
2. центральні α_2 -агоністи (клонідін, гуанфацин, метилдопа)
3. альфа-адреноблокатори (доксазозін, теразозін, празозін)
4. прямі вазоділататори (гідралазін, міноксидил) у складі комбінованої терапії
5. стимулятори імідазолінових рецепторів (моксонідин, рилменідин).

На зміну ступеневій схемі лікування АГ прийшла схема «крок за кроком».

Якщо протягом 4-х тижнів монотерапії антигіпертензивний ефект не досягнуто, застосовується комбінація з 2-х препаратів. В резистентних випадках вдаються до комбінації, що включає 3 препарати, в рідких випадках - 4 препарати.

Схема лікування артеріальної гіпертензії „крок за кроком”

Один препарат у середній дозі



Рекомендовані комбінації антигіпертензивних препаратів:

Діуретик + інгібітор АПФ

Діуретик + блокатор рецепторів ангіотензину II

Бета-адреноблокатор + дигідропіридиновий антагоніст кальцію

Інгібітор АПФ + антагоніст кальцію

Блокатор рецепторів ангіотензину II + антагоніст кальцію

Комбінації антигіпертензивних засобів

Бета-блокатори	Так								
Ніфедипін	Так	Так							
Верапаміл	Так	Небажано	Так						
Альфа-блокатори	Так	Так	Можливо	Так					
Гідралазін	Так	Так	Можливо	Можливо	Можливо				
ІАПФ	Так	Так	Так	Так	Так	Можливо			
Клонідін	Так	Ні	Так	Можливо	Можливо	Так	Можливо		
Резерпін	Так	Ні	Так	Можливо	Можливо	Так	Можливо	Ні	
Альфа-метилдопа	Так	Ні	Так	Можливо	Можливо	Так	Можливо	Ні	Ні

	Діуретики	Бета-блокатори	Ніфедипін	Верапаміл	Аль-фа-блокатори	Гідралазин	ІАПФ	Клонідин	Резерпін
--	-----------	----------------	-----------	-----------	------------------	------------	------	----------	----------

На основі найбільш ефективних комбінацій антигіпертензивних агентів запропоновані комбіновані препарати, які дозволяють зменшити добові дози основних компонентів, зменшити ймовірність побічних дій й часто - кратність прийому. Такі препарати випускають під різними торговельними марками, вказуючи компоненти та їх дози.

1. **Бета-адреноблокатор+діуретик** (атенолол+гідрохлортіазид; піндолол клопамід; пропранолол+гідрохлортіазид).

2. (ІАПФ+діуретик (каптоприл+гідрохлортіазид; еналаприл+гідрохлортіазид; л ізіноприл + гідрохлортіазид).

3. **Бета-адреноблокатор+дигідропіридинний АК** (фелодіпін+ме-топролол).

4. АК+ІАПФ (еналаприл+ділтіазем; трандалоприл+верапаміл; еналаприл+фелодіпін).

5. **Антиадренергічний препарат центральної дії** (клофелін, або резерпін, або альфа-метилдопа) + діуретик.

6. **Антагоніст ангіотензинових рецепторів+діуретик** (лозартан та гідрохлортіазид).

У разі недостатньої ефективності 2-х препаратів використовується комбінація з 3-х препаратів:

- Бета-адреноблокатор+діуретик+ вазодилатор;
- ІАПФ+АК+діуретик;
- Бета-блокатор+АК+ІАПФ;
- Бета-блокатор+альфа-блокатор+діуретик;
- Антиадренергічний препарат центральної або змішаної дії (резерпін, допегіт)+діуретик+вазодилатор.

Зниження дози під час антигіпертензивної терапії

При досягненні оптимального рівня АТ, контроль за АТ в умовах поліклініки проводиться кожні 4 тижні. У разі стабільного антигіпертензивного ефекту протягом 3-х місяців можна переходити до відпрацювання підтримуючої дози медикаментів шляхом зменшення дози ліків або відміни одного з комбінуємих препаратів. У разі підвищення АТ вище оптимального рівня слід повернутися до вищої дози ліків.

Лікар, призначаючи антигіпертензивні засоби, повинен враховувати:

- силу, тривалість дії, переносимість та побічні ефекти антигіпертензивного засобу;
- здатність препарату здійснювати вплив на гіпертрофію лівого шлуночка та якість життя пацієнта;
- здатність препарату здійснювати вплив на рівень атерогенних ліпопротеїдів;
- вік хворих;
- наявність ускладнень гіпертензії.

Індивідуальні характеристики антигіпертензивних препаратів

ДІУРЕТИКИ широко застосовуються як препарати першої лінії. Доведено, що тiazидні діуретики запобігають розвитку серцево-судинних ускладнень при АГ, особливо мозкового інсульту. Основними особливостями артеріальної гіпертензії, які потребують призначення діуретиків або на тлі яких діуретики більш ефективні, є:

- похилий вік;
- ізольована систолічна гіпертензія (у людей старшого віку);
- затримка рідини та ознаки гіперволемії (набряки, пастозність);
- супутня серцева недостатність (переважно петльові діуретики);
- супутня ниркова недостатність (переважно петльові діуретики);

- остеопороз.

Діуретики знижують тиск завдяки зменшенню реабсорбції натрію та води, а при тривалому застосуванні - зниженню судинного опору, що є основою їх антигіпертензивного ефекту. **Найбільш прийнятними для лікування артеріальної гіпертензії є тіазидні та тіазидоподібні діуретики.**

Призначаються у невеликих дозах (наприклад, гідрохлортіазид - 12,5 мг на добу щоденно, індапамід-ретард - 1,5 або навіть 0,625 мг). Збільшення дози значно підвищує імовірність побічних явищ. Тривалість дії гідрохлортіазиду - 12-18 годин, тому він може призначатися 1-2 рази на добу, а хлорталідон та індапамід (особливо ретардна форма), які мають пролонговану дію, - один раз на добу. Для попередження втрати калію рекомендується тіазидові діуретики комбінувати з калійзберігаючими препаратами (амілорід, тріамтерен) або з антагоністами альдостерону (спіронолактон), крім тих випадків, коли діуретики призначаються в низьких дозах (6,5-12,5 мг/добу) або в комбінації з інгібітором АПФ.

Гідрохлортіазид є еталонним діуретичним засобом, з дією якого прийнято порівнювати інші діуретики. Головним механізмом дії цих препаратів є пригнічення енергетичного метаболізму в клітинах висхідного відділу петлі Генле, що призводить до зниження реабсорбції натрію в кортикальному «розвідному сегменті» нефрону і збільшенню екскреції води. Діуретичний ефект при цьому не залежить від порушень КЛС. Певне значення в діуретичному ефекті має також пригнічення карбоангідрази в проксимальних каналцях, хоча і значно більше слабке, ніж у ацетазоламиду, але яке приводить до збільшення екскреції гідрокарбонату і фосфату. Тіазиди також не викликають порушення КЛС. Це зв'язано з тим, що натрій екскретується або разом з хлором, або з гідрокарбонатом – при алкалозі збільшується виведення гідрокарбонатів, а при ацидозі – хлоридів. В дистальних відділах каналців збільшена кількість натрію обмінюється на калій, чому сприяє також зменшена кількість іонів водню в результаті пригнічення карбоангідрази. Таким чином, відбувається значна екскреція калію. Тіазиди викликають збільшення екскреції магнію, що особливо важливо враховувати при використанні цих діуретиків у хворих з тяжкою серцевою недостатністю, так як в них звичайно знижено рівень магнію за рахунок побічного гіперальдостеронізму, а в подальшому його зниження може сприяти розвитку шлуночкової аритмії і дигіталісної інтоксикації. Тіазиди знижують екскрецію калію, що в ряді випадків може привести до гіперкальціємії. Вони мають антигіпертинзивну дію, яка залежить як від зниження об'єму крові, так і від зниження периферичного опору.

Петльові діуретики (**фуросемід, торасемід**) застосовуються для лікування АГ при наявності ниркової недостатності, що супроводжується підвищенням креатиніну крові до 220 мкмоль/л і вище, а також у хворих із серцевою недостатністю. Фуросемід (лазикс) швидко абсорбується з кишечника на 50–75%. На 95% зв'язується з білками плазми і елімінується головним чином нирками. При нирковій недостатності більше значення мають екстраренальні шляхи елімінації препаратів, тому звичайно не відмічається значної кумуляції. Діуретичний натрійуретичний ефект препарату прямо пропорційний величині призначених доз. Препарат залишається ефективним при гіпонатріємії, однак є потреба використання великих доз препарату для досягнення порівняного з початковим діурезу. Ефективність препарату зберігається і при значному зниженні швидкості клубочкової фільтрації – аж до 2 мл/хв, тоді як дія тіазидів припиняється при швидкості клубочкової фільтрації 15–20 мл/хв. При лікуванні застійної недостатності доза фуросеміду коливається в межах 40–500 мг, при нирковій недостатності є потреба в значному збільшенні дози фуросеміду – від 250 до 2000 мг. Однак при гіпоксичних враженнях нирок салуретики зменшують споживання кисню клітинами кальцієвого епітелію за рахунок зниження енергоміського процесу трансмембранного транспорту натрію.

В великих дозах фуросемід може виклати масивний діурез (аж до 35% гломерулярного фільтрату), що може виклати швидше зниження ОЦК і позаклітинної

рідини. При тривалому використанні або при використанні великих доз препарату часто зустрічається гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія і метаболічний алкалоз. Затримка сечової кислоти (гіпоурікемія) може спровокувати гострий приступ подагри. В деяких випадках відмічається гіперглікемія. При застосуванні значних доз препаратів, особливо тих, що вводяться внутрішньовенно, швидко досягається ототоксична дія препарату зі зниженням слуху (звичайно поворотний). Особливо цього ускладнення необхідно оберігатися у хворих з нирковою недостатністю. Відомо, що фуросемід знижує елімінацію нирками аміноглікозидів (що посилює їх ототоксичну дію) і цефалоспоринів, що посилює їх нефротоксичну дію.

