

**Министерство здравоохранения Украины  
Высшее государственное учебное заведение  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной  
и клинической фармакологии с  
клинической иммунологией и  
аллергологией

**Заведующий кафедрой**

Профессор \_\_\_\_\_ Девяткина Т.А.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. Пр. № \_\_\_\_\_

**Методические указания  
для самостоятельной работы студентов  
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая фармакология
Тема занятия <b>2</b> (продолжение)	<b>Клиническая фармакология антиангинальных и антиишемических лекарственных средств. Клинико-фармакологическая характеристика антигипертензивных лекарственных средств.</b>
Курс	5-й
Факультет	подготовки иностранных студентов, медицинский

**Полтава 2017**

### 1. Актуальность темы:

Артериальная гипертензия (АД - 140/90 мм рт.ст. и выше) проявляется при массовых обследованиях населения в 10-20% случаев. По данным официальной статистики, в Украине в 2007 г. зарегистрировано свыше 11 млн. людей с АГ, что составляет 29,9% взрослого населения.

Артериальная гипертензия рассматривается как один из факторов риска развития заболевания ишемической болезнью сердца. Артериальную гипертензию связывают с преждевременной заболеваемостью сердечно-сосудистой патологии и смертностью от них.

Медикаментозная терапия артериальной гипертонии обычно комплексная и отмечается дифференциацией собственно гипертонической болезни от симптоматической артериальной гипертензии.

### 2. Учебные цели:

а) Овладеть навыками эффективной и безопасной фармакотерапии гипотензивными средствами

б) Овладеть умением индивидуального выбора лекарственных препаратов у больных с артериальной гипертензией

в) Уметь проводить при необходимости коррекцию фармакотерапии в случае возникновения передозировки гипотензивных средств.

### 3. Базовые знания, умения, навыки необходимы для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Названия предыдущих дисциплин	Полученные навыки
Латинский язык	Владеть навыками выписывания рецептов
Нормальная физиология	Раздел "Физиология сердечно-сосудистой системы". Функция адренорецепторов, их влияние на функцию исполнительных органов и сосудов. Нейрорегуляторный механизм регуляции артериального давления, работы сердца, сопротивления сосудов через влияние ЦНС, и периферических отделов нервной системы. ренин-ангиотензиновую систему.
Биологическая химия	Описывать биохимию адренергического импульса. Роль катехоламинов в передаче нервного импульса, роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в регуляции артериального давления.

### 4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Тиазидовые диуретики	препараты первой линии, которые предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений при АГ, особенно мозгового инсульта.
Бета-адреноблокаторы	препараты, которые способствуют снижению заболеваемости ИБС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.
Антагонисты кальция	препараты, уменьшающие АД благодаря снижению сосудистого тонуса, обусловленного уменьшением концентрации кальция в гладких мышцах сосудов.

### 4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Определить классификацию гипотензивных препаратов, их механизмы

действия, фармакодинамика, фармакокинетика, побочные эффекты.

2. Определить основные принципы фармакотерапии гипотензивными препаратами у больных с разными типами артериальной гипертензии.

3. Назвать препараты, которые используются при гипертонических кризах.

4. Составить план фармакотерапии у больных с разными стадиями гипертонической болезни.

5. Составить план фармакотерапии при артериальной гипертензии.

6. Разработать план фармакотерапии при эндокринологических заболеваниях.

7. Составить план фармакотерапии у больных с неврологическими заболеваниями, которые сопровождаются артериальной гипертензией.

#### **4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:**

1. Составить план фармакотерапии у больных с разными стадиями гипертонической болезни.

2. Составить план фармакотерапии, который применяется для купирования гипертонического криза I типа.

3. Составить план фармакотерапии, который применяется для купирования гипертонического криза II типа.

4. Составить план фармакотерапии гипотензивными препаратами у больных с гипертонической болезнью и разными стадиями сердечной недостаточности.

5. Овладеть навыками эффективности и безопасности применения гипотензивными средствами.

6. Овладеть навыками коррекции фармакотерапии в случае возникновения побочных эффектов после применения гипотензивных препаратов.

#### **Содержание темы:**

Медикаментозную терапию в случае мягкой и умеренной АГ начинают с монотерапии одним из препаратов первого ряда, в случае тяжелой АГ - с комбинированного назначения двух или трех препаратов.

##### **Препараты первого ряда:**

1. диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон и другие);

2. бета-адреноблокаторы (бетаксолол, ацебутолол, карведилол, бисопролол, метопролол, небиволол и другие);

3. антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин, нифедипин и другие);

4. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприл, эналаприл, периндоприл, моексиприл, фозиноприл, рамиприл, лизиноприл и другие);

5. антагонисты рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, лозартан, телмизартан, валсартан, эпрозартан, кандезартан).

##### **Препараты второго ряда:**

1. алкалоиды раувольфии (резерпин, в том числе в составе комбинированных препаратов);

2. центральные  $\beta_2$ -агонисты (клонидин, гуанфацин, метилдопа);

3. альфа-адреноблокаторы (доксазозин, теразозин, празозин);

4. прямые вазодилататоры (гидралазин, миноксидил) в составе комбинированной терапии;

5. стимуляторы имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин).

На смену ступенчатой схеме лечения АГ пришла схема «шаг за шагом».

Если на протяжении 4-х недель монотерапии антигипертензивный эффект не достигнут, применяется комбинация из 2-х препаратов. В резистентных случаях прибегают к комбинации, которая включает 3 препарата, в редких случаях - 4 препарата.

#### **Рекомендованные комбинации антигипертензивных препаратов:**

Диуретик+ингибитор АПФ

Диуретик+блокатор рецепторов ангиотензина II  
Бета-адреноблокатор+дигидропиридиновый антагонист кальция  
Ингибитор АПФ+антагонист кальция  
Блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция  
**Комбинации антигипертензивных средств**

Бета-блокаторы	Да								
Нифедипин	Да	Да							
Верапамил	Да	Нежелательно	Да						
Альфа-блокаторы	Да	Да	Возможно	Да					
Гидралазин	Да	Да	Возможно	Возможно	Возможно				
ИАПФ	Да	Да	Да	Да	Да	Возможно			
Клонидин	Да	Нет	Да	Возможно	Возможно	Да	Возможно		
Резерпин	Да	Нет	Да	Возможно	Возможно	Да	Возможно	Нет	
Альфа-метилдопа	да	Нет	Да	Возможно	Возможно	Да	Возможно	нет	нет
	Диуретики	Бета-блокаторы	Нифедипин	Верапамил	Альфа-блокаторы	Гидралазин	ИАПФ	Клонидин	Резерпин

На основе наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов предложены комбинированные препараты, которые позволяют уменьшить суточные дозы основных компонентов, уменьшить вероятность побочного действия и часто кратность приема. Такие препараты выпускают под разными торговыми марками, указывая компоненты и их дозы.

1. **Бета-адреноблокатор+диуретик** (атенолол+гидрохлортиазид; пиндолол+клопамид; пропранолол+гидрохлортиазид).
2. **АПФ+диуретик** (каптоприл+гидрохлортиазид; эналаприл+гидрохлортиазид; лизиноприл + гидрохлортиазид).
3. **Бета-адреноблокатор+дигидропиридиновый АК** (фелодипин+ме-топролол).
4. **АК+ИАПФ** (эналаприл+дилтиазем; трандалоприл+верапамил; эналаприл+фелодипин).
5. Антиадренергический препарат центрального действия (клофелин, или резерпин, или альфа-метилдопа) + диуретик.
6. Антагонист ангиотензиновых рецепторов+диуретик (лозартан и гидрохлортиазид).

В случае недостаточной эффективности 2-х препаратов используется комбинация из 3-х препаратов:

- Бета-адреноблокатор+диуретик+ вазодилататор;
- ИАПФ+АК+диуретик;

- Бета-блокатор+АК+ИАПФ;
- Бета-блокатор+альфа-блокатор+диуретик;
- **Антиадренергический** препарат центрального или смешанного действия (резерпин, допегит)+диуретик+вазодилатор.

#### **Снижение дозы во время антигипертензивной терапии**

При достижении оптимального уровня АД, контроль за АД в условиях поликлиники проводится каждые 4 недели. В случае стабильного антигипертензивного эффекта на протяжении 3-х месяцев можно переходить к отработке поддерживающей дозы медикаментов путем уменьшения дозы лекарств или отмены одного из комбинированных препаратов. В случае повышения АД выше оптимального уровня следует вернуться к высшей дозе лекарств.

Врач, назначая антигипертензивные средства, должен учитывать:

- силу, длительность действия, переносимость и побочные эффекты антигипертензивного средства;
- способность препарата осуществлять влияние на гипертрофию левого желудочка;
- способность препарата осуществлять влияние на уровень атерогенных липопротеидов;
- возраст больных;
- наличие осложнений гипертонии.

#### **Индивидуальная характеристика антигипертензивных препаратов**

**ДИУРЕТИКИ** широко применяются как препараты первой линии. Доказано, что тиазидовые диуретики предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений при АГ, особенно мозгового инсульта. Основными особенностями артериальной гипертонии, которые нуждаются в назначении диуретиков или на фоне которых диуретики эффективнее, является:

- преклонный возраст;
- изолированная систолическая гипертония (у людей старшего возраста);
- задержка жидкости и признака гипervолемии (отеки, пастозность);
- сопутствующая сердечная недостаточность (преимущественно петлевые диуретики);
- сопутствующая почечная недостаточность (преимущественно петлевые диуретики);
- остеопороз.

