

**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 _____ Т.А. Девяткина

« _____ » _____ 2017 г. Пр. № _____

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

Учебная дисциплина	Клиническая фармакология
Модуль №1	Клиническая фармакология
Смысловой модуль №1	Клиническая фармакология лекарственных средств, которые влияют на сердечно-сосудистую систему
Тема занятия №1	Предмет и задание клинической фармакологии. Основные положения фармакокинетики и фармакодинамики. Взаимодействие лекарственных препаратов, виды косвенного действия лекарств, осложнения медикаментозной терапии. Клинико-фармакологическая характеристика антиангинальных и антигипертензивных лекарственных средств.
Курс	5-й
Факультет	Подготовки иностранных студентов (Стоматологический)

Полтава 2017

1. Актуальность темы: В современной стоматологической практике широко используются лекарственные средства разных фармакологических групп, арсенал которых за последнее время значительно увеличился. Новые по строению и механизму действия разнообразные средства применяются для лечения разных стоматологических заболеваний, существенно расширив возможности фармакотерапии. Для правильного обоснованного применения лекарственных средств врач-стоматолог должен знать основы фармакокинетики и фармакодинамики, показания и противопоказания к их назначению. Фармакотерапия многих заболеваний в стоматологической практике базируется на назначении комбинаций лекарственных средств. С учетом этого, врач-стоматолог должен адекватно оценивать результаты взаимодействия ЛС. Теоретические и клинические аспекты комбинированного назначения ЛС чрезвычайно актуальны. Правильный подбор ЛС для совместного использования может быть доступным только лишь при условии, что врач-стоматолог будет иметь четкое представление о фармакодинамике выбранных врачебных компонентов, об их совместимости и побочных эффектах, а также профилактике и лечении осложнений фармакотерапии.

Сердечно-сосудистая смертность занимает ведущее место среди причин смертности во всем мире (в Украине около 63%). Основной задачей антиангинальной терапии является уменьшение частоты стенокардических приступов к минимуму и увеличению толерантности к физической нагрузке. Антиангинальные средства – препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают коронарное кровообращение, повышают снабжение кардиомиоцитов кислородом, оптимизируют энергетический обмен в клетках миокарда. В современной медицинской практике используется большое количество антиангинальных средств: нитраты, молсидомин, антагонисты кальция, активаторы калиевых каналов, анаболические средства и другие.

Артериальная гипертензия (АД - 140/90 мм рт.ст. и выше) проявляется при массовых обследованиях населения в 10-20% случаев. 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. Конкретные цели:

1. Обобщить знание о месте клинической фармакологии среди других наук.
2. Усвоить особенности этапов фармакокинетики в стоматологической практике (способ введения, всасывания в полости рта и др.).
3. Усвоить механизмы действия и виды действия ЛС.
4. Усвоить особенности взаимодействия ЛС при местном приложении.
5. Выучить проявления побочных эффектов ЛС, а также проявления побочного действия в полости рта.
6. Знать принципы предупреждения побочных эффектов.
7. Выполнять тестовые задания и ситуационные задачи.
8. Овладеть навыками эффективной и безопасной фармакотерапии антиангинальными средствами;
9. Овладеть умением индивидуального выбора антиангинальных препаратов у больных с ишемической болезнью сердца.
10. Уметь проводить, по необходимости, коррекцию фармакотерапии в случае возникновения передозировки антиангинальными средствами.
11. Овладеть навыками эффективной и безопасной фармакотерапии гипотензивными средствами.
12. Уметь выполнять индивидуальный подбор лекарственных препаратов у больных с артериальной гипертензией.

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

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

Названия предыдущих дисциплин	Полученные навыки
Микробиология	Применять необходимый препарат, исходя из особенностей строения бактерий, простейших, вирусов.
Патофизиология	Применять знания из патогенеза инфекционных заболеваний челюстно-лицевой области.
Фармакология	Объяснять общие вопросы по фармакокинетике, фармакодинамике, побочные эффекты ЛС, формы выпуска. Объяснять фармакокинетику, фармакодинамику, побочные эффекты антиангинальных и антигипертензивных лекарственных средств.
Терапевтическая стоматология Детская стоматология. Хирургическая стоматология Пропедевтика внутренних болезней	Знать симптоматику и клиническую картину основных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области

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:

Срок	Определение
Фармакокинетика	Раздел клинической фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонирование, метаболизм и выведение веществ.
Фармакодинамика	Раздел клинической фармакологии о биологических эффектах веществ, механизме их действия.
Фармакогенетика	Направление клинической фармакологии, которая изучает роль генетических факторов в чувствительности организма
Взаимодействие лекарств	Это раздел клинической фармакологии, которая изучает особенности проявлений механизмов действия ЛС при их одновременном приложении.
Артериальная гипертензия	повышение АТ - 140/90 мм рт.ст. и выше
Симптоматическая артериальная гипертензия	повышение АТ - 140/90 мм рт.ст. и выше на фоне другого основного заболевания
Ремоделирование миокарда	уменьшение величины гипертрофии миокарда
Антиангинальные средства	Препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают венечное кровообращение, повышают снабжение кардиомиоцитов кислородом, оптимизируют энергетический обмен в клетках миокарда.
Антиангинальная терапия	Уменьшение частоты стенокардитических приступов к минимуму и увеличению толерантности к физической нагрузке.
Толерантность	Снижение эффективности лекарственного средства при длительном его применении, которое требует повышения первичной дозы препарата для поддержки начального уровня его

	антиангинального, антиишемического, гемодинамического, антиагрегантного действий
«Безнитратный» период	Обеспечение 10-12-часового периода без нитратов, или спорадический прием препарата при необходимости

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Место предмета клиническая фармакология среди других дисциплин и связей с ними.
2. Назвать виды фармакотерапии.
3. Назвать основные этапы фармакокинетики.
4. Назвать основные фармакокинетические параметры.
5. Указать какие факторы влияют на процесс всасывания.
6. Указать какие факторы влияют на процесс распределения.
7. Указать какие факторы влияют на процесс метаболизма.
8. Указать какие факторы влияют на процесс выведения лекарственных средств.
9. Изложить механизмы действия ЛС.
10. Назвать виды взаимодействия ЛС.
11. Дать понятие индукторов и ингибиторов микросомального окисления, привести примеры.
12. Назвать побочные эффекты ЛС.
13. Классифицировать средства, которые влияют на коронарное кровообращение (согласно современной классификации).
14. Проанализировать механизмы действия средств, которые относятся к группе "Средства, которые снижают потребность миокарда к кислороду и улучшают его кровоснабжение".
15. Проанализировать "Средства, которые снижают потребность миокарда к кислороду", объяснить преимущество кардиоселективных β -блокаторов перед неселективными (бисопролол, метопролол, и др.).
16. Анатомо-физиологические свойства сердечно-сосудистой системы. Современные представления о нервных синапсах, медиаторах и рецепторах. Понятие об адренорецепторах, ренин-ангиотензиновой системе, ангиотензиновых рецепторах.
17. Адреноблокирующие вещества. Фармакология альфа- и бета-адреноблокаторов. Показание к применению. Побочные эффекты. Сравнительная характеристика.
18. Средства, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему, особенности действия, показания к применению. Лекарственные вещества, которые блокируют ангиотензиновые рецепторы, показание к применению.
19. Миотропные гипотензивные средства, влияние на гладкую мускулатуру мышц, особенности действия отдельных представителей. Блокаторы кальциевых каналов особенности действия отдельных препаратов.
20. Оценить соотношение польза/риск при применении ЛС гипертензивного действия, которые влияют на периферический и центральный отделы нервной системы, а также на гладкую мускулатуру сосудов.
21. Создать алгоритм помощи пациентам при передозировке гипертензивными средствами. Побочные эффекты гипотензивных средств и их устранения. Понимать возможность применения антидотов в каждом конкретном случае.

4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:

4.3.1. Заполнить таблицу:

Препарат	Определить фармакологическую принадлежность
Адреналин	
Новокаин	
Ацикловир	

Атропин	
Нимесулид	
Сальбутамол	
Преднизолон	
Флюконазол	
Пропранолол	
Амоксиклав	
Клотримазол	
Ранитидин	

4.3.2. Решить тестовые задания:

1. Метаболизм или биотрансформация ЛС - это:

- а) действие на специфический рецептор;
- б) процесс попадания ЛС в кровеносную и лимфатическую систему;
- *в) процессы, которые способствуют образованию более полярных водорастворимых компонентов;
- г) действие ЛС на специфический фермент;
- д) абсорбция ЛС.

2. Биодоступность - это:

- а) содержимое связанного с белком препарата в плазме;
- *б) количество дозы ЛС от введенной, которая попадает в системное кровообращение в активной форме;
- в) количество введенного препарата;
- г) количество выведенного препарата;
- д) процессы, которые обеспечивают присистемную элиминацию.

3. Определите основные транспортные системы ЛС:

- *а) альбумин;
- *б) эритроциты;
- в) тромбоциты.

4. Какие явления могут наблюдаться при одновременном назначении двух препаратов:

- а) идиосинкразия;
- *б) суммирование;
- в) толерантность.

5. Назвать виды химической несовместимости лекарственных средств:

- *а) окисление;
- *б) нейтрализация;
- в) потенцирование.

6. После введения лекарственного средства у больного 52 лет возник ортостатический коллапс. Какой препарат был введен?

- *а) бензогексоний;
- б) резерпин;
- в) атропин;
- г) адреналин;
- д) прозерин.

7. У больной Х. после длительного лечения антибиотиками (21 сутки) возникли вздутие кишечника, частая дефекация. Какой побочный эффект возник? Дальнейшая тактика.

- *Развился дисбактериоз. Назначение пробиотиков.

8. Назовите энтеральные пути введения ЛС:

- а) внутримышечный;

- *б) ректальный;
- в) внутривенный.

9. Индукторы микросомальных ферментов это:

- а) препараты, которые подавляют активность микросомальных ферментов;
- *б) препараты, которые стимулируют активность ферментов;
- *в) препараты, которые активизируют активность микросомальных ферментов.

10. Плацебо - это:

- *а) индифферентное вещество в лекарственной форме, которая имитирует фармакологический или лекарственное средство;
- б) вещество, которое делает терапевтическое действие;
- в) вещество, которое делает диагностическое действие.

11. Назвать виды взаимодействия ЛС на фармацевтическом уровне:

- а) антагонизм;
- *б) физико-химическое взаимодействие;
- в) синергизм.

12. Определить виды экстракорпорального взаимодействия ЛС, которые являются рациональными:

- *а) сульфаметоксазол + триметоприм;
- *б) фентанил + дроперидол;
- в) тиамин + пиридоксин.