До діуретиків, що діють на дістальний каналець, відносяться інгібітори альдостерону і блокатори каналів проникності натрію через люменальну мембрану (**спіронолактон**). Так як в дистальному каналці реабсорбується порівняно невелика кількість натрію, діуретики, що діють на цій ділянці нефрону, характеризуються слабкою натрійуретичною дією і в зв'язку з цим не можуть значно збільшувати діурез. Однак ці препарати перешкоджають секреції калію, тим самим знижуючи його екскрецію з сечею.

Існує два шляхи фармакологічного антагонізму з альдостероном: 1) блокування синтезу альдостерону і 2) блокування його дії. В даний час препарати, блокуючі синтез альдостерону, не отримали розповсюдження в клінічній практиці із-за специфічності і високої токсичності. Із препаратів другої групи найбільш широко призначається спіронолактон (верошпірон, альдактон). Препарат завдяки своїй структурній схожості з альдостероном, що зв'язується зі специфічними для альдостерону цитоплазматичними білковими рецепторами. Таким чином препарат по конкурентному механізму інгібує перенос альдостерону в клітинне ядро. В відповідності з цим, чим більший рівень секреції альдостерону, тим більшу дозу спіронолактону необхідно призначати для здійснення діуретичного ефекту.

Діуретична дія препарату слабка. В зв'язку з тим, що дія альдостерону реалізується через систему білкового синтезу, його дія проявляється на 2–5 день прийому. Ділянка використання препарату в даний час визначається станами, які супроводжуються гіперальдостеронізмом; для зниження екскреції калію («калійзберігаюча дія»); для посилення діуретичного ефекту інших препаратів, при метаболічному алкалозі. Гіпотензивний ефект препарату слабкий і нестійкий і, очевидно, проявляється при гіперсекреції альдостерону.

Препарат застосовується в дозах від 75 до 400 мг і вище, в залежності від рівня ендогенного альдостерону. Методом контролю за ефективністю режиму дозування препарату може бути екскреція електролітів з сечею і вміст їх у плазмі крові. Спіронолактон може викликати гінекомастію, головну біль, головокружіння, в'ялість, нудоту, блювання, шкіряний висип, гіперкаліємію.

Призначення препарату протипоказано при гіперкаліємії, метаболічному ацидозі, хворим з нирковою недостатністю, азотемією в першому триместрі вагітності.

Окрему підгрупу складають комбіновані препарати діуретичної дії, що зменшують гіпокаліємію: тріамтерен + гідрохлортіазид, амілорид + гідрохлортіазид, спіронолактон + гідрохлортіазид, спіронолактон + фуросемід та інші.

Препарат	Добова доза	Характеристика
Гідрохлортіазид	2,5-100 мг	Тіазидний діуретик, 1 раз на день
Хлорталідон	12,5-50 мг	Тіазидоподібний діуретик, 1 раз на добу
Індапамід	2.5-5 мг	Тіазидоподібний діуретик, 1 раз на добу, не викликає гіперхолестеринемії
Фуросемід	40-240 мг	Петльовий діуретик, 2-4 рази на день
Етакринова кислота	25-100 мг	Петльовий діуретин, ото токсичний, 1-2 рази на добу
Амілорид	5-10 мг	Калійзберігаючий

Тріамтерен	25-100 мг	Калійзберігаючий
Спіронолактон	25-100 мг	Калійзберігаючий

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ. Препарати цієї групи сприяють зниженню захворюваності на ІХС та смертності від серцево-судинних захворювань. Вони запобігають розвитку серцевої недостатності, однак менш ефективні, ніж антагоністи кальцію та блокатори рецепторів ангіотензину II в попередженні інсульту. У курців бета-адrenoблокатори менш ефективні, ніж у людей, що не палять (доведено для неселективних бета-блокаторів).

Бета-адrenoблокатори більш ефективні за наявності таких особливостей хворого:

- молодий та середній вік;
- ознаки гіперсимпатикотонії (тахікардія, гіперкінетичний гемодинамічний синдром);
- серцева недостатність;
- супутня ішемічна хвороба серця (стенокардія та інфаркт міокарда);
- супутня передсердна та шлуночкова екстрасистолія та тахікардії;
- гіпертиреоз;
- мігрень;
- глаукома.

Бета-блокатори

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Кардіоселективні		
<i>Не мають внутрішньої симпатоміметичної активності</i>		
Атенолол	25-100	1-2
Бетаксол	5-20	1
Бісопролол	2,5-10	1
Метопролол	50-200	2
Небіволол	2,5-10	1
<i>З внутрішньою симпатоміметичною активністю</i>		
Целіпролол	200-400	1
Некардіоселективні		
<i>Не мають внутрішньої симпатоміметичної активності</i>		
Пропранолол	20-240	2-3
<i>З внутрішньою симпатоміметичною активністю</i>		
Оксспренолол	20-160	2-3
Піндолол	10-40	2
<i>З альфа-блокуючою здатністю</i>		
Карведілол	12,5-50	1-2
Лабеталол	200-1200	2

Бета-адrenoблокатори знижують АТ завдяки зменшенню серцевого викиду та пригніченню секреції реніну. Для лікування АГ застосовуються всі групи бета-адrenoблокаторів: селективні та неселективні, із внутрішньою симпатоміметичною дією та без неї. В еквівалентних дозах вони дають схожий антигіпертензивний ефект. Небажаними ефектами бета-адrenoблокаторів є бронхоконстрикторна дія, погіршення провідності в міокарді та периферичного кровообігу, негативний вплив на метаболізм глюкози і ліпідів. Бета-адrenoблокатори, які мають вазодилатуючі властивості (карведілол, небіволол) не дають несприятливих метаболічних ефектів.

Протипоказання до призначення (β-адrenoблокаторів: бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, гіпотонія, виражена брадикардія, синдром слабості

синусового вузла, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, цукровий діабет у випадках лікування інсуліном або синтетичними гіпоглікемічними засобами (небезпечність гіпоглікемічних синів), кардіопатії при гіпертиреозі, які ускладнились серцевою недостатністю, порушення периферичного кровообігу, при порушеннях функції нирок і печінки, при лікуванні інгібіторами моноаміноксидази.

Пропранолол (обзідан, анаприлін, індерал). Таблетки по 10 і 40 мг, ампули по 1 і 5 мл 0,1% розчину (1 і 5 мг). Капсули пролонгованої дії випускаються по 160 мг.

Фармакодинаміка і фармакокінетика. Типовий представник β -адреноблокуючих засобів. Має високу активність у відношенні до β_1 та β_2 -адренорецепторів. Не впливає на реакції, які пов'язані з стимуляцією альфа-рецепторів. Блокує позитивний інотропний і хронотропний ефекти катехоламінів. Разом з тим він не гальмує кардіостимулюючу дію дигіталісу, теofilіну, препаратів кальцію або інгібіторів фосфадіестерази, а також не впливає на судинорозширювальний ефект ацетилхоліну. Має конкурентний антагонізм. Пропранолол зв'язується оборотним способом з адренорецептором і може бути витіснений при нових концентраціях агоністи адренорецепторів. Має, також власну симпатоміметичну активність. Хоча препарат діє як антагоніст по відношенню до (3-адренорецепторів, він має парадоксальну властивість - у певному ступені впливає на ті ж рецептори як агоніст. Власна симпатоміметична активність виражена в пропранололу у незначній мірі, на відміну від піндололу й тразікору. Антиаритмічна активність пропранололу пов'язана перед усім з ще однією властивістю – мембраностабілізуючою активністю (синонімом хітиноподібною або місцевоанестезуючою активністю) і повністю не пов'язана з β -адреноблокадою. Завдяки мембраностабілізуючій активності зменшуються швидкість і підняття потенціалу дії міокардіального волокна і зменшується позитивна величина амплітуди фази 0 потенціалу дії без впливу на потенціал спокою або на тривалість потенціалу дії. Біозасвоюваність таблеток пропранололу після приймання всередину дорівнює 15-70%. У печінці метаболізується більша частина препарату. Біодоступність препарату збільшується при збільшенні дози у зв'язку з природним обмеженням активності ферментів печінки, які приймають участь у біотрансформації пропранололу, при тривалому прийманні. Це пов'язано з накопиченням метаболітів пропранололу, під впливом яких відбувається інгібування цих ферментів у хворих з порушенням функції печінки. Для лікування гіпертонічної хвороби і симптоматичної артеріальної гіпертензії пропранолол всередину призначається спочатку з разової дози 20 мг і обов'язково 4 рази на день, урахувавши короткий період напіввиведення препарату. Більш рідке приймання не дозволяє підтримувати постійну терапевтичну концентрацію препарату протягом доби. Через 3 дні його разову дозу збільшують до 40 мг. Далі при разовій дозі 80 мг пропранолол застосовують 3 рази на день, а при 120 мг - 2 рази на день.

Лабетолол. Внаслідок одночасного впливу на α - та β -адренорецептори спричиняє виражену гіпотензивну дію. У екстрених випадках вводять внутрішньовенне зі швидкістю 1-2 мг/хв або по 50 мг через кожні 5 хвилин до отримання ефекту або до загальної дози 200 мг.

Надолол. Таблетки по 20, 40, 80, 120 та 120 мг. Застосовується також комбінований препарат - Корзид, який містить 40 і 80 мг надололу та 5 мг тіазидного діуретику бендрофлуметіазиду. Надолол спричиняє гіпотензивний ефект, що дорівнює ефекту пропранололу (при прийманні 2 рази на добу) та постсинаптичного α -адреноблокатору празозину.

Метопролол. Інші патентовані назви - беталок, лопрезор. Таблетки по 50 і 100 мг. Призначається по 50 мг 3 рази на день. Дозу можна збільшувати до 100 мг 2-3 рази на день.