Диуретики снижают давление благодаря уменьшению реабсорбции натрия и воды, а при длительном назначении - снижению сосудистого сопротивления, которое является основой их антигипертензивного эффекта. **Наиболее приемлемыми для лечения артериальной гипертонии является тиазидовые и тиазидоподобные диуретики.**

Назначаются в небольших дозах (например, гидрохлортиазид - 12,5 мг в сутки ежедневно, индапамид-ретард - 1,5 или даже 0,625 мг). Увеличение дозы значительно повышает вероятность побочных явлений. Длительность действия гидрохлортиазида - 12-18 часов, потому он может назначаться 1-2 раза в сутки, а хлорталидон и индапамид (особенно ретардная форма), которые имеют пролонгированное действие, - один раз в сутки. Для предупреждения потери калия рекомендуется тиазидовые диуретики комбинировать с калийсберегающими препаратами (амилорид, триамтерен) или с антагонистами альдостерона (спиронолактон), кроме тех случаев, когда диуретики назначаются в низких дозах (6,5-12,5 мг/сут) или в комбинации с ингибитором АПФ.

**Гидрохлортиазид** является эталонным диуретическим средством, с действием которого принято сравнивать другие диуретики. Главным механизмом действия этих препаратов является угнетение энергетического метаболизма в клетках восходящего отдела петли Генле, которая приводит к снижению реабсорбции натрия в кортикальном «разводном сегменте» нефрона и увеличению экскреции воды. Диуретический эффект при

этом не зависит от нарушений КЩР. Определенное значение в диуретичном эффекте имеет также притеснение карбоангидраза в проксимальных канальцах, хотя и значительно слабее, чем у ацетазоламида, но которое приводит к увеличению экскреции гидрокарбоната и фосфата. Тиазид также не вызывает нарушения КЩР. Это связано с тем, что натрий экскретируется вместе с хлором или с гидрокарбонатом - при алкалозе увеличивается выведение гидрокарбонатов, а при ацидозе - хлоридов. В дистальных отделах канальцев увеличенное количество натрия обменивается на калий, что способствует также уменьшенное количество ионов водорода в результате притеснения карбоангидраза. Таким образом, происходит значительная экскреция калия. Тиазиды вызывают увеличение экскреции магния, что особенно важно учитывать при использовании этих диуретиков у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, так как в них обычно снижен уровень магния за счет побочного гиперальдостеронизма, а в дальнейшем его снижение может способствовать развитию желудочковой аритмии и дигиталисной интоксикации. Тиазиды снижают экскрецию калия, что в ряде случаев может привести к гиперкальциемии. Они имеют антигипертензивное действие, которое зависит как от снижения объема крови, так и от снижения периферического сопротивления.

Петлевые диуретики (**фуросемид, торасемид**) применяются для лечения АГ при наличии почечной недостаточности, которая сопровождается повышением креатинина крови до 220 мкмоль/л и выше, а также у больных с сердечной недостаточностью. Фуросемид (лазикс) быстро абсорбируется из кишечника на 50-75%. На 95% связывается с белками плазмы и элиминируется главным образом почками. При почечной недостаточности большее значение имеют экстраренальные пути элиминации препаратов, потому обычно не отмечается значительной кумуляции. Диуретический натрийуретический эффект препарата прямо пропорционален величине назначенных доз. Препарат остается эффективным при гипонатриемии, однако существует потребность использования больших доз препарата. Эффективность препарата сохраняется и при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации - вплоть до 2 мл/хв, тогда как действие тиазидов прекращается при скорости клубочковой фильтрации 15-20 мл/мин. При лечении застойной недостаточности доза фуросемида колеблется в пределах 40-500 мг, при почечной недостаточности есть потребность в значительном увеличении дозы фуросемида - от 250 до 2000 мг. Однако при гипоксичных поражениях почек салуретики уменьшают потребление кислорода клетками кальциевого эпителия за счет снижения энергетических процессов трансмембранного транспорта натрия.

В больших дозах фуросемид может вызвать массивный диурез (вплоть до 35% гломерулярного филтратата), который может вызвать более быстрое снижение ОЦК и внеклеточной жидкости. При длительном использовании или при использовании больших доз препарата часто встречается гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия и метаболический алкалоз. Задержка мочевой кислоты (гипоурикемия) может спровоцировать острый приступ подагры. В некоторых случаях отмечается гипергликемия. При применении значительных доз препаратов, особенно тех, которые вводятся внутривенно, быстро достигается ототоксичное действие препарата со снижением слуха. Особенно этого осложнения необходимо оберегаться у больных с почечной недостаточностью. Известно, что фуросемид снижает элиминацию почками аминогликозидов (что усиливает их ототоксичное действие) и цефалоспоринов, что усиливает их нефротоксичное действие.

К диуретикам, которые действуют на дистальный каналец, относятся ингибиторы альдостерона и блокаторы каналов проницаемости натрия через люменальную мембрану (**спиронолактон**). В дистальном канальце реабсорбируется сравнительно небольшое количество натрия, диуретики, которые действуют на этом участке нефрона, характеризуются слабым натрийуретическим действием и в этой связи не могут значительно увеличивать диурез. Однако эти препараты препятствуют секреции калия,

тем самым снижая его экскрецию с мочой.

Существует два пути фармакологического антагонизма с альдостероном: 1) блокировка синтеза альдостерона; 2) блокировка его действия. В настоящее время препараты, блокирующие синтез альдостерона, не получили распространения в клинической практике из-за специфичности и высокой токсичности. Из препаратов второй группы наиболее широко применяется спиронолактон (верошпирон, альдактон). Препарат благодаря своему структурному сходству с альдостероном, что связывается со специфическими для альдостерона цитоплазматическими белковыми рецепторами. Таким образом, препарат по конкурентному механизму ингибирует перенос альдостерона в клеточное ядро. В соответствии с этим, чем больший уровень секреции альдостерона, тем большую дозу спиронолактона необходимо назначать для осуществления диуретического эффекта. Диуретическое действие препарата слабое. В связи с тем, что действие альдостерона реализуется через систему белкового синтеза, его действие проявляется на 2-5 день приема. Участок использования препарата в настоящее время определяется состояниями, которые сопровождаются гиперальдостеронизмом; для снижения экскреции калия («калийсберегающее действие»); для усиления диуретического эффекта других препаратов, при метаболическом алкалозе. Гипотензивный эффект препарата слабый и неустойчивый, очевидно, проявляется при гиперсекреции альдостерона.

Препарат применяется в дозах от 75 до 400 мг и выше, в зависимости от уровня эндогенного альдостерона. Методом контроля над эффективностью режима дозирования препарата может быть экскреция электролитов с мочой и содержание их в плазме крови. Спиронолактон может вызывать гинекомастию, головную боль, головокружение, вялость, тошноту, рвоту, кожную сыпь, гиперкалиемию.

Назначение препарата противопоказано при гиперкалиемии, метаболическом ацидозе, больным с почечной недостаточностью, азотемией в первом триместре беременности.

Отдельную подгруппу составляют комбинированные препараты диуретического действия, которые уменьшают гипокалиемию: триамтерен + гидрохлортиазид, амилорид + гидрохлортиазид, спиронолактон + гидрохлортиазид, спиронолактон + фуросемид и другие.

Препарат	Суточная доза	Характеристика
Гидрохлортиазид	2,5-100 мг	Тиазидный диуретик, 1 раз в день
Хлорталидон	12,5-50 мг	Тиазидоподобный диуретик, 1 раз в сутки
Индапамид	2,5-5 мг	Тиазидоподобный диуретик, 1 раз в сутки, не вызывает гиперхолестеринемии
Фуросемид	40-240 мг	Петлевой диуретик, 2-4 раза в день
Етакриновая кислота	25-100 мг	Петлевой диуретик, ототоксичный, 1-2 раза в сутки
Амилорид	5-10 мг	Калийсберегающий
Триамтерен	25-100 мг	Калийсберегающий
Спиронолактон	25-100 мг	Калийсберегающий

**БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ.** Препараты этой группы способствуют снижению заболеваемости при ИХС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Они предотвращают развитие сердечной недостаточности, однако, менее эффективные, чем антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина II в предупреждении инсульта. У курильщиков бета-адреноблокаторы менее эффективные, чем у людей, которые не курят (доказано для неселективных бета-блокаторов).

Бета-адреноблокаторы более эффективны при наличии таких особенностей больного:

- молодой и средний возраст;

- признаки гиперсимпатикотонии (тахикардия, гиперкинетический, гемодинамический синдром);
- сердечная недостаточность;
- сопутствующая ишемическая болезнь сердца (стенокардия и инфаркт миокард);
- сопутствующая предсердная и желудочковая экстрасистолия и тахикардии;
- гипертиреоз;
- мигрень;
- глаукома.

#### Бета-блокаторы

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приему в сутки
<b>Кардиоселективные</b>		
<i>Не имеют внутренней симпатомиметической активности</i>		
Атенолол	25-100	1-2
Бетаксолол	5-20	1
Бисопролол	2,5-10	1
Метопролол	50-200	2
Небиволол	2,5-10	1
<i>С внутренней симпатомиметической активностью</i>		
Целипролол	200-400	1
<b>Некардиоселективные</b>		
<i>Не имеют внутренней симпатомиметической активности</i>		
Пропранолол	20-240	2-3
<i>С внутренней симпатомиметической активностью</i>		
Оксспренолол	20-160	2-3
Пиндолол	10-40	2
<i>С альфа-блокирующей способностью</i>		
Карведилол	12,5-50	1-2
Лабеталол	200-1200	2

Бета-адреноблокаторы снижают АД благодаря уменьшению сердечных выбросов и угнетению секреции ренина. Для лечения АГ применяются все группы бета-адреноблокаторов: селективные и неселективные, с внутренним симпатомиметическим действием и без него. В эквивалентных дозах они дают похожий антигипертензивный эффект. Нежелательными эффектами бета-адреноблокаторов является бронхоконстрикторное действие, ухудшение проводимости в миокарде и периферического кровообращения, негативное влияние на метаболизм глюкозы и липидов. Бета-адреноблокаторы, которые имеют вазодилатирующие свойства (карведилол, небиволол) не дают неблагоприятных метаболических эффектов.