13. У больной при лечении ГБ на фоне приема препарата возник сухой кашель. Для какого препарата характерно такое косвенное действие?

- *а) эналаприл;
- б) резерпин;
- в) гидрохлортиазид;
- г) дротаверин;
- д) октадин.

14. При в/в применении препарата А для лечения инфаркта миокарда возникли кровоизлияние на слизистых оболочках, макрогематурия, уменьшение времени свертывания крови. Какой препарат был введен? Какое средство необходимо назначить?

- * Был введен гепарин. Антидат гепарина - протамина сульфат

15. Какие ЛС лучше всасываются в тонком кишечнике:

- а) производные кислот;
- *б) производные щелочей;
- в) не всасываются никакие.

16. Метаболизм или биотрансформация ЛС - это:

- *а) комплекс физико-химических превращений ЛС;
- б) процесс попадания ЛС в кровеносную и лимфатическую систему;
- *в) процессы, которые способствуют образованию более полярных водорастворимых компонентов.

17. Период полувыведения это:

- а) время, за которое всасывается половина введенной дозы ЛС;
- *б) время, за которое элиминируется половина введенной дозы;
- в) время, за которое элиминируется вся введенная доза ЛС.

18. Назвать виды взаимодействия ЛС на фармакодинамическом уровне:

- *а) синергизм;
- б) физико-химическое взаимодействие;
- в) реакция нейтрализации.

Содержание темы

Клиническая фармакология изучает взаимодействие лекарств с организмом. Суть

действия лекарств - образование комплекса с биосубстратом (субмолекулярный и молекулярный уровни). Выделяют два главных раздела - фармакокинетику и фармакодинамику. Фармакокинетика - это раздел фармакологии о всасывании, распределении, связи с белком, метаболизме и выведении ЛС. Фармакодинамика - изменения функции клеток, органов, тканей организма в ответ на введение лекарств. Она рассматривает механизм, характер и вид действия.

Основные понятия фармакокинетики и их клиническое значение

Термин	Определение	Клиническое значение
Период полувыведения (полувыведение, полуэлиминации) $T_{1/2}$	Время, в течение которого концентрация ЛС в плазме крови снижается на 50% от начального уровня (является функцией объема распределения и клиренса)	Служит для определения времени, которое необходимо для достижения равновесной концентрации в крови (обычно 3-5 дней периодов жизни). Может использоваться для оценки выведения, но менее четкий и информативный, чем клиренс
Объем распределения V	Гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС в концентрации аналогичной концентрации в плазме крови	Служит для подбора "нагрузочной дозы", которая необходима для образования эффективной концентрации в крови
Клиренс Cl	Объем крови или плазмы, из какого ЛС выводится за единицу времени	Служит для подбора поддерживающей дозы, которая помогает достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс необходим для оценки введения ЛС, чем период полужизни. Зависит от функции органа выведения и скорости доставки ЛС к данному органу
Равновесная концен-трация в крови C	Количество ЛС в тканях или крови, которое достигается при одинаковой скорости введения ЛС и его выведение	На фоне равновесной концентрации развивается полный клинический эффект
Биодоступность B	Относительное количество от введенной дозы ЛС, какая достигает естественной циркуляцией, а также скорости появления ЛС в кровяном русле	Служит для подбора дозы ЛС для перорального приема

Фармакологические особенности всасывания ЛС в полости рта

Слизистая оболочка полости рта покрыта многослойным эпителием, который в норме не ороговевает. Лучше всего проходят ЛС через слизистую оболочку дна полости рта, языка, щек и, особенно, ясеней. В этих местах ЛС хорошо всасывается в кровь. Используется это свойство для предоставления помощи при острых патологических состояниях (например: нитроглицерин принимают под язык; пролонгированная его форма - тринитролонг прикрепляется к деснам в участке 2-4 зубов). При пероральном употреблении ЛС начинает всасываться уже в ротовой полости, потом растворяется в соках ЖКТ, адсорбируется

слизистой, попадает в кровь мезентериальной системы, проходит через печень, где поддается частичному метаболизму, и только после этого часть активного препарата попадает в системное кровообращение.

Основным местом всасывания является верхний отдел тонкого кишечника. Абсорбция проходит значительно быстрее, чем в желудке, потому скорость эвакуации из желудка является одним из важных факторов влияния на скорость всасывания в ЖКТ. Следует учесть, что снижение всасывания и, соответственно, биодоступности препарата при употреблении с пищей еще не является показанием к их назначению перед приемом пищи, так как при этом препарат может проявить раздражающее действие или иметь неприятный вкус. С другой стороны, много ЛС, особенно при длительном использовании, нарушают всасывание некоторых ингредиентов пищи и вызывают разные патологические состояния. Да, гормональные контрацептивы нарушают всасывание фолиевой и аскорбиновой кислот, рибофлавина; антикоагулянты непрямого действия - витамину К; слабительные средства - жирорастворимых витаминов и др. На всасывание влияет комбинация ЛС. Антациды, повышая pH, осуществляют ионизацию кислых соединений и задерживают их всасывание /сульфаниламиды, нитрофураны, салицилаты, оральные антикоагулянты, фенобарбитал/. ПАСК уменьшает всасывание рифампицина. Холестирамин, который образует хелатные соединения, задерживает всасывание многих ЛС /антикоагулянты, сердечные гликозиды, глюкокортикоиды и др./. Ректальное введение ЛС - ЛС всасываются быстрее, чем при пероральном употреблении. ЛС попадают в системное кровообращение, минуя печень, и не поддаются действию ферментов и флоры кишечника, в результате чего биодоступность препаратов повышается, особенно тех, которые метаболизируются в печени при первом прохождении. Необходимо учитывать, что у старых людей и при ряде заболеваний снижается абсорбция ЛС в связи с атрофией слизистой прямой кишки.

Таким образом, всасывание при энтеральном использовании ЛС всегда варьирует, дозирование усложнено. Еще большие изменения и нарушения абсорбции препаратов наблюдаются при разных заболеваниях и, прежде всего, при патологии ЖКТ.

Внутривенный путь введения: основное преимущество - большая скорость введения препарата в кровь и, соответственно, скорость наступления эффекта, а также точность дозирования. Внутривенный способ эффективен в экстренных ситуациях. ЛС можно вводить быстро /одномоментно - болюсом/, относительно медленно /на протяжении нескольких минут/ и долго - капельно; капельный способ нередко используется сразу после одномоментного введения нескольких препаратов с целью быстрого наступления эффекта и длительного поддержания равновесной концентрации в крови. Недостатки - травмирование тканей во время инъекции, необходимость придерживания правил асептики, большая достоверность тяжелых непредвиденных реакций /анафилактический шок, коллапс, судороги и др./.

Внутримышечный путь введения - абсорбция зависит от pH и растворимости ЛС в воде, от местного кровообращения, от места инъекции.

Подкожное введение - быстрое достижение концентрации в крови водорастворимых веществ, масляные растворы всасываются медленно.

Другие способы введения ЛС используются реже. При парентеральных путях введения ЛС попадают в кровь, минуя печень.

Аппликационный /накожный/ путь введения - чаще всего используют для получения локального эффекта. Некоторые лекарства /нитроглицерин/ при всасывании через кожу дают системный эффект.

Ингаляционный путь введения ЛС - благодаря большой поверхности альвеол и особенностям кровообращения в легких обеспечивается быстрое всасывание препаратов. Используется для летучих и газообразных веществ, средств для наркоза. Кроме того, ингаляционным путем вводят бронходилататоры и отхаркивающие ЛС.

Введение ЛС в полости носа, рта, мочевого пузыря, конъюнктивальный пузырь - используют при лечении разных воспалительных процессов соответствующей локализации.

Механизмы всасывания

1. Пассивная диффузия - перемещение молекул ЛС за градиентом концентрации.
2. Фильтрация - это прохождение через поры мембран, определяется разницей между осмотическим и онкотическим давлением по обе стороны мембраны для гидрофильных молекулярных соединений, а для ионов - наличием у них противоположного заряда по отношению к заряду пор.
3. Активный транспорт - может проходить с помощью носителей и с использованием энергии против градиента концентрации.
4. Облегченный транспорт - не может протекать против градиента концентрации.
5. Пиноцитоз - инвагинация клеточной стенки с образованием вакуоли, в которой переносимое вещество доходит противоположной мембраны, где и становится свободной.

Распределение лекарственных средств в организме

Большинство ЛС распределяются в организме неравномерно. Это зависит от следующих факторов: способность ЛС проникать через мембраны; состояние гемодинамики; связь ЛС с белком.

1. Способность ЛС проникать через мембраны. Одни ЛС проходят через эндотелий капилляров, не способные проникать через другие мембраны, и потому распределяются только в межклеточной жидкости. Другие свободно проходят через мембраны и распределяются по всему организму. Липофильные ЛС хорошо растворяются в липидах, что может привести к образованию депо в тканях. К препаратам, которые избирательно накапливаются в жировой ткани, относится тиопентал.

2. Состояние гемодинамики - определяет проникновение вещества с кровью. Уже в первые минуты после всасывания большая часть ЛС попадает к тем органам и тканям, которые наиболее активно перфизированы кровью - сердце, почки, печень. Медленнее идет насыщение лекарственными препаратами мышц, слизистых оболочек, кожи, жировой ткани. Для образования в этих тканях терапевтической концентрации лекарственных средств нужно от десятков минут до нескольких часов. Нарушения гемодинамики могут изменять кинетику распределения. Да, при геморрагическом шоке или застойном сердечном недостатке перфузия большинства органов уменьшается. Перфузия головного мозга и миокарда уменьшается в меньшей степени. Кроме того, нарушения скорости гломерулярной фильтрации и печеночного кровотока ведут к снижению почечного и печеночного клиренса. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет увеличиваться. При этом, если эффект данного препарата зависит от концентрации, то интенсивность и длительность его действия будут также увеличиваться. Например: длительность действия тиопентала при шоке увеличивается.

3. Связь ЛС с белком. Основным результатом процессов распределения, с точки зрения клинической фармакологии, является попадание ЛС в место своего действия /биофазу/, где ЛС связывается со специфическими клеточными рецепторами, которые отвечают за осуществление специфического эффекта препарата.

ЛС могут связываться с белками плазмы крови - альбуминами, липопротеином, глобулинами, а также форменными элементами крови. Белок играет роль депо, выполняет связывающую и транспортную функции. Нерастворимые в воде соединения транспортируются только в связанном состоянии. Препарат, который вступил в связь с белком, индифферентный. Свободный /не связанный с белком/ препарат - является биологически активной формой ЛС.

Метаболизм лекарственных средств

Метаболизм или биотрансформация ЛС - это комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, которые способствуют образованию более полярных водорастворимых компонентов, которые легче выводятся из организма. В своем большинстве метаболиты ЛС менее фармакологически активные и менее токсичные, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию

метаболитов, более активных в сравнении с исходным веществом. Например, метилдопа /допегит/ метаболизируется с образованием более активного метилнорадреналина.