Ацебуталол. Інша патентована назва - сектраль. Ампули 0,5% розчину по 5 мл (25 мг). Таблетки по 200 та 400 мг. Кардіоселективний β -адреноблокатор, що має власну симпатоміметичну та мембраностабілізуючу активність. Негативна інотропна дія менш виражена, ніж у пропранололу. Ацебуталол подовжує час атріовентрикулярного

проведення, збільшує рефрактерність атріовентрикулярного з'єднання; при більших концентраціях сповільнює провідність по системі Гіса-Пуркін'є; пригнічує автоматизм синусового вузла, збільшує рефрактерні періоди шлуночків. Ацебуталол має гіпотензивний ефект, який виявляється через 2-5 днів та максимальний - через 3-4 тижня. При цьому препарат знижує ударний та хвилинний об'єм без підвищення загального периферичного опору. Має антиангінальний ефект.

Оксспренолол (тразікор, коретал). Таблетки по 20 і 80 мг. Окспренолол має як інотропну, так і хронотропну дію, однак воно виражено у нього у меншій мірі, ніж у пропранололу. На відміну від пропранололу має власну симпатоміметичну активність, тобто частково агоністичну у відношенні β -адренорецепторів. Препарат добре абсорбується з шлунково-кишкового тракту і виводиться нирками. Біодоступність дорівнює 25-40%. Пік концентрації у крові досягає через 1,5 години. Незважаючи на те, що його період напіввиведення у плазмі крові дорівнює 1,3-2 години, β -блокуюча активність окспренололу триває до 12 годин. Окспренолол призначається для терапії гіпертонічної хвороби всередину, починаючи з 20 мг 3 рази на день, потім поступово збільшують дозу до 80 мг 3 рази на день.

АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ ділять на 3 групи: фенілалкіламіни (вера-паміл, галопаміл), похідні бензодіазепіну (дилтіазем) та дигідропірідини.

Перевагу антагоністам кальцію слід надавати у таких випадках:

- середній та похилий вік;
- ізольована систолічна гіпертензія (у людей старшого віку);
- атеросклероз сонних/коронарних артерій;
- стабільна стенокардія;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія (верапаміл, дилтіазем);
- порушення периферичного кровообігу.

Слід застосовувати лише антагоністи кальцію тривалої дії, тільки короткодійні дигідропірідинові похідні можуть справляти негативний вплив на перебіг артеріальної гіпертензії: є дані про збільшення ризику інфаркту міокарда та підвищення смертності у осіб похилого віку при застосуванні ніфедипіну короткої дії. У виняткових випадках, коли препарати тривалої дії є недоступними (наприклад, з економічних причин), на короткий термін можна застосовувати дигідропірідинові похідні короткої дії у комбінації з бета-блокаторами. Останні частково нівелюють побічні ефекти дигідропірідинів, зокрема, активацію симпато-адреналової системи.

Антагоністи кальцію

Назва препарату	Середні дози (мг на Добу)	Частота прийому на добу	Примітка
Верапаміл тривалої дії	120-480	1-2	Верапаміл та дилтіазем блокують повільні канали у синусовому та АВ узлах, внаслідок чого можуть спричиняти брадикардію та АВ блокаду
Дилтіазем тривалої дії	120-540	1-2	
Дигідропіридинові похідні			
Амлодипін	2,5-10	1	Похідні дигідропіридину мають більш виразний вазодилатуючий ефект, ніж дилтіазем та верапаміл, тому можуть спричиняти головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, тахікардію, периферичні набряки
Лацидипін Лерканидипін	2-4	1-2	
Ніфедипін тривалої дії	10-40	1	
Фелодипін	20-90 2,5-20	1-2	

Амлодипін, лацидипін та лерканидипін - препарати, які мають найбільшу тривалість дії серед дигідропіридинових похідних.

Антагоністи кальцію зменшують АТ завдяки зниженню судинного тону, зумовленого зменшенням концентрації кальцію в гладких м'язах судин. Верапаміл та дилтіазем діють також на синусовий та атріовентрикулярний вузли, у зв'язку з чим вони протипоказані при слабкості синусового вузла, атріо-вентрикулярній блокаді та вираженій брадикардії. Дигідропіридинові антагоністи кальцію мають більш сильну вазодилатуючу дію, ніж верапаміл та дилтіазем, через що можуть викликати тахікардію, приливи крові, набряки на ногах. Всі антагоністи кальцію, крім амлодипіну та фелодипіну, протипоказані при серцевій недостатності із систолічною дисфункцією, оскільки мають виразну негативну інотропну дію. У хворих з серцевою недостатністю, зумовленою діастолічною дисфункцією, антагоністи кальцію не протипоказані. Антагоністи кальцію, на відміну від діуретиків та бета-адреноблокаторів, є метаболічно нейтральними: вони не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові.

Амлодипін (азомекс, стамло) – має антиангінальні та антигіпертензивні властивості. Блокує трансмембранний потік іонів кальцію крізь повільні кальцієві канали. Основним гемодинамічним ефектом препарату є системна периферична вазодилатація, яка призводить до зниження ОПОС та як наслідок цього – антигіпертензивний ефект. Звичайна початкова доза складає 2,5-5 мг 1 раз на добу, доза може бути збільшена до максимальної – 10 мг на добу за один прийом.

ІНГІБІТОРИ АПФ зменшують концентрацію ангіотензину II в крові та тканинах, а також збільшують у них вміст брадикініну, завдяки чому знижується тиск судин та АТ. Вони застосовуються для лікування як м'якої, так і тяжкої гіпертензії, особливо ефективні у хворих з високою активністю реніну, а також у тих, хто приймає діуретики, оскільки діуретики підвищують рівень реніну та активність системи ренін-ангіотензин в крові.

Перевагу призначенню інгібіторів АПФ слід надавати у таких випадках:

- супутня серцева недостатність;
- безсимптомне порушення систолічної функції лівого шлуночка;
- супутній цукровий діабет;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- ІХС, в т. ч. перенесений інфаркт міокарда;
- атеросклероз сонних артерій;
- наявність мікроальбумінурії;
- хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія).

Інгібітори АПФ

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу	Примітка
Еналаприл	5-40	1-2	Можуть спричиняти гіперкаліємію у хворих з нирковою недостатністю або у тих, хто приймає калійзберігаючі діуретики. У хворих з креатиніном крові >220 мкмоль/л дозу інгібіторів АПФ необхідно зменшити
Зофеноприл	30-60	1	
Каптоприл	25-100	2-3	
Квінаприл	10-80	1-2	
Лізіноприл	10-40	1-2	
Моексиприл	7,5-30	1	
Периндоприл	5-10	1	
Раміприл	2,5-20	1-2	
Спіраприл	6	1	
Трандолаприл	1-4	1	
Фозіноприл	10-40	1-2	

Рекомендується починати лікування з невеликих доз (наприклад, 12,5 мг каптоприлу чи 5 мг еналаприлу), щоб запобігти розвитку гіпотензії, яка інколи виникає

при прийомі першої дози препарату (за винятком пе-риндоприлу, який не викликає гіпотензії першої дози). Перевагою інгібіторів АПФ є їх здатність зменшувати смертність хворих із серцевою недостатністю та у хворих після гострого інфаркту міокарда. У хворих із стабільною ІХС смертність зменшується при вживанні периндоприлу або раміприлу. Інгібітори АПФ також зменшують протеїнурію у хворих з АГ та цукровим діабетом завдяки здатності знижувати високий внутрішньогломерулярний тиск (останній підтримується ангіотензином II). Як і антагоністи кальцію, інгібітори АПФ є метаболічно нейтральними препаратами. Негативні сторони їх дії - здатність викликати ниркову недостатність у хворих із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, а також сухий кашель, що спостерігається у 10-12 % хворих, які приймають ці препарати.

Еналаприл. Інші патентовані назви: едніт, енам, енвас, енап, енапрен, енаприл, ренітек, ренітил, ревітен, дайнеф, лотриал, ноприлен, олівін, ксанеф, прес, вазотек. Являє собою перший інгібітор ферменту, який конвертує ангіотензин. Хімічна будова: відрізняється від каптоприлу відсутністю у молекулі сульфгідрильної групи. Препарат має пролонгований ефект. Випускається у таблетках по 2,5, 5, 10 та 20 мг; у розчині для в/в введення -вазотек (vasotec IV), який містить 1,25 мг/мл енаприлату (але не еналаприлу); а також для приймання всередину комбіновані препарати вазоретик, енап Х, які містять 10 мг еналаприлу малеату та 25 мг гідрохлортіазиду.

Еналаприл має такі механізми дії:

- 1) гальмування конверсії (перетворення) циркулюючого ангіотензину I у потужний вазоконстриктор ангіотензин II;
- 2) гальмування ренін-ангіотензинової системи в тканинах і судинній стінці;
- 3) зменшення звільнення норадреналіну із закінчень нейронів;
- 4) зменшення секреції альдостерону в зв'язку зі зниженням рівня ангіотензину II, що призводить до натрійурезу;
- 5) специфічна дилатація ниркових судин, яка сприяє підвищенню натрійурезу;
- 6) збільшення утворення вазодилатуючого пептидного гормону брадикиніну завдяки зменшенню його інактивації руйнування.

Препарат знижує перед- та післянавантаження внаслідок дилатуючого ефекту на артеріоли, дрібні артерії та призводить до деякого підвищення венозного об'єму, не спричиняючи при цьому рефлекторної тахікардії. Хвилинний об'єм залишається незмінним або злегка підвищується у хворих з артеріальною гіпертензією при нормальній функції серця, але у хворих з серцевою недостатністю він суттєво підвищується; при цьому частота серцевих скорочень знижується. Еналаприл зменшує опірність ниркових судин й нирковий кровотік. Він не змінює нормальної швидкості клубочкової фільтрації, злегка збільшує її в хворих з початковою клубочковою фільтрацією менше 80 мл/хв. Еналаприл спричиняє натрійуретичний ефект і збільшує екскрецію сечової кислоти, спричиняючи невелику затримку в організмі калію.