Противопоказание к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, гипотония, выраженная брадикардия, синдром слабости синусного узла, атриовентрикулярная блокада II и III степени, сахарный диабет в случаях лечения инсулином или синтетическими гипогликемическими средствами (опасность гипогликемических состояний), кардиопатии при гипертиреозе, которые осложнились сердечной недостаточностью, нарушения периферического кровообращения, при нарушениях функции почек и печени, при лечении ингибиторами моноаминоксидазы.

**Пропранолол (обзидан, анаприлин, индерал).** Таблетки по 10 и 40 мг, ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора (1 и 5 мг). Капсулы пролонгированного действия выпускаются по 160 мг.

**Фармакодинамика и фармакокинетика.** Типичный представитель  $\beta$ -адреноблокирующих средств. Имеет высокую активность в отношении к  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -



адренорецепторов. Не влияет на реакции, которые связаны со стимуляцией альфа-рецепторов. Блокирует позитивный инотропный и хронотропный эффекты катехоламинов. Вместе с тем он не тормозит кардиостимулирующее действие дигиталиса, теофилина, препаратов кальция или ингибиторов фосфодиэстеразы, а также не влияет на сосудорасширяющий эффект ацетилхолина. Имеет конкурентный антагонизм. Пропранолол связывается обратным способом с адренорецептором и может быть вытеснен при новыми концентрациями агонистов адренорецепторов. Имеет, также собственную симпатомиметическую активность. Хотя препарат действует как антагонист по отношению к  $\beta$ -адренорецепторам, он имеет парадоксальное свойство - в определенной степени влияет на те же рецепторы как и агонист. Собственная симпатомиметическая активность выражена у пропранолола в незначительной мере, в отличие от пиндолола и тразикора. Антиаритмическая активность пропранолола связана с еще одним свойством - мембраностабилизирующей активностью (синонимом хитиноподобной или местноанестезирующей активности) и полностью не связанная с  $\beta$ -адреноблокадой. Благодаря мембраностабилизирующей активности уменьшаются скорость и поднятие потенциала действия миокардиального волокна, и уменьшается позитивная величина амплитуды фазы 0 потенциала действия без влияния на потенциал покоя или на длительность потенциала действия. Биодоступность таблеток пропранолола после приема внутрь равняется 15-70%. В печени метаболизируется большая часть препарата. Биодоступность препарата увеличивается при увеличении дозы в связи с естественным ограничением активности ферментов печени, которые принимают участие в биотрансформации пропранолола, при длительном приеме. Это связано с накоплением метаболитов пропранолола, под воздействием которых происходит ингибирование этих ферментов у больных с нарушением функции печени. Для лечения гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии пропранолол внутрь назначается сначала из разовой дозы 20 мг и обязательно 4 раза в день, учитывая короткий период полувыведения препарата. Более жидкое принятие не позволяет поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию препарата на протяжении суток. Через 3 дня его разовую дозу увеличивают до 40 мг. Дальше при разовой дозе 80 мг пропранолол применяют 3 раза в день, а при 120 мг - 2 раза в день.

**Лабетолол.** В результате одновременного влияния на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы имеют выраженное гипотензивное действие. В экстренных случаях вводят в/в со скоростью 1-2 мг/мин. или по 50 мг через каждые 5 минут до получения эффекта или к общей дозе 200 мг.

**Надолол.** Таблетки по 20, 40, 80, 120 и 120 мг. Применяется также комбинированный препарат - корзид, который содержит 40 и 80 мг надолола и 5 мг тиазидного диуретика бендрофлуметиазида. Надолл влечет гипотензивный эффект, который равняется эффекту пропранолола (при приеме 2 раза в сутки) и постсинаптического бы -адреноблокатора празозина.

**Метопролол.** Другие патентованные названия - беталок, лопрезор. Таблетки по 50 и 100 мг. Назначается по 50 мг 3 раза в день. Дозу можно увеличивать до 100 мг 2-3 раза в день.

**Ацебуталол.** Другое патентованное название - сектраль. Ампулы 0,5% раствора по 5 мл (25 мг). Таблетки по 200 и 400 мг. Кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор, имеющий собственную симпатомиметическую и мембраностабилизирующую активность. Негативное инотропное действие менее выражено, чем у пропранолола. Ацебуталол продлевает время атриовентрикулярного проведения, увеличивает рефрактерность атриовентрикулярного соединения; при больших концентрациях замедляет проводимость по системе Гиса-Пуркинье; подавляет автоматизм синусного узла, увеличивает рефрактерные периоды желудочков. Ацебуталол имеет гипотензивный эффект, который оказывается через 2-5 дней и максимальный, - через 3-4 недели. При этом препарат снижает ударный и минутный объем без повышения общего периферического сопротивления. Обладает

антиангинальным эффектом.

**Оксспренолол (тразикор, коретал).** Таблетки по 20 и 80 мг. Окспренолол имеет как инотропное, так и хронотропное действие, однако оно выражено у него в меньшей степени, чем у пропранолола. В отличие от пропранолола имеет собственную симпатомиметическую активность, то есть частично агонистично в отношении  $\beta$ -адренорецепторов. Препарат хорошо абсорбируется из желудочно-кишеческого тракта и выводится почками. Биоусвоение равняется 25-40%. Пик концентрации в крови достигает через 1,5 часа. Невзирая на то, что его период полувыведения в плазме крови равняется 1,5-2 часа,  $\beta$ -блокирующую активность окспренолола длится до 12 часов. Окспренолол предназначается для терапии гипертонической болезни внутрь, начиная с 20 мг 3 раза в день, потом постепенно увеличивают дозу до 80 мг 3 раза в день.

**АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ** делят на 3 группы: фенилалкиламины (верапамил, галопамил), производные бензодиазепина (дилтиазем) и дигидропиридины.

Преимущество антагонисты кальция следует применять в таких случаях:

- средний и преклонный возраст;
- изолированная систолическая гипертензия (у людей старшего возраста);
- атеросклероз сонных/коронарных артерий;
- стабильная стенокардия;
- гипертрофия левого желудочка;
- суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия (верапамил, дилтиазем);
- нарушение периферического кровообращения.

Следует назначать лишь антагонисты кальция длительного действия, только краткодействующие дигидропиридиновые производные могут оказывать негативное влияние на течение артериальной гипертензии: данные об увеличении риска инфаркта миокард и повышения смертности у лиц преклонных лет при применении нифедипина короткого действия. В исключительных случаях, когда препараты длительного действия недоступны (например, по экономическим причинам), на короткий срок можно применять дигидропиридиновые производные короткого действия в комбинации с бета-блокаторами. Последние частично нивелируют побочные эффекты дигидропиридинов, в частности, активацию симпато-адреналовой системы.

#### Антагонисты кальция

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема в сутки	Примечание
Верапамил длительного действия	120-480	1-2	Верапамил и дилтиазем блокируют медленные каналы в синусовом и AV узлах, в результате чего могут влечь брадикардию и AV блокаду
Дилтиазем длительного действия	120-540	1-2	
Дигидропиридиновые производные			
Амлодипин	2,5-10	1	Производные дигидропиридина имеют более выразительный вазодилатирующий эффект, чем дилтиазем и верапамил, потому могут влечь головную боль, головокружение, покраснение лица, тахикардию, периферические отеки
Лацидипин Лерканидипин	2-4	1-2	
Нифедипин длительного действия	10-40	1	
Фелодипин	20-90 2,5-20	1-2 1-2	

Амлодипин, лацидипин и лерканидипин - препараты, которые имеют наибольшую длительность действия среди дигидропиридиновых производных.

Антагонисты кальция уменьшают АД благодаря снижению сосудистого тонуса,

предопределенного уменьшением концентрации кальция в гладких мышцах сосудов. Верапамил и дилтиазем действуют также на синусовый и атриовентрикулярный узлы, в связи, с чем они противопоказаны при слабости синусового узла, атрио-вентрикулярной блокаде и выраженной брадикардии. Дигидропиридиновые антагонисты кальция имеют более сильное вазодилатирующее действие, чем верапамил и дилтиазем, через что могут вызывать тахикардию, приливы крови, отеки на ногах. Все антагонисты кальция, кроме амлодипина и фелодипина, противопоказанные при сердечной недостаточности с систолической дисфункцией, поскольку имеют негативное инотропное действие. У больных с сердечной недостаточностью, предопределенной диастолической дисфункцией, антагонисты кальция не противопоказаны. Антагонисты кальция, в отличие от диуретиков и бета-адреноблокаторов, являются метаболически нейтральными: они не влияют на толерантность к глюкозе и уровень липидов в крови.

**Амлодипин (азомекс, стамло)** – имеет антиангинальные и антигипертензивные свойства. Блокирует трансмембранный поток ионов кальция сквозь медленные кальциевые каналы. Основным гемодинамическим эффектом препарата является системная периферическая вазодилатация, которая приводит к снижению ОПС и как следствие этого – антигипертензивный эффект. Обычная начальная доза составляет 2,5-5 мг 1 раз в сутки, доза может быть увеличена к максимальной – 10 мг в сутки за один прием.

**ИНГИБИТОРЫ АПФ** уменьшают концентрацию ангиотензина в крови и тканях, а также увеличивают в них содержание брадикинина, благодаря чему снижается тонус сосудов и АД. Они применяются для лечения как мягкой, так и тяжелой гипертензии, особенно эффективные у больных с высокой активностью ренина, а также у тех, кто принимает диуретики, поскольку диуретики повышают уровень ренина и активность системы ренин-ангиотензин в крови.

Преимущество назначения ингибиторов АПФ следует предоставлять в таких случаях:

- сопутствующая сердечная недостаточность;
- бессимптомное нарушение систолической функции левого желудочка;
- сопутствующий сахарный диабет;
- гипертрофия левого желудочка;
- ИБС, в т.ч. перенесен инфаркт миокард;
- атеросклероз сонных артерий;
- наличие микроальбуминурии;
- хроническая болезнь почек (гипертензивная или диабетическая нефропатия).