Существует два типа реакций метаболизма ЛС: несинтетические /окислительно-восстановительные/ и синтетические. К несинтетическим относят реакции окисления, возобновления и гидролиз. Все несинтетические реакции разделяют на две группы: микросомальные - такие, что катализируются ферментами эндоплазматического ретикулума и немикросомальные - такие, что катализируются ферментами, локализованными в других местах. Окислительно-восстановительные реакции - это эволюционно более молодой путь, его можно рассматривать как начальный этап биотрансформации. Синтетические реакции - такие, в основе которых лежит конъюгация ЛС с эндогенными субстратами /глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином, глутатионом, метильными группами и водой/. Это эволюционно более древний путь, и продукты окисления и возобновления обычно на деле конъюгируют. Соединение ЛС и эндогенных субстратов проходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, атомы галогена. По завершению реакции конъюгации молекулы ЛС становятся более полярными и легче выводятся из организма.

Выведение лекарственных средств из организма

Выведение ЛС из организма может проходить с помощью разных механизмов через почки, органы пищеварения, легкие, кожу, с секретом слюнных, потовых и слезных желез.

Основные пути выведения ЛС из организма

Пути	Механизм выведения	Лекарственные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство ЛС в активной форме
С желчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, желчная секреция без рециклирования	Доксициклин, ионизированы органические соединения
Со слюной	Пассивная диффузия и активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, тиамин, этанол
Через легкие	Пассивная диффузия	Ингаляционные анестетики, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды, тиамин
С молоком	Пассивная диффузия и активный транспорт	Антикоагулянты, антибиотики, тиреостатики, литий, карбамазепин

ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамика изучает механизм действия, биологические и терапевтические эффекты ЛС. Фармакодинамика отображает физиологические, биофизические, биохимические изменения в организме как результат взаимодействия ЛС с разнообразными цепями основных биологических процессов.

Механизм действия лекарственных средств

Выделяют такие механизмы действия ЛС:

- 1) действие на специфические рецепторы;
- 2) действие на специфические ферменты;
- 3) физико-химическое влияние на мембраны клеток;
- 4) непосредственное химическое взаимодействие с веществами клеток.

Действие на специфические рецепторы

Рецепторы являют собой функциональные макромолекулярные структуры, которые

являются исключительно чувствительными к действию химических соединений. В процессе эволюции возникли рецепторы, чувствительные к определенным эндогенным регуляторам /гормонам, ферментам, медиаторам/ и разным биоактивным веществам. Скорость и прочность связи ЛС с рецепторами определяют термином "аффинитет". При высоком аффинитете к рецепторам необходимый эффект может быть достигнут даже при их низкой концентрации. При росте концентрации ЛС его молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым в ЛС меньший аффинитет; это ведет к росту числа фармакологических эффектов, ЛС становится менее селективным. Таким образом, селективность - это выборочность действия ЛС. Например: бета-1-адреноблокаторы в небольших дозах блокируют лишь бета 1-адренорецепторы. Но в больших дозах они блокируют как бета-1-, так и бета-2-адренорецепторы, исчезает их селективность.

Способность ЛС в результате взаимодействия с рецепторами вызывать реакцию, которая совпадает с функциональной значимостью рецептора, зовется внутренней активностью ЛС. ЛС, которые имеют аффинитет и владеют внутренней активностью к рецептору, зовутся агонистами, или миметиками /стимуляторами/.

ЛС, которые имеют аффинитет и способны препятствовать взаимодействию с рецепторами эндогенных и экзогенных агонистов, зовутся антагонистами /лиганды, блокаторами/. ЛС, которые сочетают свойства агонистов и антагонистов, зовутся частичными /парциальными/ агонистами. Если преобладает блокирующий эффект, такое ЛС зовется антагонистом с собственной активностью.

Соотношение специфических рецепторов в органах имеет индивидуальные расхождения. Число их изменяется при разных заболеваниях. Сами ЛС также могут изменять количество активных рецепторов.

Рецепторам присуща химическая комплементарность, которая заключается в определенном распределении ионных зарядов. Например: рецептор имеет трехмерное пространственное строение с активным центром, который является собой универсальный канал для двух разных молекул. Если одна молекула попадает к энзимологическому центру, она не способна его покинуть. Если за короткое время - к этому центру попадает еще одна молекула, осуществляется химическое взаимодействие. Если дальше сюда попадает и третья молекула, которой также свойственный аффинитет к активному центру, но не к другим введенным молекулам, то каталитическая функция энзиму будет блокирована, и последняя молекула зовется конкурентным ингибитором энзиму.

Основная масса рецепторов локализуется на внешней и внутренней поверхностях мембраны клетки и ее органеллах. Самыми частыми точками влияния ЛС являются медиаторные и гормональные рецепторы, АТФ-аза $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насосу, Ca^{++} , K^+ и Na^+ - внутримембранные каналы. В соответствии с алостерической теорией, взаимодействие ЛС с рецепторами проходит на уровне химических или физико-химических процессов и объясняется изменением конформационных состояний активных лигандов рецептора или связыванием нескольких активных групп "гибких" поливалентных лигандов. Характер реакции, ее сила, обратимость и длительность обусловлены особенностями связи ЛС с рецептором. Прочность связи зависит от расстояния электростатического взаимодействия между двумя атомами. Характер взаимодействия сложен, в ней участвуют одновременно разные виды связи: вандерваальсовы /самые слабые, обратимые/; координационные ковалентные /хелатные, как, например, связь ЛС и антидота - унитиола с мышьяком/ - крепкие, не обратимые. При назначении ЛС с целью временного влияния на организм необходимо, чтобы связь с рецептором была обратимой. При борьбе с инфекцией, напротив, преимущество в ЛС, которые образуют с микроорганизмами необратимые комплексы.

Количественно меру фармакологического ответа на один прием ЛС определяют два параметра: соотношение числа занятых ЛС рецепторов к их общему количеству и время его содержания на специфическом рецепторе. Силу фармакологического ответа можно прогнозировать по кинетическому уравнению Михаэлиса-Ментена, в соответствии с которым

эффект является пропорциональным количеству рецепторов, которые заняты ЛС. /Например, эффект инсулинотерапии при диабете, препаратов железа при железодефицитной анемии и т. др./. Сила действия препарата зависит от скорости и характера конформационных изменений рецепторов. Если эти изменения состоялись, то увеличение дозы не приводит к дальнейшему ее росту, потому что все рецепторы уже оккупированы. По такому механизму действуют нитраты. Характер и сила взаимодействия ЛС и рецептора проявляются фармакологическим ответом, который чаще всего обусловлен прямым действием ЛС, реже изменением посредственной системы, и только в одиночных случаях - рефлекторным действием.

Влияние на активность ферментов

Ферменты играют важную роль в регуляции функций организма. Соответственно, механизм действия определенных ЛС базируется на индукции /усилении/ или ингибции /притеснении/ активности ферментов. Например: галантамин, прозерин подавляют активность фермента холинэстеразы и таким образом вызывают эффекты, характерные для возбуждения парасимпатической НС /из-за отсутствия сокрушительного действия холинэстеразы на ацетилхолин/. Мочегонный препарат диакарб подавляет активность фермента карбоангидразы, которая катализирует образование угольной кислоты в почках, и через притеснение карбоангидразы уменьшает обратное всасывание натрия в почечных канальцах.

Пример индукции ферментов с помощью ЛС: фенобарбитал через повышение активности печеночной глюкуронилтрансферазы /фермента, который способствует конъюгации билирубина - снижает билирубинемия.

Физико-химическое влияние на мембраны клеток

Электрофизиологические процессы что заключаются в основе деятельности нервной и мышечной систем, зависят от контакта ионов, которые изменяют трансмембранный потенциал. Механизм действия ряда ЛС /антиаритмические, противосудорожные, местные анестетики/ заключается в переменные транспорта ионов через клеточные мембраны. Препараты названных групп имеют мембраностабилизирующее действие: они изменяют проницаемость мембран для ионов натрия, калия и кальция и таким образом нарушают образование потенциала действия, уменьшают скорость проведения импульса.

Изменение проницаемости мембран заключается также в основе механизма действия некоторых антибиотиков /нистатин, леворин, полимиксин/ - они действуют как катионные детергенты.

Прямое химическое влияние

Принцип прямого химического действия заключается в основе антидотной терапии: при этом антидоты непосредственно взаимодействуют с молекулами или ионами. Например, активные сульфгидрильные группы унитиола вступают в реакцию с тиоловыми ядрами в крови и тканях и образуют с ними нетоксичные комплексы, которые выводятся с мочой. Связывание яда приводит к возобновлению функций ферментных систем организма, пораженных ядом. Другим примером прямого химического взаимодействия служит нейтрализация соляной кислоты антацидными ЛС.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основные основания и механизмы взаимодействия ЛС

Под взаимодействием ЛС понимают изменение фармакологического эффекта ЛС при их одновременном или последовательном использовании.

В зависимости от количества ЛС, что используют при фармакотерапии, выделяют такие ее формы:

монотерапия - использование одного ЛС;

комбинированная терапия - для достижения определенного эффекта назначают одновременно несколько ЛС /например, для снижения повышенного АД при гипертонии одновременно назначают несколько ЛС из разных групп: мочегонные, периферические вазодилататоры, препараты центрального действия и др./;

комплексная терапия - используется, когда существует несколько проблем одновременно, /например, для лечения инфаркта миокарда используют наркотические анальгетики, антикоагулянты, антиаритмичные, антиангинальные ЛС и др./.

Вид терапии, когда для лечения необоснованно используют слишком большое количество ЛС, зовется полипрагмазией.

Виды взаимодействия ЛС:

Синергизм - это есть одинаково направленное действие ЛС, которое обеспечивает высший фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС отдельно.

Антагонизм - это есть взаимодействие ЛС, которое приводит к ослаблению или блокированию части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС.

Выделяют такие разновидности синергизма: сенситизация, аддитивное действие, суммирование, потенцирование.

1. Сенситизация - вид синергизма когда один препарат, индифферентный за механизмом действия, усиливает действие другого ЛС / например, инсулин и глюкоза усиливают внутриклеточную фиксацию калия при одновременном использовании в составе поляризующей смеси, одновременное назначение витамина С и препаратов железа повышает концентрацию последнего в крови/.

2. Аддитивное действие - вид синергизма, когда фармакологический эффект комбинации ЛС больше, чем действие одного по компонентам, но меньше, чем эффект их суммы / $A+B > BA > A/B$ /. Например: одновременное использование фуросемида и тиазидов, нитроглицерина и блокаторов беты при ИХС, бета-адреностимуляторов и теофиллина при бронхиальной астме.