Зниження опірності ниркових артерій та дилатація еферентних артеріол у хворих з нирковою недостатністю й з ураженням нирок при цукровому діабеті призводить до затримки прогресування ушкоджених нефронів, які збереглися. У хворих з артеріальною гіпертензією під впливом препарату можлива регресія гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не тільки в результаті гіпотензивного ефекту, але і прямої дії на міокард, тому що ангіотензин II (циркулюючий та місцевий у міокарді), очевидно, має міогенну дію. Крім того, очевидно, еналаприл сприятливо впливає на розтяжність артеріальної стінки й фактори росту, а також запобігає або зменшує реактивний навколосудинний і інтерстиціальний ріст, а також загибель міоцитів міокарда. При тривалому прийманні еналаприлу відбувається регресія гіпертрофії шлуночка. Препарат знижує перед- та післянавантаження внаслідок дилатуючого ефекту на артеріоли, дрібні артерії та призводить до деякого підвищення венозного об'єму, не спричиняючи при цьому

рефлекторної тахікардії. Хвилинний об'єм залишається незмінним або злегка підвищується у хворих з артеріальною гіпертензією при нормальній функції серця, але у хворих з серцевою недостатністю він суттєво підвищується; при цьому частота серцевих скорочень знижується. Еналаприл зменшує опірність ниркових судин й нирковий кровотік. Він не змінює нормальної швидкості клубочкової фільтрації, злегка збільшує її в хворих з початковою менше 80 мл/хв. Еналаприл спричиняє натрійуретичний ефект і збільшує екскрецію сечової кислоти, спричинюючи невелику затримку в організмі калію.

Зниження опірності ниркових артерій та дилатація еферентних артеріол у хворих з нирковою недостатністю й з ураженням нирок при цукровому діабеті призводить до затримки прогресування ушкоджених нефронів, які збереглися.

У хворих з артеріальною гіпертензією під впливом препарату можлива регресія гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не тільки в результаті гіпотензивного ефекту, але і прямої дії на міокард, тому що ангіотензин II (циркулюючий та місцевий у міокарді), очевидно, має міогенну дію. Крім того, очевидно, еналаприл сприятливо впливає на розтяжність артеріальної стінки й фактори росту, а також запобігає або зменшує реактивний навколосудинний і інтерстиціальний ріст, а також загибель міоцитів міокарда. Регресія гіпертрофії лівого шлуночка під впливом препарату сприяє припиненню активності ектопічних фокусів збудження, обумовлюючи тим самим антиаритмічну дію еналаприлу. Крім того, це призводить до збільшення коронарного резерву.

При серцевій недостатності поряд з позитивним гемодинамічним ефектом збільшення перед- та післянавантаження у стані спокою і при фізичному навантаженні еналаприл зменшує величину дилатації лівого шлуночка та спричиняє антиаритмічний ефект (зменшення частоти і тяжкості шлуночкових тахіаритмій).

Еналаприлу малеат являє собою ефір еналаприлової кислоти, котрий після абсорбції у шлунково-кишковому тракті в результаті деестерифікації при гідролізі в печінці перетворюється на фармакологічно активне з'єднання – енаприлат. Створений також препарат енаприлату тільки для парентерального введення Ін'єкційний препарат вазотек IV, тому що енаприлат не абсорбується з шлунково-кишкового тракту. Енаприлат повільно звільнюється з кровообігу й елімінується через нирки в незміненому вигляді, поряд з цим екскретується також еналаприл, який зберігся. Період напіввиведення еналаприлу складає 11 годин. У плазмі крові еналаприл на 50% зв'язаний з білками. Приймання їжі не впливає на фармакокінетику препарату. При нирковій недостатності енаприлат кумулюється в організмі, а при недостатності функції печінки різко порушується конверсія еналаприлу в енаприлат. У осіб похилого віку в випадках зниження функціональної властивості нирок може порушатися кліренс препарату.

Застосування еналаприлу. Початкова доза еналаприлу складає 5 мг/добу для приймання всередину один раз на день; підтримуюча доза - 10-20 мг/добу; максимальна доза - 40 мг/добу за одне або два приймання. У хворих похилого віку, а також при нирковій недостатності початкова доза повинна бути знижена до 5-10 мг/добу. Внутрішньовенно інфузію енаприлату розпочинають з початкової дози 0,625 мг (0,5 мл стандартного розчину). У хворих слід ретельно контролювати протягом 1 години рівень артеріального тиску через небезпечність розвитку гіпотонії. При необхідності інфузію можна повторити через 1 годину в тій самій дозі 0,625 мг, а потім по показанням продовжити по 1,25 мг з інтервалом 6 годин ще 4 рази.

Еналаприл призначають при артеріальній гіпертензії, у тому числі при гіпертонічній хворобі й реноваскулярній гіпертонії (однак тільки при односторонньому, але не двосторонньому стенозі ниркової артерії й при наявності обох нирок). Препарат також застосовують для лікування серцевої недостатності. Еналаприл включається в комплекс терапії разом з антиаритмічними засобами для профілактики і лікування аритмій, особливо шлуночкових, у хворих з артеріальною гіпертензією й серцевою недостатністю.

Протипоказання до призначення еналаприлу. Гіперчутливість, в тому числі

вказування в анамнезі на ангіоневротичні набряки; тяжкий аортальний стеноз (небезпечність зниження перфузії коронарних артерій з розвитком ішемії міокарда); гіпотонія (небезпечність її збільшення); вагітність (токсичність для матері й плода, можливий розвиток гіпотонії у плода); лактація (попадання препарату у грудне молоко з розвитком побічних ефектів у новонароджених дітей).

Лізінаприл. За структурою лізінаприл і фармакологічними властивостями близький до еналаприлу. Застосовується в таблетках по 10 та 20 мг. Належить до препаратів III покоління. Має велику тривалість дії – до 20-22 годин. У зв'язку з цим лізінаприл застосовується 1 раз на добу.

Беназаприл. Синонім: лотензин. Випускається в таблетках по 5, 10 та 20 мг. Препарат після гідролізу в організмі перетворюється у активну речовину, що інгібує АПФ. До основних фармакологічних ефектів беназаприлу належить належать зниження артеріального тиску та загального периферичного опору судин. Для планового лікування гіпертонічної хвороби звичайно призначають по 10-20 мг на день, збільшуючи при необхідності добову дозу до 40 мг. Гіпотензивний ефект беназаприлу підсилюється при поєднанні препарату з іншими гіпотензивними засобами: β -адреноблокаторами, антагоністами кальцію, діуретиками. Через небезпечність розвитку гіперкаліємії не слід призначати одночасно з беназаприлом препарати калію та калійзберігаючі діуретики.

Після застосування діуретиків можуть виникнути головний біль, запаморочення, біль у животі, нудота, блювота, діарея, міалгії, підвищення концентрації сечовини та креатинину крові, гіперкаліємія, агранулоцитоз, нейтропенія. Алергічні реакції.

Протипоказання до призначення беназаприлу: гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії однієї нирки, первинний гіперальдостеронізм, підвищення чутливості до препарату.

Квінаприл. Інша патентована назва: аккупро. Застосовується в таблетках по 5, 10 та 20 мг. Препарат спричиняє тривалий гіпотензивний ефект. Призначається артеріальній гіпертензії (в тому числі і при реноваскулярній) по 10-20 мг на добу.

Побічна дія. Головний біль, запаморочення. Загальна слабкість, нудота, алергічні реакції; можлива поява ортостатичної гіпотензії, анорексії. Можуть виникнути болі у животі, закріп, астеничний синдром, погіршення функції печінки, нирок, підшлункової залози, алопеція, порушення зору, фотосенсибілізація, зміни периферійної крові, порушення серцевого ритму.

Протипоказання: Виражене порушення функції нирок, азотемія, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз єдиної ниркової артерії з азотемією, первинний гіперальдостеронізм, гіпертрофічна кардіоміопатія, аортальний та мітральний стеноз, вагітність, лактація, дитячий вік, підвищена чутливість до препарату.

Периндоприл. Інша патентована назва престаріум. Належить до гіпотензивних препаратів пролонгованої дії. Застосовується в таблетках по 4 мг. Призначають по 2-4 мг 1 раз на добу.

Побічна дія. Головний біль, загальна слабкість, кашель, нудота, біль у животі, безсоння, астения алергійні висипання на шкірі. Можливе підвищення вмісту сечовини та креатинину крові, поява протеїнурії.

Протипоказання. Гіперкаліємія, виражене порушення функції печінки, вагітність, вік до 15 років.

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II найбільш ефективні в таких випадках:

- супутня серцева недостатність;
- перенесений інфаркт міокарда;
- супутній цукровий діабет 2 типу;
- наявність мікроальбумінурії;
- хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія);
- гіпертрофія лівого шлуночка;

- фібриляція передсердь (пароксизмальна);
- наявність побічних ефектів (кашлю) у разі застосування інгібіторів
- АПФ.

Блокатори рецепторів ангіотензину II

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Валсартан	80-320	1-2
Епросартан	400-800	1-2
Ірбесартан	150-300	1
Кандесартан	8-32	1
Лозартан	50-100	1-2
Олмесартан	20-40	1
Телмісартан	40-80	1

Механізм їх антигіпертензивної дії - блокада рецепторів ангіотензину (AT1-рецепторів), яка запобігає реалізації основних фізіологічних ефектів ангіотензину II. За механізмом дії та клінічною ефективністю ці препарати близькі до інгібіторів АПФ. Один з останніх метааналізів (26 досліджень, 146838 пацієнтів) продемонстрував, що інгібітори АПФ та блокатори рецепторів А II мають співставну антигіпертензивну ефективність, що призводить до однакового, залежного від артеріального тиску зниження серцево-судинних ускладнень. Але інгібітори АПФ, на відміну від блокаторів рецепторів А II, забезпечують додаткове зниження ризику ІХС на 9 % незалежно від зниження АТ. В той же час, дослідження LIFE, SCOPE, MOSES продемонстрували високу ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II для первинної та вторинної профілактики інсульту.