#### **Ингибиторы АПФ**

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема за сутки	Примечание
Эналаприл	<b>5-40</b>	<b>1-2</b>	Могут влечь гиперкалиемию у больных почечной недостаточностью или у тех, кто принимает калийсодержащие диуретики. У больных с креатинином крови <b>&gt;220</b> мкмоль/л дозу ингибиторов АПФ необходимо уменьшить
Зофеноприл	<b>30-60</b>	<b>1</b>	
Каптоприл	<b>25-100</b>	<b>2-3</b>	
Квинаприл	<b>10-80</b>	<b>1-2</b>	
Лизиноприл	<b>10-40</b>	<b>1-2</b>	

Моексиприл	<b>7,5-30</b>	<b>1</b>	
Периндоприл	<b>5-10</b>	<b>1</b>	
Рамиприл	<b>2,5-20</b>	<b>1-2</b>	
Спираприл	<b>6</b>	<b>1</b>	
Трандолаприл	<b>1-4</b>	<b>1</b>	
Фозиноприл	<b>10-40</b>	<b>1-2</b>	

Рекомендуется начинать лечение с небольших доз (например, 12,5 мг каптоприла или 5 мг эналаприла), чтобы предотвратить развитие гипотензии, которая иногда возникает при приеме первой дозы препарата (за исключением периндоприла, который не вызывает гипотензии первой дозы). Преимуществом ингибиторов АПФ является их способность уменьшать смертность больных с сердечной недостаточностью и у больных после острого инфаркта миокарда. У больных со стабильной ИБС смертность уменьшается при употреблении периндоприла или рамиприла. Ингибиторы АПФ также уменьшают протеинурию у больных с АГ и сахарным диабетом благодаря способности снижать высокое внутригломерулярное давление (последний поддерживается ангиотензином II). Как и антагонисты кальция, ингибиторы АПФ являются метаболически нейтральными препаратами. Негативные стороны их действия - способность вызывать почечную недостаточность у больных с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки, а также сухой кашель, который наблюдается у 10-12 % больных, которые принимают эти препараты.

**Эналаприл.** Другие патентованные названия: эднит, энам, энвас, энап, энапрен, энаприл, ренитек, ренитил, ревитен, дайнэф, лотриал, ноприлен, оливин, ксанеф, пресс, вазотек. Являет собой первый ингибитор фермента, который конвертирует ангиотензин. Химическое строение: отличается от каптоприла отсутствием в молекуле сульфгидрильной группы. Препарат имеет пролонгированный эффект. Выпускается в таблетках по 2,5, 5, 10 и 20 мг; в растворе для в/в введения - вазотек (vasotec IV), который содержит 1,25 мг/мл энаприлата (но не эналаприл); а также для принятия внутрь комбинированные препараты вазоретик, энап Н, которые содержат 10 мг эналаприла малеата и 25 мг гидрохлортиазида.

Эналаприл имеет такие механизмы действия:

- 1) торможение конверсии (превращение) циркулирующего ангиотензина в мощный вазоконстриктор ангиотензин II;
- 2) торможение ренин-ангиотензиновой системы в тканях и сосудистой стенке;
- 3) уменьшение освобождения норадреналина из окончаний нейронов;
- 4) уменьшение секреции альдостерона в связи со снижением уровня ангиотензина II, что приводит к натрийурезу;
- 5) специфическая дилатация почечных сосудов, которая способствует повышению натрийуреза;
- 6) увеличение образования вазодилатирующего пептидного гормона брадикинина благодаря уменьшению его инактивации.

Препарат снижает пред- и постнагрузку в результате дилатирующего эффекта на артериолы, мелкие артерии и приводит к некоторому повышению венозного объема, не вызывая при этом рефлекторной тахикардии. Минутный объем остается неизменным или слегка повышается у больных с артериальной гипертензией при нормальной функции сердца, но у больных с сердечной недостаточностью он существенно повышается; при этом частота сердечных сокращений снижается. Эналаприл уменьшает сопротивление почечных сосудов и почечный кровоток. Он не изменяет нормальной скорости клубочковой фильтрации, слегка увеличивает ее у больных с начальной клубочковой фильтрацией меньше 80 мл/мин. Эналаприл влечет натрийуретический эффект и

увеличивает экскрецию мочевой кислоты, вызывая небольшую задержку в организме калия.

Снижение сопротивляемости почечных артерий и дилатация эфферентных артериол у больных с почечной недостаточностью и с поражением почек при сахарном диабете приводит к задержке прогрессирования повреждения нефронов, которые сохранились. У больных с артериальной гипертензией под воздействием препарата возможна регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка не только в результате гипотензивного эффекта, но и прямого действия на миокард, потому что ангиотензин II (циркулирующий и местный в миокарде), очевидно, имеет миогенное действие. Кроме того, очевидно, эналаприл благоприятно влияет на растяжимость артериальной стенки и факторы роста, а также предотвращает или уменьшает реактивный околососудистый и интерстициальный рост, а также гибель миоцитов миокарда. При длительном применении эналаприла происходит регрессия гипертрофии желудочка. Препарат снижает пред- и постнагрузку в результате дилатирующего эффекта на артериолы, мелкие артерии и приводит к некоторому повышению венозного объема, не вызывая при этом рефлекторной тахикардии. Минутный объем остается неизменным или слегка повышается у больных с артериальной гипертензией при нормальной функции сердца, но у больных с сердечной недостаточностью он существенно повышается; при этом частота сердечных сокращений снижается. Эналаприл уменьшает сопротивляемость почечных сосудов и почечный кровоток. Он не изменяет нормальной скорости клубочковой фильтрации, слегка увеличивает ее у больных с начальной меньше 80 мл/мин. Эналаприл влечет натрийуретический эффект и увеличивает экскрецию мочевой кислоты, вызывая небольшую задержку в организме калия.

Снижение сопротивляемости почечных артерий и дилатация эфферентных артериол у больных с почечной недостаточностью и с поражением почек при сахарном диабете приводит к задержке прогресса поврежденных нефронов, которые сохранились.

У больных с артериальной гипертензией под воздействием препарата возможна регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка не только в результате гипотензивного эффекта, но и прямого действия на миокард, потому что ангиотензин II (циркулирующий и местный в миокарде), очевидно, имеет миогенное действие. Кроме того, очевидно, эналаприл благоприятно влияет на растяжимость артериальной стенки и факторы роста, а также предотвращает или уменьшает реактивный околососудистый и интерстициальный рост, а также гибель миоцитов миокарда. Регрессия гипертрофии левого желудочка под воздействием препарата способствует прекращению активности эктопических фокусов возбуждения, обуславливая тем самым антиаритмическое действие эналаприла. Кроме того, это приводит к увеличению коронарного резерва.

При сердечной недостаточности рядом с позитивным гемодинамическим эффектом увеличения пред- и постнагрузки в состоянии покоя и при физической нагрузке эналаприл уменьшает величину дилатации левого желудочка и влечет антиаритмический эффект (уменьшение частоты и тяжести желудочковых тахикардий).

**Эналаприл малеат** являет собой эфир эналаприловой кислоты, который после абсорбции в желудочно-кишечном тракте в печени превращается в фармакологически активное соединение, – энаприлат. Создан также препарат энаприлата только для парентерального введения. Инъекционный препарат вазотек IV, потому что энаприлат не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Энаприлат медленно освобождается из кровообращения и элиминируется через почки в неизменном виде, рядом с этим экскретируется также эналаприл, который сохранился. Период полувыведения эналаприла составляет 11 часов. В плазме крови эналаприл на 50% связанный с белками. Прием еды не влияет на фармакокинетику препарата. При почечной недостаточности энаприлат кумулирует в организме, а при недостаточности функции печени резко нарушается конверсия эналаприла в энаприлат. У лиц преклонных лет в случаях снижения функциональных свойств почек может нарушаться клиренс препарата.

Применение эналаприла. Начальная доза эналаприлу составляет 5 мг/сут для принятия внутрь один раз в день; поддерживающая доза - 10-20 мг/сут; максимальная доза - 40 мг/сут за один или два приема. У больных преклонных лет, а также при почечной недостаточности начальная доза должна быть сниженная до 5-10 мг/сут. Внутривенно инфузию эналаприлата начинают с начальной дозы 0,625 мг (0,5 мл стандартного раствора). У больных следует тщательным образом контролировать на протяжении 1 часа уровень артериального давления из-за опасности развития гипотонии. При необходимости инфузию можно повторить через 1 час в той же дозе 0,625 мг, а затем по показаниям продлить по 1,25 мг с интервалом 6 часов еще 4 раза.

Эналаприл назначают при артериальной гипертензии, в том числе при гипертонической болезни и реноваскулярной гипертензии (однако только при одностороннем, но не двустороннем стенозе почечной артерии и при наличии обеих почек). Препарат также применяют для лечения сердечной недостаточности. Эналаприл включается в комплекс терапии вместе с антиаритмическими средствами для профилактики и лечения аритмий, особенно желудочковых, у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Противопоказание к назначению эналаприла. Гиперчувствительность, в том числе указания в анамнезе на ангионевротические отеки; тяжелый аортальный стеноз (опасность снижения перфузии коронарных артерий с развитием ишемии миокарда); гипотония; беременность (токсичность для матери и плода, возможно развитие гипотонии у плода); лактация (попадание препарата в грудное молоко с развитием побочных эффектов у новорожденных детей).

**Лизиноприл.** По структуре лизиноприл и фармакологическим свойствам близкий к эналаприлу. Применяется в таблетках по 10 и 20 мг. Принадлежит к препаратам 3 поколения. Имеет большую длительность действия – до 20-22 часов. В связи с этим лизиноприл применяется 1 раз в сутки.