3. Суммация - вид синергизма, когда эффект комбинации ЛС равняется сумме эффектов каждого ЛС отдельно. Условно суммацию можно изобразить формулой: $AB=A+B$. Например: комбинация фуросемида и урегита при сердечном недостатке. Обычно так действуют препараты с аналогичным механизмом действия.

1. Потенцирование - вид синергизма, когда конечный эффект больше суммы каждого из компонентов комбинации. Условно это выглядит так: $AB > A+B$

Ровные взаимодействия ЛС

Фармацевтическая - к введению в организм: в одном шприце или капельнице, в ЖКТ, в месте инъекции.

Фармакокинетическая - на разных уровнях движения ЛС в организме: всасывание, связку с белками, биотрансформации, выведения.

Фармакодинамическая - на состоянии взаимодействия ЛС с рецепторами: конкуренция за рецептор, влияние на нейромедиаторы, изменение чувствительности рецепторов.

Применение любых лекарств соединено с большим или меньшим риском в связи с возможностью развития, рядом с их основным фармакотерапевтическим действием, нежелательных эффектов, отмечаемых как негативное действие лекарств. Все нежелательные эффекты ЛС можно представить в виде классификации:

1. Токсичные осложнения обусловлены их специфической фармакологической активностью

1.1. Передозировка

1.1.1. Абсолютное

1.1.2. Относительное

1.2. Косвенное действие (на уровне терапевтических доз)

1.2.1. Специфическая, которая возникает в процессе применения препаратов.

1.2.2. Неспецифическая в виде отдаленных вредных последствий:

эмбриотоксическая, тератогенная, фетотоксическая, мутагенная, канцерогенная.

2. Непереносимость, обусловленная изменением чувствительности организма к ЛС.

2.1. Медикаментозная идиосинкразия - врожденная сверхчувствительность.

2.1. Медикаментозная аллергия - приобретена повышенная чувствительность

(сенсibilизация).

2.1. Псевдоаллергические реакции.

3. Вторичные эффекты

3.1. Биологически вредные влияния: химикорезистентность микроорганизмов, дисбактериозы, реакция обострения, угнетения иммунитета, синдром отмены.

3.2. Генетические последствия.

3.3. Социальные последствия: наркомании, тератогенез, нарушение эмоциональной сферы в связи с использованием психотропных средств, экологические проблемы химиорезистентность.

4. Местные проявления действия лечебных средств.

4.1. На путях введения.

4.2. На путях выведения.

Как одно из проявлений резорбтивного действия.

Материалы для самоконтроля:

А. Задания для самоконтроля:

1. Указать не физиологичный путь введения для обеспечения рефлексорного действия:

- а) Подкожный
- б) Дуоденальный
- в) Накожный
- г) Интраназальный
- д) Ингаляционный

2. Какой вид действия относится к необоротной:

- а) Действие противоопухолевых средств
- б) Действие анальгетиков
- в) Действие витаминных средств
- г) Действие слабительных средств
- д) Действие наркотических средств

3. Назвать, какая фаза фармакокинетики предусматривает абсорбцию.

Распределение, метаболизм и выведение ЛС:

- а) фармацевтическая;
- б) фармакокинетическая;
- в) фармакодинамическая.

4. Назвать парантеральные пути введения ЛС:

- а) сублингвальный;
- б) ректальный;
- в) внутривенный;
- г) внутрисердечный;
- д) подкожный.

5. Назвать энтеральные пути введения ЛС:

- а) эндолумбальный;
- б) ректальный;
- в) в/в; OS;
- г) сублингвальный;
- д) внутривенный.

6. Что является объектом клинических исследований:

- а) фармакологическое средство;
- б) плацебо;
- в) лекарственный препарат;
- г) индифферентное вещество;
- д) смесь лекарственных препаратов.

7. Назвать основные факторы, которые влияют на распределение ЛС:

- а) связь ЛС с белком;
- б) состояние гемодинамики;
- в) путь введения;
- г) возраст больного;
- д) сопутствующая патология почек.

8. Какие ЛС лучше всасываются в тонком кишечнике:

- а) производные кислот;
- б) производные лугов;
- в) не всасываются никакие;
- г) всасываются все;
- д) все перечисленное не верно.

9. Фармакокинетическая фаза включает:

- а) абсорбцию, распределение, метаболизм, выведение ЛС;
- б) действие ЛС на активность ферментов;
- в) взаимодействие ЛС с рецепторами в тканях;
- г) все перечисленное верно;
- д) все перечисленное не верно.

10. Определить недостатки энтерального:

- а) нарушение абсорбции при заболевании ЖКТ;
- б) травмирование тканей;
- в) медленное действие большинства препаратов;
- г) сложность введения препарата;
- д) большая достоверность передозировки препарата.

11. На скорость всасывания ЛС в полости рта влияют:

- а) форма, в которой находится ЛС;
- б) длительность контакта ЛС со слизистой;
- в) отсутствие или присутствие пищи в ЖКТ;
- г) сопутствующая патология почек;
- д) сопутствующая патология печени.

12. Плацебо - это:

- а) индифферентное вещество во врачебной форме, которое имитирует фармакологическое или лекарственное средство;
- б) вещество, которое оказывает терапевтическое действие;
- в) вещество, которое оказывает диагностическое действие;
- г) вспомогательное вещество в лекарственном препарате;
- д) все перечисленное.

Б. Задачи для самоконтроля

1. К врачу обратилась мать 3-летнего ребенка больного ОРВИ. У ребенка наблюдается повышенная температура тела $+38,7^{\circ}\text{C}$. Для снижения температуры врач назначил лекарственный препарат парацетамол с энтеральным путем введения. **К энтеральному пути введение относится:**

- а) ректальный;
- б) ингаляционный;
- в) трансдермальный;
- г) подкожный;
- д) внутривенный.

2. **Какой вид взаимодействия наблюдается между лекарственными препаратами, если пациент ошибочно одновременно принимает тетрациклин и антацидное средство?**

- а) фармакокинетическая несовместимость;
- б) фармакодинамическая взаимодействие;

- в) суммирование эффектов;
- г) антагонизм;
- д) потенцирование.

3. В комплексное лечение острого тромбоза назначен антикоагулянт гепарин и фибринолитическое средство - фибринолизин. На протяжении дня больному капельно вводили гепарин по 10 000 ЕД, добавляя из второго введения по 0,5 мл протамина сульфата для профилактики кровотечения. **Рационально ли такое назначение? Какой вид взаимодействия?**

4. **Какие из перечисленных препаратов повышают активность микросомальных гидролаз:**

Пенициллин, бутадион; пропранолол, нитроглицерин, фуросемид, фенobarбитал.

5. **Укажите препараты, связывание которых с белками крови увеличивается при заболевании почек:**

диазепам, дигоксин, хинидин, сульфаметоксазол, клафибрат.

6. **Какому ЛС присущ эффект первого прохождения через печень:**

морфин, лабеталол, нитроглицерин, аминазин, пропранолол, аспирин, этазол, бензилпенициллин.

7. **Укажите препараты, выведение которых почками повышается в щелочной среде:**

барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, морфин, хинидин, новокаин, новокаин амид.

8. **При каких общих заболеваниях врач должен отказаться от общего лечения препаратами кальция?**

Желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, атеросклероз сосудов.

9. **Какой характер взаимодействия наблюдается при одновременном употреблении метронидазола с алкоголем?**

Содержание темы (продолжение)

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают коронарное кровообращение, повышают снабжение кардиомиоцитов кислородом, оптимизируют энергетический обмен в клетках миокарда. Обеспечение работы сердца при ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардии и инфаркте миокарда зависит, прежде всего, от состояния коронарного кровотока. Поэтому объектом фармакологического действия при ИБС, в первую очередь, является механизм регуляции тонуса больших и малых сосудов сердца (особенно артериол), снижения потребности миокарда в кислороде, нормализация метаболизма в миокарде, уровня фибриногена, протромбина в плазме крови и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов.

Основными антиангинальными средствами являются нитраты, молсидомин, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, предуктал, триметазидин, милдронат.

Классификация антиангинальных средств.

1. Нитраты: нитроглицерин, тринитролонг, нитробид, нитростат, 1% раствор нитроглицерина для инъекций, перлинганит, сустак, нитронг, нитросорбид, изосорбида-5-мононитрат, нитромак, динитросорбитолонг, нитро-мазь, нитродерм TTS-10;

2. Вазодилататоры нитратоподобного действия: молсидомин, бикамалин;

3. Антагонисты кальция: верапамил (изоптин), нифедипин (коринфар), дилтиазем (кардил), никардипин, нисолдипин, амлодипин (стамло), лацидипин (лаципил);

4. β -адреноблокаторы: анаприлин, обзидан, тразикор, атенолол, талинолол (корданум), надолол (коргард), сектраль (ацебуталол), пиндолол (вискен), есмолол;

5. "Гибридные" ($\alpha+\beta$) -адреноблокаторы: лабетолол (трандат);

6. Активаторы калиевых каналов: пинацидил, никорандил;

7. Препараты метаболического действия на миокард (глиосиз, милрион,

триметазидин (предуктал), ранолазин, АТФ, фосфаден, коензим Q10, рибоксин, ретаболил).

8. Средства, которые имеют β -адреноблокирующую активность и продлевают потенциал действия: амиодарон и соталол.

9. Антикоагулянтные средства: гепарин, варфарин, фенилин.

Кроме этих средств, которые составляют основу современной терапии, широко используют психоседативные препараты, антикоагулянты, тромболитики, витамины, антисклеротические средства, которые повышают стойкость миокарда к гипоксии и ишемии (антиоксиданты, анаболические средства, АТФ, аскорбиновая кислота).

Механизм действия нитратов

Нитровазодилататоры связываются с SH-группами эндогенных нитратных рецепторов внутри гладкомышечных клеток, метаболизируются в окись азота (NO) и S-нитрозотиолы, что вызывает активацию аденилатциклазы и накопление внутриклеточного цГМФ, который тормозит поток ионов кальция внутрь клеток и одновременно ускоряет выход с них этих ионов (нитроглицерин, нитроглицерин ретард, глицерол тринитрат, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат, пентаэритритила тетранитрат).

Нитроглицерин также стимулирует образование сосудорасширяющих простаглиннов в стенке сосудов, рефлекторно стимулирует выделение катехоламинов, которые увеличивают поток тормозящих импульсов к сосудодвигательному центру (клофелиноподобный механизм).

Антиангинальный механизм *моксидомина* подобный нитроглицерина, но для реализации антиангинального эффекта не нужно взаимодействия с SH-группами белков. Принадлежит к пролекарственным средствам: в организме превращается на NO, что и предопределяет антиангинальный эффект.