Як правило, ці препарати не викликають кашлю та ангіоневротичного набряку. Відсутність істотних побічних ефектів є їх особливістю. Препарати ефективні при одноразовому прийомі. Антигіпертензивна дія посилюється при застосуванні разом з діуретиками.

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ ДРУГОЇ ЛІНІЇ.

До першого ряду препаратів не ввійшли блокатори α_1 -адренорецепторів (празозин, доксазозин), агоністи α_1 -адренорецепторів центральної дії (клонідин, гуанабенз, метилдопа, гуанфацин), алкалоїди раувольфії, антиадренегічні препарати периферійної дії (гуанетидин, гуанадрел), агоністи імідазолінових рецепторів.

α_1 -адреноблокатори (доксазозин) виявились менш ефективними, ніж тіазидоподібний діуретик хлорталідон в дослідженні ALLHAT, у зв'язку з чим їх тепер не вважають препаратами першої лінії, придатними для монотерапії і рекомендують застосовувати у складі комбінованої терапії. Вони чинять виразну судинорозширюючу дію в результаті селективної блокади α_1 -адренорецепторів у судинах. Викликають зниження АТ, найістотніше при прийомі першої дози («ефект першої дози») та при переході з горизонтального у вертикальне положення. У зв'язку з цим починати лікування цими препаратами слід з мінімальної дози (0,5 мг празозину, 1 мг доксазозину). Доксазозин є препаратом пролонгованої дії, завдяки чому ортостатичні реакції та «ефект першої дози» при його вживанні спостерігаються рідко, на фоні празозину - часто. Основним станом, за якого слід надавати перевагу цим препаратам, є аденома передміхурової залози. Вони справляють позитивний вплив па хворих з аденомою простати завдяки тому, що зменшують ступінь обструкції сечовивідних шляхів.

Альфа1-адреноблокатори

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу	Примітка
Доксазозин	1-16	1	Можуть спричиняти ортостатичну гіпотензію
Празозин	1-20	2-3	

Антиадренергічні препарати центральної дії, незважаючи на достатньо антигіпертензивну ефективність та суттєве зменшення частоти ускладнень АГ при їх тривалому застосуванні, відсунуті на другий план новими, більш специфічними засобами. Найважливіша причина цього - небажані ефекти, що погіршують якість життя хворих.

Центральним альфа-агоністам (клонідин, гуанфацин) властиві седативна дія та сухість у роті, алкалоїдам раувольфії - седативна дія, набряк слизової оболонки носа, подразнення слизової оболонки шлунка; прямі вазодилататори спричиняють рефлекторну тахікардію та затримують рідину в організмі. Седативний ефект порушує працездатність, емоційний стан, знижує увагу, уповільнює реакцію хворих. Проте використання невеликих доз цих препаратів дозволяє значно зменшити їх небажані ефекти, а комбіноване застосування препаратів центральної дії з діуретиками та вазодилататорами супроводжується значним зниженням АТ при мінімальних небажаних реакціях. Досить ефективна комбінація резерпіну з гідралазином та гідрохлоротіазидом (адельфан) або з дигідроергокристином та клопамідом (крістепін, нормотенс).

Клонідин (клофелін) - агоніст імідазолінових та α_2 -адренорецепторів ЦНС - стимулює норадренергічні нейрони ядер гіпоталамусу та довгастого мозку, гальмує симпатичну імпульсацію до резистивних судин, серця, нирок. Спричиняє гіпотензивну, седативну та знеболюючу дію, сповільнює частоту серцевих скорочень.

Швидка гіпотензивна дія клонідину обумовлена його прямим стимулюючим впливом на α -адренорецептори ЦНС. Однак препарат є тільки частковим α -адренергічним агоністом, тому що одночасно спричиняє значну α -адреноблокуючу дію. Клонідин у ЦНС гальмує симпатичну імпульсацію з судинорухомого центру в медулярній субстанції та в довгастому мозку. Гальмування симпатичної імпульсації призводить до зниження артеріального тиску, порідшання числа серцевих скорочень, зниженню периферійного судинного опору (нирковий кровообіг при цьому не знижується). Серцевий викид часто знижується, але при навантаженні зростає.

У невідкладних випадках уводять 1 мл 0,01% розчину клонідину у ізотонічному розчині натрію хлориду внутрішньовенно протягом 5-7 хвилин. Призначається препарат також під язик або всередину в дозі 0,075-0,15 мг. При внутрішньовенному введенні гіпотензивна дія досягає максимуму через 20-30 хвилин та зберігається до 3 годин. При прийманні всередину ефект виявляється через 30-40 хвилин, досягає максимуму через 2-3 години та зберігається протягом 8-10 годин.

Побічні ефекти клонідину проявляються сонливістю, сухістю в роті, закрепами. При швидкому внутрішньовенному введенні за рахунок первинної стимуляції периферичних α_1 -адренорецепторів клонідин здатний спричинити короточасне підвищення артеріального тиску. При раптовому припиненні тривалої терапії клонідином розвивається синдром відміни, який супроводжується головним болем, а також болями у епігастральній ділянці, тахікардією та різким підвищенням артеріального тиску аж до тяжкого симпато-адреналового кризу та геморагічного інсульту.

Метилдопа є препаратом вибору для лікування підвищеного АТ під час вагітності. За механізмом дії являє собою стимулятор α_2 -адренорецепторів. Добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Біодоступність метилдопа складає у середньому 50%. Максимальний рівень в крові спостерігається через 2-6 годин. Біля 90% виводиться з нирками. Період напіввиведення складає 3,5 години. До 10% препарату перетворюється у організмі у метилнорадреналін та метилдофамін. Метилнорадреналін стимулює α_2 -адренорецептори подібно до клонідину. Лікування розпочинають з дози 0,125-0,25 г 1-2 рази на день. Потім дозу збільшують до 0,5-2 г на добу. Максимальна добова доза складає 3 г.

Агоністи імідазолінових рецепторів є порівняно новою генерацією препаратів, що діють на центральну нервову систему, їх особливість - менша частота побічних ефектів порівняно з іншими препаратами центральної дії, такими як метилдопа, клонідин, гуанфацин. Останні знижують АТ внаслідок зв'язування з альфа2-адренорецепторами в

ЦНС та на периферії, що веде до зменшення вивільнення норадреналіну з нервових закінчень. Однак взаємодія з альфа2-рецепторами призводить, поряд зі зниженням АТ, і до побічних ефектів - втоми, сухості в роті, сонливості. Протягом останніх років синтезовані препарати, які мінімально впливають на альфа2-рецептори і стимулюють переважно імідазолінові рецептори в ЦНС - моксонідин та рилменідин. Клінічні обстеження показали, що за ефективністю ці препарати не поступаються іншим антигіпертензивним засобам і значно рідше, ніж клофелін, викликають побічні явища.

Інші антигіпертензивні препарати

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Агоністи альфа-рецепторів центральної дії		
Клонідин	0,075-0,9	2-4
Клонідин (пластир тривалої дії)	0,1 -0,3	1 раз на тиждень
Метилдопа	250-1000	2
Алкалоїди раувольфії		
Раунатин	0,002-0,012	2-3
Резерпін	0,05-0,25	1
Агоністи імідазолінових рецепторів		
Моксонідин	0.2-0,4	1

Вазодилататори міотропної дії.

Апресин (гідралазин, депресан). Застосовується в таблетках по 10 та 25 мг. Входить до складу таких комбінованих гіпотензивних засобів як аделфан, трирезид та ін.

Після приймання всередину добре всмоктується (80%) та через 3-4 години досягає максимальної концентрації в крові. Білки плазми крові зв'язують 87-90% препарату. Гіпотензивний ефект апресину розвивається упродовж 1 години. Метаболізм препарату здійснюється шляхом гідроксилування, кон'югації з глюкуроною кислотою та ацитулювання. Препарат виділяється з сечею (86%), період напіввиведення препарату складає 2 години.

Апресин розширює артерії, знижує артеріальний тиск та навантаження на серце, підсилює серцевий викид, спричиняє тахікардію. Пригнічує активність багатьох ферментів, стимулює секрецію реніну та альдостерону, що призводить до затримки натрію та води в організмі. В невеликому ступені збільшує коронарний та мозковий кровообіг.

Препарат застосовується при різних формах артеріальної гіпертензії (в тому числі для купірування гіпертонічного кризу). Апресин призначається всередину після приймання їжі. Початкова доза препарату складає 10-25 мг 2-4 рази на день. Поступово добова доза препарату збільшується до 100-200 мг. В основному препарат застосовується короткими курсами для зниження високого АТ. Рекомендується застосовувати апресин у поєднанні з іншими гіпотензивними засобами.

Після застосування препарату можливий розвиток головного болю, пітливості, болів в ділянці серця, нудоти, блювання, еритематозних висипань, які нагадують червоний вовчок, набряки, підвищення температури тіла. Препарат не слід призначати при системному червоному вовчку, при виражених атеросклеротичних змінах судин мозку та серця.

Натрію нітропрусид. Гіпотензивний ефект нітропрусида при внутрішньовенному введенні зумовлений периферичною вазодилатацією та зниженням периферичного опору, а також прямим впливом на судинну стінку артеріол (та венозної системи). Ступінь зниження АТ залежить від швидкості введення і концентрації натрію нітропрусида у сироватці крові. Гіпотензивна дія супроводжується частішанням серцебиття без збільшення нормального серцевого викиду (на відміну від діазоксиду). При помірному

зниженні АТ у хворих інфарктом міокарда з клінічною картиною шоку та зниженням серцевого викиду тиск наповнення лівого шлуночка знижується, а ударний об'єм та серцевий викид збільшуються. Робота серця при гострому інфаркті міокарда покращується. Це обумовлює застосування нітропрусиду натрію при серцевій недостатності, набряку легень або при ранній стадії шоку. Нирковий кровообіг та клубочкова фільтрація не змінюється, а секреція реніну збільшується. Однак активація ренін-ангіотензивної системи не відіграє суттєвої ролі в механізмі дії нітропрусиду натрію.