**Беназаприл.** Синоним: лотензин. Выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг. Препарат после гидролиза в организме превращается в активное вещество, что ингибирует АПФ. К основным фармакологическим эффектам беназаприла принадлежит снижения артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов. Для планового лечения гипертонической болезни обычно назначают по 10-20 мг в день, увеличивая при необходимости суточную дозу до 40 мг. Гипотензивный эффект беназаприла усиливается при сочетании препарата с другими гипотензивными средствами:  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальция, диуретиками. Из-за опасности развития гиперкалиемии не следует назначать одновременно с беназаприлом препараты калия и калийсохраняющие диуретики.

После применения диуретиков могут возникнуть головная боль, головокружение, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, миалгии, повышение концентрации мочевины и креатинина крови, гиперкалиемия, агранулоцитоз, нейтропения, аллергические реакции.

Противопоказание к назначению беназаприла: гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единичной почки, первичный гиперальдостеронизм, повышение чувствительности к препарату.

**Квинаприл.** Другое патентованое название: аккупро. Применяется в таблетках по 5, 10 и 20 мг. Препарат имеет длительный гипотензивный эффект. Назначается при артериальной гипертензии (в том числе и при реноваскулярной) по 10-20 мг в сутки.

Побочное действие. Головная боль, головокружение. Общая слабость, тошнота, аллергические реакции; возможно появление ортостатической гипотензии, анорексии. Могут возникнуть боли в животе, закрип, астенический синдром, ухудшение функции печени, почек, поджелудочной железы, алопеция, нарушение зрения, фотосенсибилизация, изменения периферической крови, нарушения сердечного ритма.

Противопоказание: Выраженное нарушение функции почек, азотемия, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз единственной

почечной артерии с азотемией, первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствительность к препарату.

**Периндоприл.** Другое патентованное название престариум. Принадлежит к гипотензивным препаратам пролонгированного действия. Применяется в таблетках по 4 мг. Назначают по 2-4 мг 1 раз в сутки.

Побочное действие: Головная боль, общая слабость, кашель, тошнота, боль в животе, бессонница, астения аллергические высыпания на коже. Возможно повышение содержания мочевины и креатинина крови, появление протеинурии.

Противопоказание: Гиперкалиемия, выраженное нарушение функции печени, беременность, возраст до 15 лет.

**БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II** наиболее эффективны в таких случаях:

- сопутствующая сердечная недостаточность;
- перенесен инфаркт миокарда;
- сопутствующий сахарный диабет 2 типа;
- наличие микроальбуминурии;
- хроническая болезнь почек (гипертензивная или диабетическая нефропатия);
- гипертрофия левого желудочка;
- фибрилляция предсердий (пароксизмальная);
- наличие побочных эффектов (кашля) в случае применения ингибиторов АПФ.

#### **Блокаторы рецепторов ангиотензина II**

<b>Название препарата</b>	<b>Средние дозы (мг в сутки)</b>	<b>Частота приема в сутки</b>
Валсартан	80-320	1-2
Эпросартан	400-800	1-2
Ирбесартан	150-300	1
Кандесартан	8-32	1
Лозартан	50-100	1-2
Олмесартан	20-40	1
Телмисартан	40-80	1

Механизм их антигипертензивного действия - блокада рецепторов ангиотензина, которая предотвращает реализацию основных физиологических эффектов ангиотензина II. По механизму действия и клинической эффективности эти препараты близкие к ингибиторам АПФ. Один из последних метаанализов продемонстрировал, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов А II имеют сопоставимую антигипертензивную эффективность, которая приводит к одинаковому, зависящему от артериального давления снижению сердечно-сосудистых осложнений. Но ингибиторы АПФ, в отличие от блокаторов рецепторов А II, обеспечивают дополнительное снижение риска ИБС на 9 % независимо от снижения АД. В то же время, исследование LIFE, SCOPE, MOSES продемонстрировали высокую эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II для первичной и вторичной профилактики инсульта.

Как правило, эти препараты не вызывают кашля и ангионевротического отека. Отсутствие существенных побочных эффектов является их особенностью. Препараты эффективны при однократном приеме. Антигипертензивное действие усиливается при применении вместе с диуретиками.

#### **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ.**

К первому ряду препаратов не вошли блокаторы  $\beta_1$ -адренорецепторов (празозин, доксазозин), агонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов центрального действия (клонидин, метилдопа, гуанфацин), алкалоиды раувольфии, антиадренегические препараты периферического действия (гуанетидин, гуанадрел), агонисты имидазолиновых

рецепторов.

**β1-адреноблокаторы** (доксазозин) оказались менее эффективными, чем тиазидоподобный диуретик хлорталидон в исследовании ALLHAT, в связи с чем их теперь не считают препаратами первой линии, пригодными для монотерапии и рекомендуют применять в составе комбинированной терапии. Они делают выраженное сосудорасширяющее действие в результате селективной блокады β1-адренорецепторов в сосудах. Вызывают снижение АД, существеннее всего при приеме первой дозы («эффект первой дозы») и при переходе из горизонтального в вертикальное положение. В связи с этим начинать лечение препаратами следует с минимальной дозы (0,5 мг празозина, 1 мг доксазозина). Доксазозин является препаратом пролонгированного действия, благодаря чему ортостатические реакции и «эффект первой дозы» при его употреблении наблюдаются редко, на фоне празозина - часто. Основным состоянием, при котором следует предоставлять преимущество этим препаратам, является аденома предстательной железы. Они оказывают позитивное влияние на больных с аденомой простаты благодаря тому, что уменьшают степень обструкции мочевыводящих путей.

#### **Альфа-адреноблокаторы**

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема в сутки	Примечание
Доксазозин	1-16	1	Могут повлечь ортостатическую гипотензию
Празозин	1-20	2-3	

Антиадренергические препараты центрального действия, невзирая на достаточно антигипертензивную эффективность и существенное уменьшение частоты осложненный АГ при их длительном применении, отодвинутые на второй план новыми, более специфическими средствами. Важнейшая причина этого - нежелательные эффекты, которые ухудшают качество жизни больных.

**Центральным альфа-агонистам** (клонидин, гуанфацин) свойственны седативное действие и сухость во рту, алкалоидам раувольфии - седативное действие, отек слизистой оболочки носа, раздражение слизистой оболочки желудка; прямые вазодилататоры влекут рефлекторную тахикардию и задерживают жидкость в организме. Седативный эффект нарушает работоспособность, эмоциональное состояние, снижает внимание, замедляет реакцию больных. Однако использование небольших доз этих препаратов позволяет значительно уменьшить их нежелательные эффекты, а комбинированное применение препаратов центрального действия с диуретиками и вазодилататорами сопровождается значительным снижением АД при минимальных нежелательных реакциях. Достаточно эффективная комбинация резерпина с гидралазином и гидрохлортиазидом (адельфан) или с дигидроергокристином и клопамидом (кристепин, нормотенс).

**Клонидин (клофелин)** - агонист имидазолиновых и β2-адренорецепторов ЦНС - стимулирует норадренергические нейроны ядер гипоталамуса и продолговатого мозга, тормозит симпатическую импульсацию к резистивным сосудам, сердцу, почкам. Влечет гипотензивное, седативное и обезболивающее действие, замедляет частоту сердечных сокращений.

Быстрое гипотензивное действие клонидина обусловлено его прямым стимулирующим влиянием на β-адренорецепторы ЦНС. Однако препарат является только частичным β-адренергическим агонистом, потому что одновременно влечет значительное β-адреноблокирующее действие. Клонидин в ЦНС тормозит симпатическую импульсацию из сосудодвигательного центра в медулярной субстанции и в продолговатом мозге. Торможение симпатической импульсации приводит к снижению артериального давления, урежению числа сердечных сокращений, снижению периферического сосудистого



сопротивления (почечное кровообращение при этом не снижается). Сердечный выброс часто снижается, но при нагрузке растет.

В безотлагательных случаях вводят 1 мл 0,01% раствора клонидина в изотоническом растворе натрия хлорида внутривенно на протяжении 5-7 минут. Назначается препарат также под язык или внутрь в дозе 0,075-0,15 мг. При внутривенном введении гипотензивное действие достигает максимума через 20-30 минут и сохраняется до 3 часов. При принятии внутрь эффект оказывается через 30-40 минут, достигает максимума через 2-3 часа и сохраняется на протяжении 8-10 часов.

Побочные эффекты клонидина проявляются сонливостью, сухостью во рту, запорами. При быстром внутривенном введении за счет первичной стимуляции периферических  $\beta$ -адренорецепторов клонидин способен повлечь кратковременное повышение артериального давления. При внезапном прекращении длительной терапии клонидином развивается синдром отмены, который сопровождается головной болью, а также болями в эпигастральном участке, тахикардией и резким повышением артериального давления вплоть до тяжелого симпато-адреналового криза и геморрагического инсульта.

**Метилдопа** является препаратом выбора для лечения повышенного АД во время беременности. По механизму действия является стимулятором  $\beta_2$ -адренорецепторов. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность метилдопы составляет в среднем 50%. Максимальный уровень в крови наблюдается через 2-6 часов. Около 90% выводится с почками. Период полувыведения составляет 3,5 часа. До 10% препарата превращается в организме в метилнорадреналин и метилдофамин. Метилнорадреналин стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы подобно клонидину. Лечение начинают с дозы 0,125-0,25 г 1-2 раза в день. Потом дозу увеличивают до 0,5-2 г в сутки. Максимальная суточная доза составляет 3 г.