Блокаторы медленных кальциевых каналов уменьшают трансмембранный кальциевый поток внутрь кардиомиоцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов и пейсмейкерных клеток в результате уменьшения количества функционирующих каналов и сокращения срока пребывания кальциевого канала в открытом состоянии. Механизм действия антагонистов кальция является значительно шире, чем блокада кальциевых каналов: непосредственное влияние на кальмодулин, угнетение активности фосфодиэстеразы, высвобождение кальция из внутриклеточных депо и агрегации тромбоцитов.

Амиодарон (кордарон) неконкурентно блокирует β -адренорецепторы, кальциевые и натриевые каналы.

β -адреноблокаторы блокируют β -адренорецепторы миокарда, это устраняет симпатико-адреналовое влияние на миокард, который предопределяет уменьшение работы сердца: снижение силы и частоты сокращений сердца и уменьшение потребности миокарда в кислороде.

Дипиридамол угнетает фермент аденозиндезаминазу, способствует накоплению аденозина в миокарде, что приводит к расширению небольших коронарных сосудов.

Триметазидин обеспечивает трансмембранный перенос натрия, калия, поддерживает гомеостаз в кардиомиоцитах.

Фармакодинамика. Все перечисленные препараты имеют антиангинальный эффект. Но каждая группа антиангинальных средств имеет свои особенности фармакодинамики. **Нитровазодилататоры** вызывают расширение вен и артерий; уменьшение перед- и посленагрузки на миокард; уменьшение давления, диастолы, и напряжение стенки желудочка, улучшение перфузии миокарда (особенно зон ишемии). Нитровазодилататоры улучшают кровообращение в субэндокардиальных отделах и коллатеральное кровообращение, уменьшение центральных вазоспастических рефлексов. Нитровазодилататоры уменьшают АД, агрегацию тромбоцитов, вызывают рефлекторную тахикардию.

Нитроглицерин (нитроглицерин-ретард) снижает тонус преимущественно венозных сосудов миокарда, мозга, внутренних органов, сетчатки, бронхов.

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают силу и частоту сокращений сердца; расширяют периферические сосуды и коронарные артерии, уменьшают посленагрузки на миокард; имеют антигипертензивный и антиаритмический эффекты. Имеют кардиопротекторное действие и способность предотвращать некроз миокарда. Они способствуют рациональному делению кислорода в сочетании с длительным расширением коронарных артерий.

Амиодарон (кордарон) имеет антиангинальный эффект, уменьшает ЧСС. В результате действия амиодарона уменьшается потребность миокарда в кислороде. Препарат также уменьшает сопротивление коронарных артерий, которое предопределяет улучшение кровотока в коронарных сосудах. Кроме этого, амиодарон способствует повышению энергетических резервов миокарда.

β-адреноблокаторы уменьшают силу и частоту сердечных сокращений (антиангинальный эффект), замедляют проведения импульса в автономной системе сердца (антиаритмический эффект), уменьшают сердечный выброс, адренергическую стимуляцию периферических сосудов и высвобождение ренина почками (антигипертензивный эффект).

Кроме того, *пропранолол* имеет седативный, бронхоспастический, гипогликемический эффекты.

Дипиридамол увеличивает коллатеральное кровообращение и поступление кислорода к миокарду.

Триметазидин (предуктал) нормализует метаболические процессы в зоне ишемии миокарда, уменьшает повреждение мембран клеток (вызванное свободными радикалами), имеет антитромбоцитарное действие. Принципиальной особенностью действия препарата оптимизация использования кислорода, какой поступает в миокард при развитии его ишемии, Триметазидин является первым средством метаболического действия. Эффективность терапии этим препаратом может быть сравнена с антиангинальным действием β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов.

Показания к применению и взаимозаменяемость нитратов

1. Купирование (сублингвально - нитроглицерин, изосорбида динитрат, молсидомин) и профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат).

2. Острый инфаркт миокарда (внутривенное введение - нитроглицерин, глицерил тринитрат, изосорбида динитрат), восстановительное лечение после острого инфаркта миокарда (глицерол тринитрат, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат).

3. Комплексная терапия острой и хронической сердечной недостаточности (все нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат).

4. Ишемическая болезнь сердца (β-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, нифедипин - только пролонгированные формы).

5. Гипертоническая болезнь (нифедипин, амлодипин (норваск), атенолол, исрадипин, никардипин), гипертонический криз (нифедипин).

6. Наджелудочковые тахикардии (атенолол, верапамил, галопамил, дилтиазем), хроническая сердечная недостаточность (без тахикардии) и нарушения периферического кровообращения (нифедипин, амлодипин (норваск), исрадипин, никардипин).

7. Сосудистые поражения головного мозга (исрадипин, никардипин).

8. Стенокардия напряжения и тахикардии, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в восстановительный период β-адреноблокаторы, триметазидин, рибоксин).

9. Профилактика головной боли сосудистого генезиса – атенолол, метопролол, пропранолол.

10. Профилактика приступов стенокардии напряжения (нитроглицерин ретард, атенолол, карбокромен, дипиридамол).

11. Профилактика синдрома гиперкоагуляции (дипиридамол).

12. Миокардиодистрофия (рибоксин, АТФ).

Побочное действие нитратов. Уже через 9 лет после открытия антиангинального

эффекта нитроглицерина D.D. Stewart впервые описал феномен, который впоследствии назван **«толерантность к нитратам»**. Автором было обнаружено снижение антигипертензивного эффекта нитроглицерина при его постоянном приеме на протяжении 6 месяцев, что не восстанавливается даже при повышении дозы препарата в 160 раз. Сегодня выделяют действительную толерантность, псевдотолерантность, тахифилаксию и перекрестную толерантность к нитратам. Под действительной толерантностью понимают снижение эффективности лекарственного средства при длительном его применении, которое требует повышения первичной дозы препарата для поддержки исходного уровня его антиангинального, антиишемического, гемодинамического, антиагрегантного действия. Действительная толерантность - специфическое для терапии нитратами состояние, для реализации механизмов которого нужно не менее двух-трех суток, тогда как псевдотолерантность - неспецифическая реакция организма, которая может развиваться на прием любого препарата по механизму обратной связи в первых 24 ч лечения. Тахифилаксией принято считать толерантность, которая развивается молниеносно после применения одной или нескольких доз нитратов. Перекрестная толерантность - это толерантность к разным лекарственным формам препарата одной группы.

Необходимо отметить, что время развития толерантности к нитратам, а также степень ее выраженности зависят от множества факторов, включая начальное структурно-функциональное состояние сердца и сосудов больного, индивидуальные особенности метаболизма, дозы и способы введения этих препаратов. Так, ряд авторов показали, что длительное применение трансдермальных нитратов (от недели до трех месяцев) не приводит к снижению их эффективности в 20-26% пациентов.

Известны разные варианты первичной реакции на нитраты. Так, у пациентов с ИБС описаны четыре типа реакции микроциркуляторного русла на сублингвальный прием нитроглицерина.

Нормальный тип. Характеризуется расширением венул и артериол, увеличением артериоло-венулярного соотношения, количества функционирующих капилляров и уменьшением степени агрегации эритроцитов.

Парадоксальный тип, при котором в ответ на прием препарата развивается спазм микрососудов, уменьшается артериоло-венулярное соотношение и количество функционирующих капилляров, увеличивается степень агрегации эритроцитов.

Ареактивный тип, при котором реакция микроциркуляторного русла на нитроглицерин отсутствует.

Диатонический тип - с признаками сосудистой дистонии (симптом «четок») без изменений артериоло-венулярного соотношения, количества функционирующих капилляров и степень агрегации эритроцитов.

У больных с нестабильной стенокардией первичная ареактивность микроциркуляторного русла до сублингвального нитроглицерина был заметным в 5,9%, а парадоксальная реакция - в 23,5% случаев, то есть практически у 30% больных с нестабильной стенокардией (у каждого третьего!) эффект нитратов может отличаться от ожидаемого уже при первом их приеме.

Клиническими признаками развитой толерантности является: повышение разовой и суточной потребности в быстродействующих и пролонгированных нитратах, уменьшение проявлений побочных эффектов (головной боли и т. п.), возврат артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) к исходным показателям, снижение толерантности к физической нагрузке, восстановление положительного эффекта при повышении дозы.

Развитие толерантности к нитратам может быть подтверждено на основании динамики:

- данных эхокардиографии (толерантность к гемодинамическому действию препарата);
- результатов тестирования нагрузки по данным вело-эргометрии и тредмилл-теста

(толерантность к гемодинамическому и антиишемическому действию препарата);

- показателей агрегационной способности тромбоцитов (толерантность к антиагрегантному действию нитратов).

Чаще всего для **преодоления толерантности** к нитратам используют так называемый «**прагматический**» метод, который предусматривает или повышение дозы или отмену препарата на 3-5 дней (концентрическая схема), или обеспечения 10-12-часового «безнитратного» периода, или спорадический прием препарата при необходимости (эксцентрическая схема). Но необходимо учитывать, что при соблюдении эксцентрических схем лечения снижения концентрации нитрата в крови на фоне физической активности, что продолжается, может привести к развитию приступа ангинальной боли (так называемый «синдром раннего негативного последствия») или рецидива ангинальной боли в «безнитратный» период, чаще ночью. Поэтому для преодоления снижения эффективности нитратов рекомендуют также их чередование с блокаторами медленных кальциевых каналов и сиднонимами.

При приеме *нитроглицерина* возможна ортостатическая гипотония, при приеме последнего в вертикальном положении - тахикардия, головная боль в результате повышения внутричерепного давления. В больших дозах (больше, чем терапевтические) повышается внутриглазное давление и возникает метгемоглобинемия.

Важный побочный эффект *нитратов* — синдром "отмены". Он проявляется ухудшением клинического течения стенокардии и даже смертью больных через 1-2 сутки после резкого прекращения приема препаратов. При применении мази или пластыря возможны аллергические реакции, раздражения кожи.

При применении *молсидомина* возможна головная боль и небольшое снижение артериального давления.

Побочные эффекты *блокаторов медленных кальциевых каналов* (кроме амлодипина (норваска) выражаются резкой артериальной гипотензией, брадикардией, слабостью. При длительном применении могут возникать запоры атонического характера.

При длительном приеме больших доз *амиодарона* возможно возникновение атаксии, тремора, мышечной слабости, тошноты, запора, гепатита, резистентной к холинолитикам синусной брадикардии, гипотензии, сердечной недостаточности, возможно развитие гипо- и гипертиреозидизма, фотосенсибилизации, аллергических реакций и снижения половой активности. В случаях длительного применения амиодарона у больных наблюдаются откладывание в эпителии роговицы глаз липофусцина, возникает нарушение функции щитовидной железы.