У присутності еритроцитів нітропрусид натрію повільно переходить у ціанід, можливо, шляхом взаємодії атомів заліза з сульфгідрильними групами еритроцитів. В печінці фермент ронідазу перетворює ціаніди у тіоціаніди. Однак тіоціаніста оксидаза у еритроцитах окислює тіоціаніди зворотно у ціаніди. Нирковий кліренс тіоціанідів звичайно дуже низький та ще більше знижується при ниркових захворюваннях.

Період напіввиведення тіоціаніту (кінцевого метаболіту нітропрусиду натрію) складає 4-7 днів при нормальній та значно довше при порушенні функції нирок.

Застосовується у ампулах, які містять 50 мг препарату. Перед інфузією 50 мг препарату розчиняють у 500 мл 5% розчину глюкози. Початкова доза для хворих, які не отримують інших гіпотензивних препаратів повинна бути 0,5-1,5 мкг/(кг х хв.). Середня доза складає 3 мкг/(кг х хв.) У подальшому швидкість інфузії препарату може бути збільшена до 4-5 і навіть до 8 мкг/(кг х хв.). Однак частіше швидкість натрію нітропрусиду не перевищує 1,5-3 мкг/кг.

Отже препарат вводять методом титрування, розпочинаючи з мінімальної дози (4-6 крапель у 1 хвилину), поступово підвищуючи інтенсивність введення розчину до оптимального зниження артеріального тиску. При введенні такої дози діастолічний тиск може знизитися на 30-40% та на такому рівня зберігатися протягом періоду інфузії. Терапія нітропрусидом натрію необхідно припинити, якщо при швидкості введення препарату в дозі 8 мкг/(кг х хв.) гіпотензивного ефекту не спостерігається протягом 10 хвилин інфузії.

1) 50 мг нітропрусиду натрію розчиняють попередньо в 500 мл 5% розчину глюкози. В цьому випадку у 1 мл (17 крапель або 50 мікрокрапель) міститься 100 мкг препарату. 1 крапля містить біля 6 мкг; 1 мікрокрапля - 2 мкг); 2) 50 мг нітропрусиду натрію розчиняють у 250 мл 5% розчину глюкози. В цьому випадку у 1 мл (17 крапель або 50 мікрокрапель) міститься 200 мкг препарату. 1 крапля містить біля 12 мкг; 1 мікрокрапля - 4 мкг); 50 мг нітропрусиду натрію розчиняють у 1000 мл 5% розчину глюкози. В цьому випадку у 1 мл (17 крапель або 50 мікрокрапель) міститься 200 мкг препарату. 1 крапля містить біля 3 мкг; 1 мікрокрапля - 1 мкг); Під час лікування нітропрусидом натрію для більшої зручності дозування можна замінити один розчин іншим.

Гіпотензивний ефект настає дуже швидко та прямо корелює з дозою нітропрусиду натрію, що вводиться. Під час введення препарату необхідно здійснювати моніторування артеріального тиску. При застосуванні препарату бажано використовувати спеціальний пристрій - мікрокрапельницю з регулятором. Середня доза препарату при серцевій недостатності та при гострому інфаркті міокарда дорівнює 70 мкг/хв (від 20 до 200 мкг/хв). Хворим гіпертонічною хворобою часто необхідні більш високі дози препарату - 500 мкг/хв. Звичайно інфузію нітропрусиду натрію розпочинають зі швидкістю 10 мкг/хв та потім збільшують на 10 мкг/хв кожні 5 хвилин до досягнення бажаного ефекту. Якщо при швидкості введення 80 мкг/хв не спостерігається гіпотензивного ефекту, то швидкість інфузії починають збільшувати вже по 20 мкг через кожні 5 хвилин. Після досягнення ефекту можна зменшити швидкість введення до 3-5 мкг/хв (2-3 краплі у 1 хвилину). Після припинення введення нітропрусиду натрію артеріальний тиск підвищується. Тому під час купірування гіпертонічного кризу за допомогою нітропрусиду натрію слід призначати всередину гіпотензивний препарат.

У разі рефрактерній артеріальній гіпертензії іноді призначають тривалі інфузії (по 4-10 годин) нітропрусид натрію щодня по 50 мг протягом 4-5 днів на фоні застосування гіпотензивної терапії. Призначають в/в з 0,5 мкг/(кг х хв), потім швидкість інфузії поступово збільшують, домагаючись, щоб артеріальний тиск стабілізувався протягом 5-7 хвилин на рівні на 25-30% нижче початкового. Середня швидкість інфузії складає 2,5 мкг/(кг х хв), максимальна – 4,5 мкг/(кг х хв). При рефрактерній серцевій недостатності в/в інфузію здійснюють протягом 12 годин, рідше - до 60-72 годин безперервно.

Показання для призначення нітропрусиду натрію. Гіпертонічний криз, рефрактерна до звичайної терапії артеріальна гіпертензія, аневризма аорти, яка розшаровується, гостра лівошлуночкова недостатність, рефрактерна хронічна серцева недостатність, особливо на фоні лікування діуретиками, наприклад при ішемічній хворобі серця, кардіоміопатії, мітральній та аортальній недостатності.

Магнію сульфат. Магнію сульфат знижує збудливість ЦНС, спричиняє протисудорожну, спазмолітичну та дегідратаційну дію. Призначається в дозі 2,5 г (10 мл 25% розчину) внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно.

Побічні ефекти: звичайно виникають внаслідок швидкого внутрішньовенного введення вливання великих доз магнію сульфату. Внаслідок швидкого введення препарату може виникнути пригнічення дихання аж до його зупинки. При недотриманні правил здійснення внутрішньом'язових ін'єкцій можуть розвинути абсцеси. Антагоністом магнію сульфату є кальцію хлорид.

Побічні явища, які виникають після застосування есмололу. Бронхоспазм, серцева недостатність, гіпотонія, брадикардія, блокади серця, порушення периферичного кровообігу, задишка, дискомфорт в епігастральній ділянці, нудота, блювання, головний біль, пітливість, неспокій, запаморочення, сплутаність свідомості.

Протипоказання до застосування есмололу. Різка брадикардія, гіпотонія, синоаурикулярна та атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, кардіогенний шок, неконтрольована серцева недостатність без вираженої тахіаритмії, хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма, гіперчутливість до препарату.

Дибазол – похідне імідазолу. Препарат спричиняє судинорозширюючу, спазмолітичну, гіпотензивну дію. Він покращує регіонарний кровообіг у головному мозку, серці та нирках. Застосовується як допоміжний засіб при різних варіантах артеріальної гіпертензії, які не потребують інтенсивної терапії. Призначають по 30- 40 м г (3-4 мл 1% розчину) внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗІВ

Ускладнені кризи. Будь-яка затримка лікування у разі ускладненого кризу може викликати необоротні наслідки або смерть. Лікування повинне починатися з внутрішньовенного введення одного із препаратів, вказаних в таблиці огляду на те, що ринок медикаментів в Україні безперервно поповнюється новими препаратами, в таблиці наведені практично всі сучасні засоби, що рекомендуються для лікування гіпертензії в екстрених ситуаціях, навіть ті, які ще не зареєстровані в Україні. Поряд з цим, з огляду на дефіцит ліків згаданої групи, наведено також засоби, які вже виходять з ужитку і зарубіжними авторами не наводяться в рекомендаціях щодо лікування екстрених станів (клонідин, дибазол). У разі неможливості негайно здійснити внутрішньовенну інфузію до її початку можна застосувати сублінгвальний прийом деяких ліків: нітратів, ніфедипіну, клонідину, каптоприлу, бета-блокаторів та/чи внутрішньом'язову ін'єкцію клонідину, фентоламіну або дибазолу. Ніфедипін у деяких хворих може викликати інтенсивний головний біль, а також неконтрольовану гіпотензію, особливо у поєднанні з сульфатом магнію, тому його застосування слід обмежити хворими, які добре реагували на цей препарат раніше (під час планового лікування). Перевагу слід надавати препаратам з короткою тривалістю дії (нітропрусид натрію, нітрогліцерин), оскільки вони дають керований антигіпертензивний ефект. Препарати тривалої дії небезпечні можливим розвитком некерованої гіпотензії. Оптимальне зниження АТ - на 25 % від початкового

рівня. Більш різке зниження АТ підвищує ризик ускладнень: зменшення мозкового кровообігу (аж до розвитку коми), коронарного кровообігу (виникає стенокардія, аритмія, інколи інфаркт міокарда). Особливо великий ризик ускладнень при раптовому зниженні АТ у хворих похилого віку з вираженим атеросклерозом судин мозку.

Неускладнені кризи. Уразі розвитку неускладненого кризу, як правило, нема необхідності у внутрішньовенному введенні препаратів.

Застосовують прийом всередину препаратів, що мають швидку протигіпертензивну дію або внутрішньом'язові ін'єкції. У таких випадках ефективним є застосування клонідину. Він не викликає тахікардії, не збільшує серцевий викид і тому його можна призначати хворим зі стенокардією. Крім того, цей препарат може застосовуватись у хворих з нирковою недостатністю. Клонідин не слід призначати хворим з порушенням серцевої провідності, особливо тим, які отримують серцеві глікозиди. Використовують також ніфедипін, який має здатність знижувати загальний периферійний опір, збільшувати серцевий викид і нирковий кровотік. Зниження АТ спостерігається вже через 15-30 хв. після його прийому, антигіпертензивний ефект зберігається протягом 4-6 годин. Разом з тим слід зазначити, що Національний комітет США з виявлення, оцінки та лікування високого артеріального тиску вважає недоцільним застосування ніфедипіну для лікування кризів, оскільки швидкість та ступінь зниження тиску при його сублінгвальному прийомі важко контролювати, у зв'язку з чим підвищується ризик мозкової або коронарної ішемії. Інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту каптоприл знижує АТ вже через 30-40 хв. після прийому завдяки швидкій абсорбції в шлунку. Можна застосовувати також внутрішньом'язові ін'єкції клонідину або дибазолу. У разі вегетативних порушень ефективні седативні препарати, зокрема, бензодіазепінові похідні, які можна використовувати per os або у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, а також піроксан та дроперидол.