**Агонисты имидазолиновых рецепторов** являются новой генерацией препаратов, которые действуют на центральную нервную систему, их особенность - меньше частота побочных эффектов сравнительно с другими препаратами центрального действия, такими как метилдопа, клонидин, гуанфацин. Последние снижают АД в результате связывания с альфа $_2$ -адренорецепторами в ЦНС и на периферии, которая ведет к уменьшению высвобождения норадреналина из нервных окончаний. Однако взаимодействие с альфа $_2$ -рецепторами приводит, одновременно со снижением АД, и к побочным эффектам - усталости, сухости во рту, сонливости. На протяжении последних лет синтезированы препараты, которые минимально влияют на альфа $_2$ -рецепторы и стимулируют преимущественно имидазолиновые рецепторы в ЦНС, - моксонидин и рилменидин. Клинические обследования показали, что за эффективностью эти препараты не уступают другим антигипертензивным средствам и значительно реже, чем клофелин, вызвали побочные явления.

#### Другие антигипертензивные препараты

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема в сутки
<b>Агонисты альфа-рецепторов центрального действия</b>		
Клонидин	0,075-0,9	2-4
Клонидин (пластырь длительного действия)	0,1 -0,3	1 раз в неделю
Метилдопа	250-1000	2
<b>Алкалоиды раувольфии</b>		
Раунатин	0,002-0,012	2-3
Резерпин	0,05-0,25	1
<b>Агонисты имидазолиновых рецепторов</b>		
Моксонидин	0.2-0,4	1

### **Вазодилататоры миотропного действия.**

**Апресин (гидролазин, депресан).** Применяется в таблетках по 10 и 25 мг. Входит в состав таких комбинированных гипотензивных средств как адельфан, трирезид и проч.

После приема внутрь хорошо всасывается (80%) и через 3-4 часа достигает максимальной концентрации в крови. Белки плазмы крови связывают 87-90% препарата. Гипотензивный эффект апресина развивается на протяжении 1 часа. Метаболизм препарата осуществляется путем гидроксилирования, конъюгации с глюкуроновой кислотой. Препарат выделяется с мочой (86%), период полувыведения препарата составляет 2 часа.

Апресин расширяет артерии, снижает артериальное давление и нагрузку на сердце, усиливает сердечный выброс, влечет тахикардию. Подавляет активность многих ферментов, стимулирует секрецию ренина и альдостерона, что приводит к задержке натрия и воды в организме. В небольшой степени увеличивает коронарное и мозговое кровообращение.

Препарат применяется при разных формах артериальной гипертензии (в том числе для купирования гипертонического криза). Апресин назначается внутрь после приема еды. Начальная доза препарата составляет 10-25 мг 2-4 раза в день. Постепенно суточная доза препарата увеличивается до 100-200 мг. В основном препарат применяется короткими курсами для снижения высокого АД. Рекомендуется применять апресин в сочетании с другими гипотензивными средствами.

После применения препарата возможно развитие головной боли, потливости, болей в области сердца, тошноты, рвоты, эритематозных высыпаний, которые напоминают красную волчанку, отеки, повышения температуры тела. Препарат не следует назначать при системной красной волчанке, при выраженных атеросклеротических изменениях сосудов мозга и сердца.

**Натрия нитропруссид.** Гипотензивный эффект нитропруссиды при внутривенном введении предопределен периферической вазодилатацией и снижением периферического сопротивления, а также прямым влиянием на сосудистую стенку артериол (но венозной системы). Степень снижения АД зависит от скорости введения и концентрации натрия нитропруссиды в сыворотке крови. Гипотензивное действие сопровождается учащением сердцебиения без увеличения нормального сердечного выброса (в отличие от diazoоксида). При умеренном снижении АД у больных инфарктом миокарда с клинической картиной шока и снижением сердечных выбросов давление наполнения левого желудочка снижается, а ударный объем и сердечные выбросы увеличиваются. Работа сердца при остром инфаркте миокарда улучшается. Это обуславливает применение нитропруссиды натрия при сердечной недостаточности, отека легких или при ранней стадии шока. Почечное кровообращение и клубочковая фильтрация не изменяется, а секреция ренина увеличивается. Однако активация ренин-ангиотензивной системы не играет существенной роли в механизме действия нитропруссиды натрия.

В присутствии эритроцитов нитропруссид натрия медленно переходит в цианид, возможно, путем взаимодействия атомов железа с сульфгидрильными группами эритроцитов. В печени фермент ронидаза превращает цианиды в тиоцианиды. Однако тиоцианида оксидаза в эритроцитах окисляет тиоцианиды обратно в цианиды. Почечный клиренс тиоцианидов обычно очень низкий, да еще больше снижается при почечных заболеваниях.

Период полувыведения тиоцианида (конечного метаболита нитропруссиды натрия) составляет 4-7 дней при нормальной и значительно дольше при нарушении функции почек.

Применяется в ампулах, которые содержат 50 мг препарата. Перед инфузией 50 мг препарата растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы. Начальная доза для больных, которые не получают других гипотензивных препаратов должна быть 0,5-1,5 мкг/(кг х

мин.). Средняя доза составляет 3 мкг/(кг х мин.) В последующем скорость инфузии препарата может быть увеличена до 4-5 и даже до 8 мкг/(кг х мин.). Однако чаще скорость натрия нитропруссид не превышает 1,5-3 мг/кг.

Следовательно, препарат вводят методом титрования, начиная с минимальной дозы (4-6 капель в 1 минуту), постепенно повышая интенсивность введения раствора к оптимальному снижению артериального давления. При введении такой дозы диастолическое давление может снизиться на 30-40% и на таком уровне сохраняться на протяжении периода инфузии. Терапию нитропруссидом натрия необходимо прекратить, если при скорости введения препарата в дозе 8 мкг/(кг х мин.) гипотензивного эффекта не наблюдается на протяжении 10 минут инфузии.

Гипотензивный эффект наступает очень быстро и прямо коррелирует с дозой нитропруссид натрия, который вводится. Во время введения препарата необходимо осуществлять мониторинг артериального давления. При применении препарата желательно использовать специальное устройство - микрокапельницу с регулятором. Средняя доза препарата при сердечной недостаточности и при остром инфаркте миокарда равняется 70 мкг/мин. (от 20 до 200 мкг/мин.). Больным гипертонической болезнью необходимы часто высшие дозы препарата - 500 мкг/мин. Обычно инфузию нитропруссид натрия начинают со скоростью 10 мкг/мин. и потом увеличивают на 10 мкг/мин каждые 5 минут до достижения желаемого эффекта. Если при скорости введения 80 мкг/мин. не наблюдается гипотензивного эффекта, то скорость инфузии начинают увеличивать уже по 20 мкг через каждые 5 минут. После достижения эффекта можно уменьшить скорость введения до 3-5 мкг/мин (2-3 капли в 1 минуту). После прекращения введения нитропруссид натрия артериальное давление повышается. Потому во время купирования гипертонического криза с помощью нитропруссид натрия следует назначать внутрь гипотензивный препарат.

В случае рефрактерной артериальной гипертензии иногда назначают длительные инфузии (по 4-10 часов) нитропруссид натрия ежедневно по 50 мг на протяжении 4-5 дней на фоне применения гипотензивной терапии. Назначают в/в из 0,5 мкг/(кг х мин), потом скорость инфузии постепенно увеличивают, добиваясь, чтобы артериальное давление стабилизировалось на протяжении 5-7 минут на уровне на 25-30% ниже начального. Средняя скорость инфузии составляет 2,5 мкг/(кг х мин), максимальная – 4,5 мкг/(кг х мин). При рефрактерной сердечной недостаточности в/в инфузию осуществляют на протяжении 12 часов, реже - до 60-72 часов непрерывно.

Показания для назначения нитропруссид натрия. Гипертонический криз, рефрактерная к обычной терапии артериальная гипертензия, аневризма аорты, которая расслаивается, острая левожелудочковая недостаточность, рефрактерная хроническая сердечная недостаточность, особенно на фоне лечения диуретиками, например, при ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, митральной и аортальной недостаточности.

**Магния сульфат.** Магния сульфат снижает возбудимость ЦНС, влечет противосудорожное, спазмолитическое и дегидратационное действие. Назначается в дозе 2,5 г (10 мл 25% раствора) в/м или внутривенно медленно.

Побочные эффекты: обычно возникают в результате быстрого внутривенного введения больших доз магния сульфата. В результате быстрого введения препарата может возникнуть угнетение дыхания вплоть до его остановки. При несоблюдении правил осуществления внутримышечных инъекций могут развиваться абсцессы. Антагонистом магния сульфата является кальция хлорид.

**Дибазол** — производное имидазола. Препарат влечет сосудорасширяющее, спазмолитическое, гипотензивное действие. Он улучшает регионарное кровообращение в головном мозге, сердце и почках. Применяется как вспомогательное средство при разных вариантах артериальной гипертензии, которые не нуждаются в интенсивной терапии. Назначают по 30- 40 мг (3-4 мл 1% раствора) внутривенно или внутримышечно.

## ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

**Осложненные кризы.** Любая задержка лечения в случае осложненного криза может вызывать необратимые последствия или смерть. Лечение должно начинаться с внутривенного введения одного из препаратов, указанных в таблице обзора на то, что рынок медикаментов в Украине непрерывно пополняется новыми препаратами, в таблице приведены практически все современные средства, которые рекомендуются для лечения гипертензии в экстренных ситуациях, даже те, которые еще не зарегистрированы в Украине. Рядом с этим, учитывая дефицит лекарств упомянутой группы, приведены также средства, которые уже выходят из обихода и зарубежными авторами не наводятся в рекомендациях относительно лечения экстренных состояний (клонидин, дибазол). В случае невозможности немедленно осуществить внутривенную инфузию к ее началу можно применить сублингвальный прием некоторых лекарств: нитратов, нифедипина, клонидина, каптоприла, бета-блокаторов и/или внутримышечную инъекцию клонидина, фентоламина или дибазола. Нифедипин у некоторых больных может вызывать интенсивную головную боль, а также неконтролируемую гипотензию, особенно в сочетании с сульфатом магния, потому его применение низ ограничить больными, которые хорошо реагировали на этот препарат раньше (во время планового лечения). Преимущество следует предоставлять препаратам с короткой длительностью действия (нитропруссид натрия, нитроглицерин), поскольку они дают управляемый антигипертензивный эффект. Препараты длительного действия опасны возможным развитием неуправляемой гипотензии. Оптимальное снижение АД - на 25 % от начального уровня. Более резкое снижение АД повышает риск осложнений: уменьшение мозгового кровообращения, коронарного кровообращения (возникает стенокардия, аритмия, иногда инфаркт миокарда). Особенно большой риск осложнен при внезапном снижении АД у больных преклонных лет с выраженным атеросклерозом сосудов мозга.