При применении β -адреноблокаторов - в случае приема неселективных препаратов - синусная брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, бронхоспазм, выявление ангиоспазма. После быстрой отмены β -адреноблокаторов на протяжении нескольких суток может развиваться синдром "отмены".

При применении *дипиридамола* возможны аллергические реакции, гипотония, синдром "обкрадывания" (уменьшается кровоснабжение ишемических участков).

Противопоказания к назначению нитроглицерина.

Нитроглицерин и другие органические нитраты запрещается принимать больным глаукомой, эпилепсией, церебральными формами гипертонической болезни, при кровоизлиянии в мозг.

Применение *молсидомина* противопоказано при кардиогенном шоке и тяжелой гипотензии.

Абсолютными противопоказаниями к *применению блокаторов кальциевых каналов* является кардиогенный шок, тяжелая застойная сердечная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, печеночная и почечная недостаточности, беременность и лактация.

Противопоказаниями до принятия *амиодарона*, является слабость синусного узла, гипокалиемия, беременность и лактация.

β -адреноблокаторы нельзя использовать при застойной сердечной недостаточности,

бронхоспазме, тяжелых депрессиях, во время инсулинотерапии.

Дипиридамол нельзя принимать при распространенном атеросклерозе венечных артерий.

Препараты нитратов не нужно назначать одновременно с вазодилататорами, блокаторами кальциевых каналов, трициклическими антидепрессантами.

При применении *нитроглицерина* и других *органических нитратов* следует учитывать, что непрерывное длительное их применение приводит к толерантности, когда для достижения эффекта нужно увеличение дозы, а иногда и частоты приема. Это обусловлено дефицитом сульфгидрильных групп, снижением активности ферментов, которые принимают участие в превращении нитратов.

Нитраты целесообразно назначать с донаторами сульфгидрильных групп, антиоксидантами, комбинировать с β -адреноблокаторами.

Нужно назначать с осторожностью *нитроглицерин* у больных с тяжелым атеросклерозом сосудов головного мозга. Побочные явления можно уменьшить комбинированием нитроглицерина с ментолом, ацетилсалициловой кислотой, β -адреноблокаторами.

Амлодипин (норваск) и *филодипин* являются антагонистами кальциевых каналов, какие нужно безопасно применять при сопутствующей выраженной сердечной недостаточности (исследование PRAISE).

Верапамил, галопамил не рекомендуется комбинировать с β -адреноблокаторами, антиаритмическими средствами, ингаляционными анестетиками, сердечными гликозидами.

Противопоказанием является проводить комбинированную терапию *дилтиаземом* и лекарственными средствами, которые вызывают брадикардию, например, с β -адреноблокаторами.

Все *антагонисты кальция* связываются с белками плазмы крови, поэтому в случае их назначения с хинидином, сердечными гликозидами, антикоагулянтами, которые способны вытесняться из комплексов с белком, возможно повышение их концентрации.

Атенолол дает более длительное действие по сравнению с другими β -адреноблокаторами.

Талинолол не вызывает развития ортостатической гипотензии.

Пропранолол, окспренолол, пиндолол вызывает бронхоспазм и нарушение периферического кровообращения.

β -адреноблокаторами не соединяются с наркотическими анальгетиками, ингибиторами холинэстеразы, трициклическими антидепрессантами.

Взаимодействие β -адреноблокаторов с лекарственными препаратами, которые имеют отрицательное инотропное и хронотропное действие, может привести к тяжелым побочным явлениям. Натощак принимают амиодарон (кордарон). После еды принимают метопролол, галопамил.

Сравнительная характеристика препаратов

Вазодилататоры

Нитросоединения, являются сложными эфирами азотной кислоты. *Нитроглицерин* является эталонным препаратом нитратов и антиангинальных средств.

Нитроглицерин вызывает миотропное действие на мышцы сосудов, преимущественно расширяет сосуды, в том числе большие коронарные артерии, а также вены со следующим увеличением в них объема депонируемой крови. За счет этого уменьшается венозный возврат крови к сердцу и уменьшается давление в сосудах малого круга. Возникает гемодинамическая разгрузка миокарда.

Нитроглицерин через систему простагландинов А, Е способствует освобождению простагличина (вызывая вазодилатацию) из сосудистой стенки и угнетает продукцию тромбоксана (фактора агрегации), поэтому под воздействием нитроглицерина исчезает синдром внутрисосудистой коагуляции, характерной для ИБС.

При сублингвальном пути введения нитроглицерина эффект наступает через 30 секунд и сохраняется 15-30 минут.

Формы нитроглицерина пролонгированного действия (Сустак, Нитромак, Нитронг) получают путем микрокапсулирования нитроглицерина на сорбентах. Нитродерм - пластырь, является трансдермальной системой и обеспечивает пролонгированное действие нитроглицерина (около 24 часов). Пролонгированное действие имеет и *нитроглицерин ретард*, который используется для предупреждения приступов стенокардии при ИБС и ХСН.

Глицерола тринитрат состоит из фракций нитроглицерина, которые всасываются быстро и медленно. Действие первой начинается через 10 - 15 минут, а второй длится 8-10 часов. Применяют для профилактики приступов стенокардии.

Изосорбида динитрат является одним из основных антиангинальных препаратов для перорального применения. Общая длительность действия препарата 4-5 часов и больше.

Изосорбида мононитрат за характером действия близок к изосорбиду динитрату, имеет высшую биодоступность и более длительный период полувыведения.

Пентаэритритила тетранитрат при приеме *per os* медленно всасывается в кишечнике, вызывая мягкое и длительное (5 часов) антиангинальное действие (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика нитровазодилаторов

Препарат, лекарственная форма	Способ введения	Начало действия (мин)	Максимальный эффект	Длительность действия	Показания	
					купиру- вание	Профил актика
Нитроглицерин (таблетки) капсулы, раствор)	Сублингвально (под язык)	1-2	2-5 мин	10-30 мин	+	
Тринитролонг (пленки)	Буккально (за щеку)	2-3	30-60 мин	3-5 час	+	+
Нитромазь	Трансдермально	15-60	1-2 часа	3-8 час	-	+
Нитродерм (пластырь)	Трансдермально	60-120	2-10 час	до 24 час	-	+
Сустак форте (таблетки)	Внутрь	20-30	45-120 мин	4-6 час	-	+
Изосорбида динитрат (табл.)	Сублингвально Внутрь	30- 20-50	20-40 мин 1,5-3 час	1-2 час 3-6 час	+-	++
Изосорбида мононитрат табл.	Внутрь	20-50	2-3 час	10-12 час	-	+
Пентаэритритил тетранитрат	Внутрь	10-50	2-3 час	10 час	-	+
Молсидомин	Внутрь	20	30-60 хв	4-6 час	-	+

Производные сиднонимина

Молсидомин увеличивает емкость венозной системы, уменьшает ударный объем, улучшает коллатеральное кровообращение, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Применяют для профилактики приступов стенокардии. Выявляет антиангинальный эффект через 2-10 мин, длительность его действия составляет около 5 часов. Гораздо меньше развивается толерантность после приема молсидомина.

Блокаторы кальциевых каналов

Антагонисты кальция разделяют на следующие препараты:

Первого поколения: верапамил, нифедипин, дилтиазем.

Второго поколения: с медленным высвобождением действующего вещества.

Третьего поколения: препараты новой химической структуры: амлодипин (норваск),

фелодипин, лацидипин.

Антагонисты кальция имеют кардиопротекторное действие и способны предотвращать развитие некроза миокарда, поэтому они имеют преимущество перед другими сосудорасширяющими средствами при ИБС.

Верапамил способствует оптимальному делению кислорода в сочетании с длительным расширением коронарных артерий.

Нифедипин в отличие от верапамила имеет более выраженное сосудорасширяющее действие и не имеет подавляющего влияния на ведущую систему сердца (слабая антиаритмическая активность). Антиангинальный эффект главным образом обеспечивается за счет расширения коронарных сосудов. Препарат принимают per os и сублингвально для профилактики приступов стенокардии. Его действие начинается через 30-60 мин, длится 4-6 часов, иногда до 24 часа.

Амлодипин (норваск) - препарат длительного действия. Эффект препарата наблюдается до 50 часов. Норваск расширяет периферические артериолы и таким образом снижает периферическое сопротивление (после нагрузки), уменьшая работу сердца. Поскольку ЧСС при этом практически не изменяется, то снижение посленагрузки на сердце, приводит к уменьшению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. Препарат не вызывает рефлекторной тахикардии, что делает его более эффективным при лечении ишемии миокарда. Его можно использовать как самостоятельно, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами у больных со стенокардией, резистентной к лечению нитратами, и адекватными дозами β -адреноблокаторов. В связи с медленным развитием эффекта препарат лучше переносится, чем дигидропиридиновые производные короткого действия.

Исрадин не имеет подавляющего влияния на сократимость миокарда, вызывает меньше побочных эффектов, связанных с вазодилатацией.

Никардипин применяют при стенокардии напряжения и покоя.

Галопамил - новый препарат пролонгированного действия (выпускается в таблетках и таблетках-ретард). Длительность действия препарата – 6 часов.

Дилтиазем по действию является близким к верапамилу, но кое-что сильнее влияет на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему сердца.

Сравнительная оценка блокаторов кальциевых каналов приведена в таблице 2.

Таблица 2.

Сравнение блокаторов кальциевых каналов

Препарат	Т1/2 время.	Активность			Влияние на функции миокард	
		антигипер- тензивная	антианги- нальная	противо- аритмическ ая	Сокращение	ЧСС
Дилтиазем	3-4	++	+++	++	vv	v
Верапамил	6	++	+++	+++	vvv	vv
Нифедипин	4	+++	+++	+	v	^
Никардипин	2-4	+++	+++	-	0	^
Амлодипин	35-50	+++	+++	+	0	-

Блокаторы β -адренорецепторов

Атенолол не наделен внутренней симпатомиметической активностью. По сравнению с метопрололом имеет более длительное действие. Атенолол не нарушает сон, эмоциональную сферу. Эффективен при вторичной профилактике у больных, которые перенесли инфаркт миокарда, и больных стенокардией. Уменьшает прогресс некроза миокарда у больных с

травмами председателя.

Метопролол - селективный β_1 -адреноблокатор, подавляет стимулирующий эффект катехоламинов при физической и психоэмоциональной нагрузке, особенно у больных с бронхиальной астмой и сахарным диабетом.

Талинолол - селективный (β_1 -адреноблокатор). Применение препарата у больных инфарктом миокарда способствует ограничению зоны инфаркта и уменьшает риск развития аритмий. Действует антигипертензивно без ортостатической гипотензии.