Для профілактики гіпертензивних кризів вирішальне значення має регулярна терапія хронічної гіпертензії. Лікування поліпшує перебіг захворювання і зменшує частоту ускладнень. Виявлення вторинних форм артеріальної гіпертензії на початку захворювання і диференційований підхід до їх лікування також є обов'язковою умовою їх попередження.

Парентеральна терапія ускладнених кризів

Назва препарату	Спосіб введення, дози	Початок дії	Тривалість дії	Примітки
<i>Вазодилататори</i>				
Нітропрусид натрію	в/в, крапельно -0,25-10 мкг/кг/хв (50-100 мг в 250-500 мл 5 % глюкози)	Негайно	1-3 хв.	Придатний для термінового зниження АТ при будь-якому кризі. Вводити тільки за допомогою спеціального дозатора при моніторингу АТ
Нітрогліцерин	в/в, крапельно 50-100 мкг/хв	2-5 хв. 1-	3-5 хв.	Особливо ефективний при гострій серцевій недостатності, інфаркті міокарда
Верапаміл	в/в 5-10 мг, можна продовжити в/в крапельно 3-25 мг/год	5 хв.	10-30 хв.	Не використовувати у хворих із серцевою недостатністю та тих, що лікуються бета-блокаторами
Еналаприл	в/в 1,25-5 мг	15-30	6 год.	Ефективний при гострій недостатності лівого шлуночка
Німодипін	в/в крапельно, 15 мкг/кг/год., далі 30 мкг/кг/г	10-20 хв.	2-4 год.	При субарахноїдальних крововиливах

<i>Антиадренергічні препарати</i>				
Лабеталол	в/в болюсно 20-80 мг зі швидкістю 2 мг/хв або в/в інфузія 50-300 мг	5-10хв.	4-8 год	Ефективний при більшості кризів. Не застосовувати у хворих із серцевою недостатністю
Пропранолол	в/в крапельно 2-5 мг зі швидкістю 0,1 мг/хв.	10-20 хв.	2-4 год.	Переважно при розшаруванні аорти та коронарному синдромі
Есмолол	80 мг болюс 250 мкг/кг/хв інфузія	1-2 хв.	10-20 хв.	Є препаратом вибору при розшаруванні аорти та післяопераційній гіпертензії
Клонідин	в/в 0,5-1,0 мл або в/м 0,5-2,0 мл 0,01 % розч.	5-15 хв	2-6 год.	Небажано при мозковому інсульті
Фентоламін	в/в або в/м 5- 15 мг (1-3 мл 0,5% розчину)	1-2 хв.	3-10 хв.	Переважно при феохромцитомі, синдромі відміни клофеліну
<i>Інші препарати</i>				
Фуросемід	в/в, 40-80 мг болюсно	5-30 хв.	6-8 год.	Переважно при гіпертензивних кризах з гострою серцевою чи нирковою недостатністю
Торасемід	10-100 мг в/в	5-30 хв.		
Магнію Сульфат	в/в, болюсно 5- 20 мл 25 % розчину	30-40 хв.	3-4 год.	При судом, еклампсії

Препарати для лікування неускладнених кризів

Препарат	Дози та спосіб введення	Початок дії ГХПІ	Побічні ефекти
Клонідин	0,01 % 0,5-2,0 в/м 0,075-0,3 мг per os	30-60	Сухість в роті, сонливість. Протипоказаний хворим з а-в блокадою, брадикардією
Ніфедипін	10-20 мг per os або сублінгвально	15-30	Головний біль, тахікардія, почервоніння, стенокардія
Каптоприл	12,5-50 мг per os або сублінгвально	15-45	Гіпотензія у хворих з ренін- залежними гіпертензіями
Празозин	0,5-2 мг per os	30	Ортостатична гіпотензія
Пропранолол	20-80 мг per os	30-60	Брадикардія, бронхоконстрикція
Дибазол	1 % 3,0-5,0 в/в або 4,0-8,0 в/м	10-30	Більш ефективний у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами
Піроксан	1 % 2,0-3,0 в/м	15-30	Ортостатична гіпотензія
Діазепам	0,5 % 1,0-2,0 в/м	15-30	Запаморочення, сонливість
Фуросемід	40-120 мг per os або в/м	5-30 хв.	Ортостатична гіпотензія, слабкість
Торасемід	10-100 мг per os або в/м	5-30 хв.	Ортостатична гіпотензія, слабкість

Лікування гіпертензивних кризів залежно від клінічних проявів

Характер кризу	Лікування	Препарати, яких слід уникати
Гіпертензивна енцефалопатія	<u>В/в інфузія:</u> нітропрусид натрію лабеталол німодипін нікардипін фуросемід	Препарати, що мають центральну депресивну дію (клонідин, метилдопа, резерпін). Бета-блокатори без альфаблокуючої здатності (погіршують мозковий кровообіг)
	сульфат магнію еуфілін Per os: будь-які антигіпертензивні препарати, крім центральних антиадренергічних та бета-блокаторів	
Інсульт	В/в інфузія: нітропрусид натрію еналаприлат лабеталол німодипін (субарахноїдальний крововилив) Per os: каптоприл, нікардипін.	Препарати, що різко та тривало знижують артеріальний тиск або мають центральну депресивну дію (бета-блокатори, клонідин, метилдопа, резерпін, гідралазин, ніфедипін)
Гострий Коронарний синдром	В/в інфузія:	Препарати, що викликають тахікардію Антагоністи кальцію - обережно
	нітрогліцерин нітропрусид натрію лабеталол пропранолол Per os: нітрати, бетаблокатори, інгібітори АПФ	
Гостра недостатність лівого шлуночка	В/в інфузія:	Препарати з негативною інотропною дією (бета-блокатори, антагоністи кальцію)
	нітропрусид натрію еналаприлат нітрогліцерин фуросемід Per os: інгібітори АПФ, діуретини, нітрати	
Розшарування аорти	бета-блокатори нітропрусид натрію + бета-блокатор	Сильні вазодилататори (дигідропіридинові антагоністи кальцію, празозин)
Еклампсія	сульфат магнію лабеталол ніфедипін (сублінгвально) діазепам	Інгібітори АПФ Блокатори рецепторів ангіотензину II Діуретини (за винятком набряку легень або мозку) Нітропрусид натрію
Гіперкатахоламін-емія (феохромоцитома, відміна клофелін)	В/в інфузія: фентоламін лабеталол нітропрусид натрію Per os: празозин, можна разом з бета-блокатором	Бета-блокатори (можна призначати лише в комбінації з альфа-блокатором)

Матеріали для самоконтролю:

А. Тести для самоконтролю.

Тест 1.

У хворого з гіперкінетичним типом кровообігу (за класифікацією серцевої недостатності за Мухарлямовим) та артеріальною гіпертензією перевагу віддають наступним препаратам:

1. Пропранололу
2. Гіпотіазиду
3. Ніфедипіну
4. Верапамілу
5. Атенололу
6. Фуросеміду

Еталон відповідей: перевагу віддають пропранололу, верапамілу, атенололу.

Тест 2

У хворого з гіпокінетичним типом кровообігу (за класифікацією серцевої недостатності за Мухарлямовим) та артеріальною гіпертензією перевагу віддають наступним препаратам:

1. Дилтіазему
2. Метопрололу
3. Ніфедипіну
4. Верапамілу
5. Еналаприлу
6. Фуросеміду

Еталон відповідей: перевагу віддають ніфедипіну, еналаприлу, фуросеміду.

Тест 3

Механізм дії резерпіну пов'язаний:

1. порушенням синтезу норадреналіну
2. Прискоренням вивільнення норадреналіну з нервових клітин у ділянці пресинаптичних нервових закінчень
3. порушенням зворотнього захоплення норадреналіну у ділянці пресинаптичних нервових закінчень

Еталон відповідей: порушенням синтезу норадреналіну, порушенням зворотнього захоплення норадреналіну у ділянці пресинаптичних нервових закінчень.

Тест 4

Механізм дії октадину (ізобарину) пов'язаний:

1. порушенням синтезу норадреналіну
2. Прискоренням вивільнення норадреналіну з нервових клітин у ділянці пресинаптичних нервових закінчень
3. порушенням зворотнього захоплення норадреналіну у ділянці пресинаптичних нервових закінчень

Еталон відповідей: порушенням зворотнього захоплення норадреналіну у ділянці пресинаптичних нервових закінчень.

Тест 5.

Які з перелічених гіпотензивних препаратів спричиняють ремудолування міокарда (зменшення величини гіпертрофії міокарда) у разі тривалого використання:

1. Пропранолол
2. Гіпотіазид
3. Ніфедипін
4. Верапаміл
5. Атенолол
6. Лізиноприл
7. Клофелін

8. Резерпін
9. Апресин
8. Каптоприл
9. Еналаприл
10. Фуросемід

Еталон відповідей: ремоделювання гіпертрофованого міокарда спричиняють атенолол, пропранолол, ніфедипін, верапаміл, лізінаприл, каптоприл, еналаприл.

Тест 6. Який з перелічених гіпотензивних препаратів спричиняє стимуляцію α_2 -адренорецепторів судинорухомого центру довгастого мозку?