**Неосложненные кризы.** В случае развития неосложненного криза, как правило, нет необходимости во внутривенном введении препаратов.

Применяют прием внутрь препаратов, которые имеют быстрое противогипертензивное действие, или внутримышечные инъекции. В таких случаях эффективным является применение клонидина. Он не вызывает тахикардии, не увеличивает сердечный выброс и потому его можно назначать больным со стенокардией. Кроме того, этот препарат может применяться у больных с почечной недостаточностью. Клонидин не следует назначать больным с нарушением сердечной проводимости, особенно тем, которые получают сердечные гликозиды. Используют также нифедипин, который должен способствовать снижению общего периферического сопротивления, увеличивать сердечный выброс и почечный кровоток. Снижение АД наблюдается уже через 15-30 мин. после его приема, антигипертензивный эффект сохраняется на протяжении 4-6 часов. Вместе с тем следует отметить, что Национальный комитет США по выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления считает нецелесообразным применение нифедипина для лечения кризов, поскольку скорость и степень снижения давления при его сублингвальном приеме тяжело контролировать, в связи, с чем повышается риск мозговой или коронарной ишемии. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента каптоприл снижает АД уже через 30-40 мин. после приема благодаря быстрой абсорбции в желудке. Можно применять также внутримышечные инъекции клонидина или дибазола. В случае вегетативных нарушений эффективны седативные препараты, в частности, бензодиазепиновые производные, которые можно использовать per os или в виде внутримышечных инъекций, а также пирроксан и дроперидол.

Для профилактики гипертензивных кризов решающее значение имеет регулярная терапия хронической гипертензии. Лечение улучшает ход заболевания и уменьшает частоту осложнений. Выявление вторичных форм артериальной гипертензии в начале заболевания и дифференцированный подход к их лечению также является обязательным

условием их предупреждения.

### Парентеральная терапия осложненных кризов

Название препарата	Способ введения, дозы	Начало действия	Длительность действия	Примечания
<i>Вазодилататоры</i>				
Нитропру-сид натрия	в/в, капельно -0,25-10 мкг/кг/хв (50-100 мг в 250-500 мл 5 % глюкозы)	Немедленно	1-3 мин.	Для быстрого снижения АД при любом кризе. Вводить только с помощью специального дозатора при мониторовании АД
Нитрогли-церин	в/в, капельно 50-100 мкг/хв	2-5 мин. 1-	3-5 мин.	Особенно эффективный при острой сердечной недостаточности, инфаркте миокард
Верапамил	в/в 5-10 мг, можно продлить в/в капельно 3-25 мг/год	5 мин.	10-30 мин.	Не использовать у больных с сердечной недостаточностью и тех, которые лечатся бета-блокаторами
Эналаприл	в/в 1,25-5 мг	15-30	6 ч	Эффективный при острой недостаточности левого желудочка
Нимодипин	в/в капельно, 15 мкг/кг/ч., дальше 30 мкг/кг/г	10-20 хв.	2-4 ч.	При субарахноидальном кровоизлиянии
<i>Антиадренергические препараты</i>				
Лабеталол	в/в болюсно 20-80 мг со скоростью 2 мг/хв или в/в инфузия 50-300 мг	5-10 мин.	4-8 ч	Эффективен при большинстве кризов. Не применять у больных с сердечной недостаточностью
Пропранолол	в/в капельно 2-5 мг со скоростью 0,1 мг/мин.	10-20 мин.	2-4 ч.	Преимущественно при расслоении аорты и коронарном синдроме
Есмолол	80 мг болюс 250 мкг/кг/хв инфузия	1-2 мин.	10-20 мин.	Является препаратом выбора при расслоении аорты и послеоперационной гипертензии
Клонидин	в/в 0,5-1,0 мл или в/м 0,5-2,0 мл 0,01 % р-р.	5-15 мин	2-6 ч.	Нежелательно при мозговом инсульте
Фентоламин	в/в или в/м 5-15 мг (1-3 мл 0,5% р-ра)	1-2 мин.	3-10 мин.	Преимущественно при феохромоцитоме, синдроме отмены клофелина
<i>Другие препараты</i>				
Фуросемид	в/в, 40-80 мг болюсно	5-30 мин.	6-8 ч.	Преимущественно при гипертензивных кризах с

Торасемид	10-100 мг в/в	5-30 мин.		острой сердечной или почечной недостаточностью
Магния Сульфат	в/в, болюсно 5-20 мл 25 % раствора	30-40 мин.	3-4 ч.	При судорогах, эклампсии

#### Препараты для лечения неосложненных кризов

Препарат	Дозы и способ введения	Начало действия	Побочные эффекты
Клонидин	0,01 % 0,5-2,0 в/м 0,075-0,3 мг per os	30-60	Сухость во рту, сонливость. Противопоказан больным с АВ блокадой, брадикардией
Нифедипин	10-20 мг per os или сублингвально	15-30	Головная боль, тахикардия, покраснение, стенокардия
Каптоприл	12,5-50 мг per os или сублингвально	15-45	Гипотензия у больных с ренин-зависимыми гипертензиями
Празозин	0,5-2 мг per os	30	Ортостатическая гипотензия
Пропранолол	20-80 мг per os	30-60	Брадикардия, бронхоконстрикция
Дибазол	1 % 3,0-5,0 в/в или 4,0-8,0 в/м	10-30	Более эффективен в комбинации с другими антигипертензивными средствами
Пирроксан	1 % 2,0-3,0 в/м	15-30	Ортостатическая гипотензия
Диазепам	0,5 % 1,0-2,0 в/м	15-30	Головокружение, сонливость
Фуросемид	40-120 мг per os или в/м	5-30 мин.	Ортостатическая гипотензия, слабость
Торасемид	10-100 мг per os или в/м	5-30 мин.	Ортостатическая гипотензия, слабость

#### Лечение гипертензивных кризов в зависимости от клинических проявлений

Характер криза	Лечение	Препараты, которых следует избегать
Гипертензивная энцефалопатия	<u>В/в инфузия:</u> нитропруссид натрия лабеталол нимодипин никардипин фуросемид	Препараты, которые имеют центральное депрессивное действие (клонидин, метилдопа, резерпин). Бета-блокаторы без альфа-блокирующей способности (ухудшают мозговое кровообращение)
	сульфат магния еуфилин Per os: любые антигипертензивные препараты, кроме центральных антиадренергических и бета-блокаторов	
Инсульт	В/в инфузия: нитро-пруссид натрия энала-прилат лабеталол нимодипин (субарахноидальное кровоизлияние) Per os: каптоприл	Препараты, что резко и длительно снижают артериальное давление или имеют центральное депрессивное действие (бета-блокаторы, клонидин, метилдопа, резерпин, гидралазин, нифедипин)

	никардипин.	
Острый Коронарный синдром	В/в инфузия:	Препараты, которые вызывают тахикардию Антагонисты кальция - осторожно
	нитроглицерин нитропруссид натрия лабеталол пропранолол Per os: нитраты, бетаблокаторы, ингибиторы АПФ	
Острая недостат- ность левого желудочка	В/в инфузия:	Препараты с негативным инотропным действием (бета- блокаторы, антагонисты кальция)
	нитропруссид натрия, эналаприлат, нитроглицерин, фуросемид Per os: ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты	
Расслойка аорты	бета-блокаторы нитропруссид натрия + бета-блокатор	Сильные вазодилататоры (дигидропиридиновые антагонисты кальция, празозин)
Эклампсия	сульфат магния, лабеталол, нифедипин (сублингвально) диазепам	Ингибиторы АПФ Блокаторы рецепторов ангиотензина II Диуретики (за исключением отека легких или мозга), нитропруссид натрия
Гиперкате- холаминемия (феохромоцитома, отмена клофелина)	В/в инфузия: фентоламин лабеталол нитропруссид натрия Per os: празозин, можно вместе с бета- блокаторами	Бета-блокаторы (можно назначать лишь в комбинации с альфа- блокатором)

### Материалы для самоконтроля:

#### А. Тесты для самоконтроля.

##### Тест 1.

У больного с гиперкинетическим типом кровообращения (за классификации сердечной недостаточности за Мухарлямовим) и артериальной гипертензией преимущество отдадут следующим препаратам:

1. Пропранолол
2. Гипотиазид
3. Нифедипин
4. Верапамил
5. Атенолол
6. Фуросемид

**Эталон ответов:** преимущество отдадут пропранололу, верапамилу, атенололу.

##### Тест 2

У больного с гипокинетическим типом кровообращения (по классификации сердечной недостаточности) и артериальной гипертензией преимущество отдадут следующим препаратам:

1. Дилтиазем
2. Метопролол

3. Нифедипин
4. Верапамил
5. Эналаприл
6. Фуросемид

**Эталон ответов:** преимущество отдают нифедипину, эналаприлу, фуросемиду.

### **Тест 3**

Механизм действия резерпина связан:

1. Нарушением синтеза норадреналина
2. Ускорением высвобождения норадреналина из нервных клеток в участке пресинаптических нервных окончаний
3. Нарушением обратного захвата норадреналина в участке пресинаптических нервных окончаний

**Эталон ответов:** нарушением синтеза норадреналина, нарушением обратного захвата норадреналина в участке пресинаптических нервных окончаний.