Ацебутолол имеет также антиаритмическое действие.

Пропранолол хорошо всасывается слизистой оболочкой ЖКТ, проникает сквозь плацентарный барьер. Его применяют при неэффективности других препаратов, для лечения стенокардии покоя, но особенно стенокардии напряжения, при наличии сопутствующих ИБС аритмий и артериальной гипертензии. Прекращают применение препарата при ИБС постепенно.

Оксипренолол по сравнению с пропранололом имеет менее выраженное влияние на силу и частоту сердечных сокращений, поэтому имеет внутреннюю симпатомиметическую активность. Угнетает сокращающую активность миокарда.

Пиндолол по гипотензивному действию является менее активным, чем пропранолол.

Средства, которые увеличивают поступление кислорода к миокарду

Дипиридамол является производным пиридина. Дипиридамол снижает сопротивление мелких коронарных артерий, способствует образованию коллатералей сосудов миокарда, повышает кровоснабжение миокарда, имеет антиагрегантное действие за счет усиления синтеза простациклина и угнетения тромбоксана, улучшает микроциркуляцию миокарда.

Папаверин вызывает умеренное расширение коронарных сосудов, угнетает фосфодиэстеразу, повышает уровень цАМФ, снижает содержание кальция в кардиомиоцитах.

Дротаверин (но-шпа) по химической структуре близок к папаверину, но действие дротаверина является более выраженным и более длительным.

Валидол - раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты, рефлекторно вызывает расширение коронарных сосудов.

Средства, которые повышают стойкость миокарда к гипоксии

Триметазидин нормализует энергетический обмен и электролитный баланс при ишемии. На фоне лечения препаратом значительно уменьшается употребление нитратов.

Рибоксин повышает энергетический баланс миокарда, положительно действует на процессы обмена в миокарде. Улучшает коронарное кровообращение.

Аденозинтрифосфорная кислота принимает участие во многих процессах обмена веществ. Усиливает мозговое и коронарное кровообращение.

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 др.);
2. β -адреноблокаторы (β ксолон, ацебутолол, карведилол, бисопролол, метопролол, небиволол и др.);
3. антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин, нифедипин и др.);
4. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприл, эналаприл, периндоприл, моексиприл, фозиноприл, рамиприл, лизиноприл и др.);
5. антагонисты рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, лозартан, телмизартан, валсартан, эпросартан, кандесартан).

Препараты второго ряда:

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

2. центральные β_2 -агонисты (клонидин, гуанфацин, метилдопа)%
3. α -адреноблокаторы (доксазозин, теразозин, празозин);
4. прямые вазодилататоры (гидралазин, миноксидил) в составе комбинированной терапии
5. стимуляторы имидазолиновых рецепторов (моксонидин, др.).

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

В-адреноблокатор+дигидропиридиновый антагонист кальция

Ингибитор АПФ+антагонист кальция

Блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция

Комбинации антигипертензивных средств

В-блокаторы	Да								
Нифедипин	Да	Да							
Верапамил	Да	Нежелательно	Да						
А-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	
Амелитдопа	Так	Ни	Так	Можливо	Можливо	Так	Можливо	Нет	Нет
	Диуретики	В-блокаторы	Нифедипин	Верапамил	А-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. **В-адреноблокатор+диуретик** (атенолол+гидрохлортиазид; пиндолол+клопамид; пропранолол+гидрохлортиазид).
2. **АПФ+диуретик** (каптоприл+гидрохлортиазид; эналаприл+гидрохлортиазид; лизиноприл + гидрохлортиазид).
3. **В-адреноблокатор+дигидропиридиновый АК** (фелодипин+метопролол).
4. **АК+ИАПФ** (эналаприл+дилтиазем; трандалоприл+верапамил; эналаприл+фелодипин).
5. Антиадренергический препарат центрального действия (клофелин, или резерпин, или α -метилдопа) + диуретик.

6. Антагонист ангиотензиновых рецепторов+диуретик (лозартан и гидрохлортиазид). В случае недостаточной эффективности 2-х препаратов используется комбинация у 3-х препаратов:

- В-адреноблокатор+диуретик+ вазодилататор;
- ИАПФ+АК+диуретик;
- В-блокатор+АК+ИАПФ;
- В-блокатор+α-блокатор+диуретик;

• **Антиадренергический** препарат центрального или смешанного действия (резерпин, допегит)+диуретик+вазодилататор.

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 гипертензии.

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 гипертензии, которые нуждаются в назначении диуретиков или на фоне которых диуретики эффективнее, является:

- преклонный возраст;
- изолированная систолическая гипертензия (у людей старшего возраста);
- задержка жидкости и признака гипervолемии (отеки, пастозность);
- сопутствующая сердечная недостаточность (преим. петлевые диуретики);
- сопутствующая почечная недостаточность (преим. 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 гипертензии 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 др. 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 больше слабое, чем у ацетазоламида, но которое приводит к увеличению экскреции гидрокарбоната и фосфата. Тиазид также не вызывают нарушения КЩР. Это связано с тем, что натрий экскретируется или 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 содействовать 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 есть потребность использования больших доз препарата для достижения сравненного с начальным диуреза. 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, 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 ототоксическое действие препарата со снижением слуха. Особенно этого осложнения необходимо избегать у больных с почечной недостаточностью. Известно, что фуросемид снижает элиминацию почками аминогликозидов 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). Так как 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 и 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 назначается 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 («калийсберегающие действие»); для усиления диуретического эффекта других препаратов, при метаболическом аikalозе. Гипотензивный эффект препарата слаб и неустойчив и, очевидно, проявляется при гиперсекреции альдостерона.

Препарат применяется в дозах от 75 до 400 мг и выше, в зависимости от уровня эндогенного альдостерона. Методом контроля за 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 др.

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, от токсичный, 1-2 раза в сутки
Амилорид	5-10 мг	Калийсохраняющий
Триамтерен	25-100 мг	Калийсохраняющий
Спиронолактон	25-100 мг	Калийсохраняющий

В-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 β -адреноблокаторы менее эффективные, чем у людей, которые не курит (доказано для неселективных β -блокаторов).

В-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.

В-блокаторы

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приему в сутки
Кардиоселективные		
<i>Не имеют внутренней симпатомиметической активности</i>		
Атенолол	25-100	1-2
Вксолол	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
Некардиоселективные		
<i>Не имеют внутренней симпатомиметической активности</i>		
Пропранолол	20-240	2-3
<i>С внутренней симпатомиметической активностью</i>		
Окспренолол	20-160	2-3
Пиндолол	10-40	2
<i>С α-блокирующей способностью</i>		
Карведилол	12,5-50	1-2
Лаблал	200-1200	2

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

Противопоказание к назначению β-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 β-адреноблокирующих средств. Имеет высокую активность в отношении к β₂-адренорецепторов. Не влияет на реакции, которые связаны со стимуляцией α-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

ацетил-холина. 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 β -адренорецепторам, он имеет парадоксальное свойство - в определенной степени влияет на те же рецепторы как агонист. Собственная симпатомиметическая активность выражена у пропранолола в незначительной мере, в отличие от пиндолола и тразикора. Антиаритмическая активность пропранолола связана перед всем с еще одним свойством - мембраностабилизирующей активностью (синонимом хитиноподобной или местноанестезирующей активностью) и полностью не связанная из β -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 принятия 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 α - и β -адренорецепторы влечет выраженное гипотензивное действие. В экстренных случаях вводят в/в со скоростью 1-2 мг/хв 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 β -адреноблокатора празозина.

Метопролол. Др. патентованы названия - блок, 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. Другая патентована название - сектраль. Ампилы 0,5% раствора по 5 мл (25 мг). Таблетки по 200 и 400 мг. Кардиоселективный β -адреноблокатор, что имеет собственную симпатомиметическую и мембраностабилизирующую активность. Негативное инотропное действие менее выражено, чем в 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. Имеет антиангинальный эффект.

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 β -адренорецепторов. Препарат хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и выводится почками. Биодоступность равняется 25-40%. Пик концентрации в крови достигает через 1,5 часа. Независимо на то, что

его период полувыведения в плазме крови равняется 1,5-2 часа, β -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 антагонистам кальция следует предоставлять 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 применять лишь антагонисты кальция длительного действия, только краткодействующие дигидропиридиновые производные могут оказывать негативное влияние на ход 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 с недоступными (например, по экономическим причинам), на короткий срок можно применять дигидропиридиновые производные короткого действия в комбинации с β -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	1-2	
	2,5-20	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 β -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 через 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 до 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 миокарда;
- 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	5-40	1-2	Могут влечь гиперкалиемию у больных почечной недостаточностью или у тех, кто принимает калийсберегающие диуретики. У больных с креатинином крови >220 мкмоль/л дозу ингибиторов АПФ необходимо уменьшить
Зофеноприл	30-60	1	
Каптоприл	25-100	2-3	
Квинаприл	10-80	1-2	
Лизиноприл	10-40	1-2	
Моксиприл	7,5-30	1	
Периндоприл	5-10	1	
Рамиприл	2,5-20	1-2	
Спироприл	6	1	
Трандолаприл	1-4	1	
Фозиноприл	10-40	1-2	

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. Др. патентованные названия: эднит, энам, энвас, энап, энапрен, энаприл, ренитек, ренитил, ревитен, дайнеф, 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 сопротивляемость 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 миокард), 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).

Эналаприла 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% связан 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 эналаприла составляет 5 мг/сут для принятия внутрь один раз в день; поддерживающая доза - 10-20 мг/сут; максимальная доза - 40 мг/сут за одно или два приема. У больных преклонных лет, а также при почечной недостаточности начальная доза должна быть снижена до 5-10 мг/сут. Внутривенно инфузию энаприлата 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: β -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 патентованное 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

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема в сутки
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 (26 исследований, 146838 пациентов) продемонстрировал, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов А II имеют сопоставимую антигипертензивную эффективность, которая приводит к одинаковому, зависимому 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 β_1 -адренорецепторов (празозин, доксазозин), агонисты β_1 -адренорецепторов центрального действия (клонидин, метилдопа, гуанфацин), алкалоиды раувольфии, антиадренегические препараты периферического действия (гуанетидин, гуанадрел), агонисты имидазолиновых рецепторов.

β_1 -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 β_1 -адренорецепторов в сосудах. Вызывают снижение АД, существенное 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.

Антиадренергические препараты центрального действия, невзирая на достаточную 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 α -агонистам (клонидин, гуанфацин) свойственные 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 гидрохлоротиазидом (адельфан) или с дигидроергокристином и клопамидом (критепин, нормотенс).

Клонидин (клофелин) - агонист имидазолиновых и β_2 -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 β -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 β_2 -адренорецепторов. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность метилдопа 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 β_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 α_2 -адренорецепторами в ЦНС и на периферии, которая ведет к уменьшению высвобождения норадреналина из нервных окончаний. Однако взаимодействие с α_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 α_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.