1. Ніфедипін
2. Клофелін
3. Резерпін
4. Апресин
5. Каптоприл
6. Еналаприл

Еталон відповідей: клофелін

Тест 7. Який з перелічених препаратів викликає розвиток такого побічного ефекту як кашель?

1. Клофелін
2. Метопролол
3. Верапаміл
4. Фуросемід
5. Нітропрусид натрію
6. Каптоприл
7. Пропранолол
8. Дибазол

Еталон відповідей: каптоприл

Тест 8. Які з перелічених гіпотензивних засобів можна використовувати сублінгвально з метою термінового зниження АТ?

1. Ніфедипін
2. Атенлол
3. Допегіт (метилдофа)
4. Пропранолол
5. Адельфан
6. Клофелін
7. Кристепін
8. Метопролол

Еталон відповідей: Ніфедипін, пропранолол, клофелін

Тест 9. яким з перелічених препаратів слід віддавати перевагу у разі виникнення судорог, які виникли у хворого під час гіпертонічного кризу?

1. Пропранолол
2. Діазепам (сибазон)
3. Дибазол
4. Магnezії сульфат
5. Резерпін
6. Апресин
7. Аміназин
8. Атенлол

Тест 10. Який препарат Ви оберете для надання екстреної допомоги при артеріальній гіпертензії, яка має загрозу для життя? Ніфедипін, дібазол, нітропрусид натрію, магнезію сульфат?

Еталон відповідей: перевагу слід віддати нітропрусиду натрію

Б. СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ:

1. Хворому 42 років, який страждає на гіпертонічну хворобу II ст. (повільно прогресуючий перебіг) призначений пропранолол (анаприлін) по 120 мг на добу. Упродовж 2 місяців постійного приймання АТ зберігався на рівні 130/80-140/80 мм. рт. ст. Однак через 2,5 місяці після початку приймання обзідану розвилася брадикардія (ЧСС – 52-54 за 1 хвилину), АТ – 100/70/-90/60 мм рт. ст.

Якими особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки пропранололу можна пояснити стан, що розвився у хворого.

Еталон відповіді: Зниження АТ та брадикардія обумовлені феноменом первинного метаболізму пропранололу – зменшенням первинної елімінації у печінці та збільшенням його біодоступності, що є характерним для проведення тривалої фармакотерапії. Це диктує необхідність зниження дози пропранололу у випадках тривалого лікування.

2. Хвора М. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. ІХС: Атеросклеротичний міокардіосклероз ХНК I ст. Протягом останніх 4-х років систематично приймає всередину клофелін 0,075 мг 4 рази на день. Упродовж останнього року у зв'язку з недостатністю ефективності клофеліном призначений корінфар (ніфедипін) по 10 мг 3 рази на день. Протягом останніх 2-х діб у зв'язку зі значним підвищенням артеріального тиску (до 190/110-205/120 мм. рт. ст.) хвора стала приймати клофелін по 0,15 мг 4-5 разів на добу та корінфар по 10 мг 3 рази на добу. У хворої виникли запаморочення, виражена сонливість, набряки в ділянці стіп та гомілок. Реєструвалося зниження артеріального тиску до 90/55 мм. рт. ст. Поясніть причину цього. Ваша тактика терапії.

Еталон відповідей. Причиною гіпотензії стало використання клофеліну у великій дозі у комбінації з ніфедипіном. Необхідним з метою підвищення АТ є застосування 10% розчину сульфокамфокаїну по 2 мл в/м. У разі недостатності ефекту необхідно призначити в/в 3% розчин преднізолону фосфату по 2 мл. Після підвищення АТ доцільним є призначення блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту (конвертази) – каптоприлу або еналаприлу.

3. Хворому В. з метою купірування гіпертонічного кризу застосовувалося внутрішньовенне крапельне β-адреноблокатору есмололу. В першу хвилину препарат вводився в дозі 500 мкг/кг, потім препарат вводився в дозі 100 мкг/кг у 1 хвилину. Через 25 хвилин після початку введення есмололу на ЕКГ стала реєструватися брадикардія 45-50 серцевих скорочень у 1 хвилину, атріовентрикулярна блокада II ступеня по типу Мобітц II. Ваша тактика подальшої терапії?

Еталон відповідей. Терміново відмінити есмолол. Призначити в/в атропіну сульфат 0,1% розчин по 1 мг або ітроп по 1 мл 0,05% розчину (0,5 мг). Крім того, можна призначити β-агоністи – ізопропілнорадреналін (ізадрин) по 0,5-1 мл 0,05% розчину на 200-300 мл фізіологічного розчину в/в крапельно або орципреналіну сульфат (алупент) по 1 мл 0,05% розчину на 200 фізіологічного розчину в/в крапельно. Можна признати ізадрин під язик – по 1 таблетці (5 мг) 3-4 рази на день.

4. Хвора М. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. ІХС: Атеросклеротичний міокардіосклероз ХНК II-A ст. Упродовж останніх двох тижнів приймає еналаприл в дозі 10 мг 3 рази на день, нітросорбід по 20 мг 4 рази на день, панангін по 1 таблетці (0,298 г) 3 рази на день. У хворої з'явився кашель. Що зумовило виникнення цього побічних явища?

Еталон відповідей. Поява кашлю обумовлена застосуванням еналаприлу. Під впливом еналаприлу збільшується активність брадикініну, який і зумовив появу кашлю.

5. Хворому Н. з метою купірування гіпертонічного кризу призначалося внутрішньовенне крапельне натрію нітропрусид в дозі 2,5 мкг/(кг у хвилину). Під час введення препарату артеріальний тиск знизився до 70/40 мм. рт. ст. Яка ваша тактика подальшої терапії?

Еталон відповідей. Необхідним є призначення вазопресорних препаратів – допаміну або добутаміну зі швидкістю 5-20 мкг/кг/хв.. У разі їх неефективності призначають норадреналіну гідротартрат зі швидкістю введення 2-8 мкг/хв..

6. Хворий К., 63 років упродовж 2 тижнів отримував 0,15 мг клофеліну всередину 3 рази на день. У зв'язку з тим, що АТ знизився з 190/110 мм рт. ст. до 110/70 мм рт. ст., лікар відмінив препарат. Через 2 дні з'явилися виражені головні болі, серцебиття, АТ підвищився до 180/100 мм рт. ст. Поясніть причину погіршення стану хворого. Як можна запобігти погіршенню стану хворого?

Еталон відповідей. У хворого розвився синдром відміни внаслідок припинення приймання клофеліну. Дозу препарату необхідно знижати упродовж декількох днів.

7. Хворий 48 років упродовж 18 років страждає на цукровий діабет I типу. Для лікування цукрового діабету отримує інсулін 40 ОД на добу, що підтримує рівень глікемії у межах 7,5-8,6 ммоль/л. У останній час відзначається підвищення АТ до 170/90-180-100 мм рт. ст. У зв'язку з цим лікар призначив пропранолол у добовій дозі 80 мг (20 мг 4 рази на день). Які побічні ефекти слід очікувати при даному поєднанні лікарських засобів? Ваші пропозиції стосовно лікування хворого.

Еталон відповідей. Поєднання β -адреноблокаторів з гіпоглікемічними препаратами може потенціювати цукрознижуючі ефекти останніх, у зв'язку з цим слід не призначати пропранолол у хворих цукровим діабетом.

Література

Базова:

1. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – [в 2-х томах]. - М.-СПб.: Бином, 2008. - 1278 с.
2. Вахненко А.В. Ендокринологія: критерії діагностики / Вахненко А.В., Шепітько К.В. – Полтава, 2015. – 206 с. (ДУ «ЦМК з ВМО МОЗ України»)
3. Клінічна фармакологія: Підручник / Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С.; за ред. О.Я. Бабака. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – [4-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2013. - 1056 с.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2013. - 832 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд., перераб. и доп. - в 2 томах] – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
7. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: Учебник [для студ. мед. вузов] / Михайлов И.Б. - СПб.: «Сотис-Мед», 2013. - 587 с.
8. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология - основа рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей / Михайлов И.Б. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2013. - 960 с.
9. Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів [2-е вид.] / [Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. та ін.] - Вінниця: Нова книга, 2014.- 432 с.

Допоміжна:

10. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Бекетов А.И. - Симферополь, 2001. - 230 с.
11. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б.Белоусов, М.В. Леонова - М.: ОАО Изд-во Бионика, 2002. - 254 с.
12. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, и др.]; под ред. проф. И.М. Перцева. - Харьков: Изд-во «Мегаполис», 2001. - 784 с.
13. Грэхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Д.Г.Грэхам-Смит, Дж.К. Аронсон; пер. с англ. - М.: Медицина, 2000. - 744 с.
14. Клінічна фармакологія; Підручник у 2-х томах / [Біловол О.М., Возіанов О.Ф., Латогуз І.К. та ін.]. - К.: Здоров'я, 2005. - 606 с., Т.2. - 684 с. (Т. 1.)

15. Клінічна фармакологія: підручник [для студентів виш. навч. закл. у 2-х томах] / За ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. - Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2007. - 348 [1] с., - 312 [2] с.
16. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. – [2-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. - 448 с.
17. Мавродий В.М. Неотложная интенсивная терапия / Мавродий В.М. – [3-е изд., доп.]. – Одесса: Фотосинтетика, 2009. - 349 с.
18. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. проф. О.Я. Бабака. - 2-е изд., доп. - К.: ООО «Доктор- Медиа», 2011. -618 [1] с., - 454 [2]с.
19. Клінічна фармакологія засобів, які застосовуються у гастроентерології: Навчальний посібник / [Хухліна О.С., Шоріков Є.І., Квасницька О.Б., Воєвідка О.С.]. - Чернівці, 2010. - 273 с.

Інформаційні ресурси

www.studmedlib.ru

www.Med-Tutorial.ru

www.Med-books.bv

Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:

<http://www.osdm.org/index.php>

Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ru>

Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:

<http://www.eacpt.org>

Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичні вказівки склала

доц. Власова О.В.