### **Тест 4**

Механизм действия октадина (изобарина) связан с:

1. Нарушением синтеза норадреналина
2. Ускорением высвобождения норадреналина из нервных клеток в участке пресинаптических нервных окончаний
3. Нарушением обратного захвата норадреналина в участке пресинаптических нервных окончаний

**Эталон ответов:** нарушением обратного захвата норадреналина в участке пресинаптических нервных окончаний.

### **Тест 5.**

Какие из перечисленных гипотензивных препаратов вызывают ремодулирование миокарда (уменьшение величины гипертрофии миокарда) в случае длительного использования:

1. Пропранолол
2. Гипотиазид
3. Нифедипин
4. Верапамил
5. Атенолол
6. Лизиноприл
7. Клофелин
8. Резерпин
9. Апрессин
8. Каптоприл
9. Эналаприл
10. Фуросемид

**Эталон ответов:** ремодулирование гипертрофированного миокарда вызывают атенолол, пропранолол, нифедипин, верапамил, лизинаприл, каптоприл, эналаприл.

**Тест 6.** Какой из перечисленных гипотензивных препаратов влечет стимуляцию  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга?

1. Нифедипин
2. Клофелин
3. Резерпин
4. Апрессин
5. Каптоприл
6. Эналаприл

**Эталон ответов:** клофелин

**Тест 7.** Какой из перечисленных препаратов вызывает развитие такого побочного



эффекта как кашель?

1. Клофелин
2. Метопролол
3. Верапамил
4. Фуросемид
5. Нитропруссид натрия
6. Каптоприл
7. Пропранолол
8. Дибазол

**Эталон ответов:** каптоприл

**Тест 8.** Какие из перечисленных гипотензивных средств можно использовать сублингвально с целью быстрого снижения АД?

1. Нифедипин
2. Атенолол
3. Допегит (метилдофа)
4. Пропранолол
5. Адельфан
6. Клофелин
7. Кристепин
8. Метопролол

**Эталон ответов:** Нифедипин, пропранолол, клофелин

**Тест 9.** Каким из перечисленных препаратов следует отдавать предпочтение в случае возникновения судорог, которые возникли у больного во время гипертонического криза?

1. Пропранолол
2. Диазепам (сибазон)
3. Дибазол
4. Магнесии сульфат
5. Резерпин
6. Аapresин
7. Аминазин
8. Атенолол

**Тест 10.** Какой препарат Вы выберете для предоставления экстренной помощи при артериальной гипертензии, которая имеет угрозу для жизни? Нифедипин, дибазол, нитропруссид натрия, магния сульфат?

**Эталон ответа:** преимущество следует отдать нитропруссиду натрия

**Б. Задачи для самоконтроля:**

1. Больному 42 года, который страдает на гипертоническую болезнь II ст. (медленно прогрессирующее течение) назначен пропранолол (анаприлин) по 120 мг в сутки. На протяжении 2 месяцев постоянного приема АД сохранялся на уровне 130/80-140/80 мм рт. ст. Однако через 2,5 месяца после начала принятия обзидана развилась брадикардия (ЧСС – 52-54 за 1 минуту), АД – 100/70/-90/60 мм рт. ст.

Какими особенностями фармакокинетики и фармадинамики пропранолола можно объяснить состояние, которое развилась у больного.

**Эталон ответа:** Снижение АД и брадикардия обусловлены феноменом первичического метаболизма пропранолола – уменьшением первичной элиминации в печени и увеличением его биодоступности, которая является характерным для проведения длительной фармакотерапии. Это диктует необходимость снижения дозы пропранолола в случаях длительного лечения.

2. Больная Г. Диагноз: Гипертоническая болезнь II ст. ИБС: Атеросклеротичный

миокардисклероз ХНК I ст. На протяжении последних 4-х лет систематически принимает внутрь клофелин 0,075 мг 4 раза в день. На протяжении последнего года в связи с недостаточностью эффективности клофелином назначен коринфар (нифедипин) по 10 мг 3 раза в день. На протяжении последних 2-х суток в связи со значительным повышением артериального давления (до 190/110-205/120 мм рт. ст.) больная стала принимать клофелин по 0,15 мг 4-5 раз в сутки и коринфар по 10 мг 3 раза в сутки. У больной возникли головокружение, выраженная сонливость, отеки в участке стоп и голеней. Регистрировалось снижение артериального давления до 90/55 мм рт. ст. Объясните причину этого. Ваша тактика терапии.

**Эталон ответов.** Причиной гипотензии стало использование клофелина в большой дозе в комбинации с нифедипином. Необходимым с целью повышения АД является применение 10% раствора сульфокамфокаина по 2 мл в/м. В случае недостаточности эффекта необходимо назначить в/в 3% раствора преднизолона фосфата по 2 мл. После повышения АД целесообразным есть назначение блокаторов ангиотензинпревращающего фермента (конвертазы) – каптоприла или эналаприла.

3. Больному В. с целью купирования гипертонического криза применялось в/в капельно β-адреноблокатор эсмолол. В первую минуту препарат вводился в дозе 500 мкг/кг, потом препарат вводился в дозе 100 мкг/кг в 1 минуту. Через 25 минут после начала введения эсмолола на ЭКГ стала регистрироваться брадикардия 45-50 сердечных сокращений в 1 минуту, атриовентрикулярная блокада II степени по типу Мобитц II. Ваша тактика последующей терапии?

**Эталон ответов.** Срочно отменить эсмолол. Назначить в/в атропина сульфат 0,1% раствор по 1 мг или итроп по 1 мл 0,05% раствора (0,5 мг). Кроме того, можно назначить β-агонисты – изопропилнорадреналин (изадрин) по 0,5-1 мл 0,05% раствора на 200-300 мл физраствора в/в капельно или орципреналина сульфат (алупент) по 1 мл 0,05% раствора на 200 физраствора в/в капельно. Можно применять изадрин под язык – по 1 таблетке (5 мг) 3-4 раза в день.

4. Больная Г. Диагноз: Гипертоническая болезнь II ст. ИБС: Атеросклеротический миокардисклероз ХНК II-A ст. На протяжении последних двух недель принимает эналаприл в дозе 10 мг 3 раза в день, нитросорбид по 20 мг 4 раза в день, панангин по 1 таблетке (0,298 г) 3 раза в день. У больной появился кашель. Что обусловило возникновение этих побочных явлений?

**Эталон ответов.** Появление кашля обусловлено применением эналаприла. Под воздействием эналаприла увеличивается активность брадикинина, который и обусловил появление кашля.

5. Больному Н. с целью купирования гипертонического криза назначалось внутривенное капельное введение натрия нитропруссид в дозе 2,5 мкг/(кг в минуту). Во время введения препарата артериальное давление снизилось до 70/40 мм рт. ст. Какая ваша тактика последующей терапии?

**Эталон ответов.** Необходимым является назначение вазопрессорных препаратов – допамина или суттамина со скоростью 5-20 мкг/кг/мин. В случае их неэффективности назначают норадреналина гидротартрат со скоростью введения 2-8 мкг/мин.

6. Больной К., 63 года на протяжении 2 недель получал 0,15 мг клофелина внутрь 3 раза в день. В связи с тем, что АД снизился с 190/110 мм рт. ст. до 110/70 мм рт. ст. врач отменил препарат. Через 2 дня появились выраженные головные боли, сердцебиение, АД повысился до 180/100 мм рт. ст. Объясните причину ухудшения состояния больного. Как можно предотвратить ухудшение состояние больного?

**Эталон ответов.** У больного развился синдром отмены в результате прекращения принятия клофелина. Дозу препарата необходимо понизить на протяжении нескольких дней.

7. Больной 48 лет на протяжении 18 лет страдает на сахарный диабет II типа. Для лечения сахарного диабета получает инсулин 40 ЕД в сутки, которые поддерживают уровень гликемии в пределах 7,5-8,6 ммоль/л. В последнее время отмечается повышение АД до 170/90-180-100 мм рт. ст. В связи с этим врач назначил пропранолол в суточной дозе 80 мг (20 мг 4 раза в день). Какие побочные эффекты следует ожидать при данном сочетании лекарственных средств? Ваши предложения относительно лечения больного.

**Эталон ответов.** Сочетание  $\beta$ -адреноблокаторов с гипогликемическими препаратами может потенцировать сахаропонижающие эффекты последних, в связи с этим следует не назначать пропранолол у больных сахарным диабетом.

### **Литература:**

#### **Основная:**

1. Фармакология: учебник / Чекман И.С., Бобырев В.М., Кресюн В.Й. и др. - Винница: «Нова книга», 2011. - 432 с.
2. Бертрам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах – Москва; Санкт-Петербург, Билом - Невский диалект, 2008. – 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб. и доп. в 2 томах – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 496 с.

#### **Дополнительная:**

1. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И. Гипертонические кризы. - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. - 60 с.
2. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Чазова Е.И.. – Москва: Медицина, 2000. – С. 415.
3. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Фармакология. Рецептура. Практические занятия. – Киев: ООО «Совет», 2003. – 832 с.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2-ое исправленное и дополненное. – Москва: Универсум паблишинг, 1997.– с. 930.
5. Фармакология / Дроговоз С.М., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. и др. - Харьков: Основа, 2005. – 120 с.
6. Руденко А.А., Берестовая Т.Г. Побочные явления, связанные с особенностями действия антибиотиков в организме человека (классификация, терапия, профилактика) и новые перспективы терапевтической тактики // Фармакологічний вісник. – 2000. – С.17-22.

### **Информационные ресурсы**

1. [www.studmedlib.ru](http://www.studmedlib.ru)
2. [www.Med-Tutorial.ru](http://www.Med-Tutorial.ru)
3. [www.Med-books.bv](http://www.Med-books.bv)
4. <http://www.osdm.org/index.php>
5. <http://www.evidence-update.ru>
6. <http://www.eacpt.org>
7. <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

**Методические указания составила**

**доц. Е.В. Власова**