Др. антигипертензивные препараты

Название препарата	Средние дозы (мг в сутки)	Частота приема в сутки
Агонисты α-рецепторов центрального действия		
Клонидин	0,075-0,9	2-4
Клонидин (пластырь длительного действия)	0,1 -0,3 250-1000	1 раз в неделю 2
Метилдопа		
Алкалоиды раувольфии		
Раунатин	0,002-0,012	2-3
Резерпин	0,05-0,25	1
Агонисты имидазолиновых рецепторов		
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. Рекомендуются 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 нитропруссиде 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 нитропруссиде в сыворотке крови. Гипотензивное действие сопровождается учащением сердцебиения без увеличения нормального сердечного выброса (в отличие от диазоксиде). 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 нитропруссиде 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 нитропруссид натрия.

В присутствии эритроцитов нитропруссид натрия медленно переходит в цианид, возможно, путем взаимодействия атомов железа с сульфидрильными группами эритроцитов. В печенке фермент ронидазу 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 нитропруссид 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 x мин.). Средняя доза составляет 3 мкг/(кг/мин.). В последующем скорость инфузии препарата может быть увеличена до 4-5 и даже до 8 мкг/(кг/ 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/мин.) гипотензивного эффекта не наблюдается на протяжении 10 минут инфузии.

1) 50 мг нитропруссид натрия растворяют предварительно в 500 мл 5% раствора глюкозы. В этом случае в 1 мл (17 капель или 50 микрокапель) содержится 100 мкг препарата. 1 капля содержит около 6 мкг; 1 микрокапля - 2 мкг); 2) 50 мг нитропруссид натрия растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы. В этом случае в 1 мл (17 капель или 50 микрокапель) содержится 200 мкг препарата. 1 капля содержит около 12 мкг; 1 микрокапля - 4 мкг); 50 мг нитропруссид натрия растворяют в 100 мл 5% раствора глюкозы. В этом случае в 1 мл (17 капель или 50 микрокапель) содержится 200 мкг препарата. Во время лечения нитропруссидом натрия для большего удобства дозирования можно замещать один раствор другим.

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 x хв), 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 хв), максимальная – 4,5 мкг/(кг х хв). 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 вливания 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, β-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 осложненный 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 ангиотензинпревращающего 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>				
Нитропруссид 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 мониторинге АД
Нитроглицерин	в/в, капельно 50-100 мкг/хв	2-5 мин.	3-5 мин.	Особенно эффективный при острой сердечной недостаточности, инфаркте миокарда
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 β-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/ч	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	5-10 мин.	4-8 ч	Эффективный при большинстве кризов. Не применять у больных с сердечной недостаточностью

	инфузия 50-300 мг			
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 % розч.	5-15 мин	2-6 ч.	Нежелательно при мозговом инсульте
Фентоламин	в/в или в/м 5-15 мг (1-3 мл 0,5% раствора)	1-2 мин.	3-10 мин.	Преимущественно при феохромоцитоме, синдроме отмены клофелина
<i>Др. препараты</i>				
Фуросемид	в/в, 40-80 мг болюсно	5-30 мин.	6-8 ч.	Преимущественно при гипертензивных кризах с острой сердечной или почечной недостаточностью
Торасемид	10-100 мг в/в	5-30 мин.		
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	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. Противопоказанный 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 эффективный 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	<u>В/в инфузия:</u>	Препараты, которые имеют центральное

энцефалопатия	нитропруссид натрия лабеталол нимодипин никардипин фуросемид	депрессивное действие (клонидин, метилдопа, резерпин). В-блокаторы без α-блокирующей способности (ухудшают мозговое кровообращение)
	сульфат магния эуфилин Per os: любые антигипертензивные препараты, кроме центральных антиадренергических и β-блокаторов	
Инсульт	В/в инфузия: нитро-пруссид натрия эналаприлат лабеталол нимодипин (субарахноидальное кровоизлияние) Per os: каптоприл никардипин.	Препараты, что резко и длительно снижают артериальное давление или имеют центральное депрессивное действие (β-блокаторы, клонидин, метилдопа, резерпин, гидралазин, нифедипин)
Острый Коронарный синдром	В/в инфузия:	Препараты, которые вызывают тахикардию Антагонисты кальция - осторожно
	нитроглицерин нитропруссид натрия лаβлол пропранолол Per os: нитраты, β-блокаторы, ингибиторы АПФ	
Острая недостаточность левого желудочка	В/в инфузия:	Препараты с негативным инотропным действием (β-блокаторы, антагонисты кальция)
	нитропруссид натрия, эналаприлат, нитроглицерин, фуросемид Per os: ингибиторы АПФ, диуретики, нитраты	
Расслоение аорты	β-блокаторы нитропруссид натрия + β-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
Гиперкатехоламинемия (феохромоцитома, отмена клофелин)	В/в инфузия: фентоламин лабеталол нитропруссид натрия Per os: празозин, можно вместе с β-блокаторами	В-блокаторы (можно назначать лишь в комбинации с α-блокатором)

Материалы для самоконтроля:

Б. Тесты и задачи для самоконтроля.

1. Препараты из группы нитратов пролонгированного действия.
2. Селективный (β-адреноблокатор) с внутренней симпатомиметической

активностью.

3. Антагонист кальция, который имеет тропность к периферическим сосудам.
4. Антагонист кальция, который имеет преимущественно антиаритмический эффект.
5. Антагонисты кальция длительного действия, которые назначаются только один раз в сутки.
6. Лекарственные средства, которые уменьшают чувствительность миокарда к гипоксии
7. Препарат, который имеет β -адреноблокирующую активность и удлиняет потенциал действия миокарда.
8. Препарат, какой угнетает адренергическое влияние на миокард, эффективный при стенокардии напряжения.
9. β -адреноблокатор пролонгированного действия.
10. Назовите антиангинальные препараты для лечения ИБС: Стенокардии напряжения у больных пожилого и старческого возраста
11. Какие из антиангинальных средств можно включать в комплекс терапии больных с обструктивными болезнями легких?
12. Какая скорость инфузии нитроглицерина?
 - А) 50 мкг/мин
 - Б) 10 мкг/мин
 - В) 150-200 мкг/мин
13. Какие антиангинальные средства можно назначать для лечения хронической сердечной недостаточности при отсутствии ИБС: Стенокардии напряжения.
 - А) Нитронг таблетки 6,5 миллиграмм
 - Б) Сустак-форте таблетки 6,4 миллиграмм
 - В) Тринитролонг пластинки 4 миллиграмм
 - Г) Изомак спрей (аэрозоль)
 - Д) Молсидомин (сиднофарм) таблетки 2 миллиграмм
 - З) Изосорбида динитрат (нитросорбид) таблетки 10 миллиграмм
 - Ж) Пропранолол таблетки 40 миллиграмм
 - И) Нитроглицерин 1% спиртовой раствор. Ампулы по 1 мл.

Тест 1.

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

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

Эталон ответов: преимущество отдают пропранололу, верапамилу, атенололу.

Тест 2

У больного с гипокинетическим типом кровообращения (по классификации сердечной недостаточности) и артериальной гипертензией преимущество отдают 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 β_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. Апрессин
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: предпочтение следует отдать нитропруссиду натрия

Б. СИТУАТИВНЫЕ ЗАДАЧИ:

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 фармакодинамики пропранолола можно объяснить состояние, которое развилась у больного.**

Эталон ответа: Снижение АД и брадикардия обусловлены феноменом первичного 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: Атеросклеротический 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 типа 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 миокардиосклероз 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 β-адреноблокаторов с гипогликемическими препаратами может потенцировать сахаропонижающие эффекты последних, в связи с этим следует не назначать пропранолол у больных сахарным диабетом.

Литература

Основная:

1. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И. Гипертонические кризы. – Москва: Медицинская книга; Н.-Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 60 с.
2. Березин А.Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис. - 2007. - № 4(60). - VII/VIII. - С. 18-24.
3. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Чазова Э.И. – Москва: Медицина, 2000 – 415 с.
4. Клиническая фармакология: учебник под ред. И.А. Зупанца, С.В. Наметова, А.П. Викторова. Т.1. - Х.: изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – С. 194-230.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 2005. – 1200 с.

Дополнительная:

1. Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведенко О.И., Клименко Л.В. Применение S-амлодипина в лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Здоров'я України. - 2007. - Тематичний номер (липень). - С. 58-59.
2. Руксин В.В. Неотложная кардиология. - Санкт Петербург: Невский диалект, 2000. - 502 с.
3. Терещенко С.И., Жиров И.В. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2006. - №12. – С. 73-77.
4. Кабалава Ж.Д., Виллевальде СВ. Комбинированная терапия в современной стратегии лечения артериальной гипертензии. Обзор данных по эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлортиазида // Кардиология. - 2006. - №10. - С. 76-92.
5. Маколкин В.И. Клинические аспекты применения блокаторов рецепторов ангиотензина II // Здоров'я України. - 2006. - № 23-24(156-157). - С. 60-61.
6. Оценка эффективности S метопролола в лечении артериальной гипертензии. Исследование SMART (2005) // Нова медицина. - 2006. - №4-5(27). – С. 96-101.
7. Сказин Н.В. Фозиноприл в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України. - 2007. - № 4(161). - С.36-37.
8. Соболева Г.Н., Погорелова О.А., Кузнецова ТВ. и др. Влияние валсартана, флувастатина замедленного высвобождения и их комбинации на артериальное давление, показатели липидного обмена и функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 2007. - № 11. - С.9-13.

Информационные ресурсы

1. <http://cardio.medi.ru/66.htm/>
2. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
3. <http://intl-ajrccm.atsjournals.org/>
4. <http://thorax.bmjournals.com/>
5. <http://ukrcardio.org/>
6. <http://ukrmed.org.ua/>
7. <http://www.aafa.org/>
8. <http://www.cardiolog.org/>
9. <http://www.cardiosila.ru/>
10. <http://www.chestjournal.org/>
11. <http://www.consilium-medicum.com/>
12. <http://www.dr.falkpharma.ru/>
13. <http://www.escardio.org/>
14. <http://www.ifp.kiev.ua/>
15. <http://www.likar.info/pro/kardiologiya-revmatologiya-kardiohirurgiya/kardiologia/>
16. <http://www.medlit.ru/>

17. <http://www.medscape.com/>
18. <http://www.nhlbi.nih.gov/>
19. <http://www.phassociation.org/>
20. <http://www.pulmonology.ru/>
21. <http://www.thoracic.org/>
<http://www.zheludok.ru/>.

Методическую разработку составила

доц. Островская Г.Ю.