**ГРУППА МС 191-192**

**Коронаролитические, гипохолестеринемические средства.**

**. (теория)**

**Студент должен уметь:**

**-** находить сведения о лекарственных препаратах в доступных базах данных;

- ориентироваться в номенклатуре лекарственных средств;

- применять лекарственные средства по назначению врача;

- давать рекомендации пациенту по применению различных лекарственных средств.

**Студент должен знать:**

**-** лекарственные формы, пути введения лекарственных средств, виды их действия и взаимодействия;

- основные лекарственные группы и фармакотерапевтические действия лекарств по группам;

- побочные эффекты, виды реакций и осложнений лекарственной терапии.

**Мотивация** Заболевания сердечно-сосудистой системы является наиболее частой причиной смертности, поэтому их рациональное лечение представляет одну из наиболее важных проблем. В настоящее время медицина располагает большим арсеналом сердечно-сосудистых средств, которые можно разделить на несколько различных фармакологических групп.

Недостаточность коронарного кровообращения проявляется в виде ишемической болезни сердца, основными формами которой являются стенокардия и инфаркт миокарда. При нарушении коронарной недостаточности, в зависимости от показаний, используют различные лекарственные средства. Атеросклероз кровеносных сосудов связывают с повышением в крови уровней холестерина и триглицеридов, а также с повреждением эндотелия сосудов. Для его лечения применяются препараты различных фармакологических групп.

Применяя на практике препараты этой группы вам необходимо знать эффекты, особенности действия, пути введения, возможные побочные эффекты и противопоказания.

**Домашнее задание:** Харкевич Д.А. стр.184-192

Решить ситуационную задачу и дать фармакологическую характеристику препарата. Выписать рецепты и дать анализ фармакологическому действию препарата. Составить рекомендацию по применению препаратов нитроглицерина.

1. Больному с ишемической болезнью врач назначил пропранолол в дозе 40 мг 2 раза в день. Вопросы: 1. Назвать фармакологическую группу препарата? 2. Особенности применения препарата? 3. Возможные побочные эффекты?

2. Для купирования приступа стенокардии больной принял сублингвально препарат. Боль в области сердца прошла, но появилась головная боль, головокружение, чувство жара.

Вопросы: 1.Какой препарат принял больной, назвать фармакологическую группу? 2.Объяснить причину побочных эффектов? 3.Дать рекомендацию больному, в каком положении принимать препарат?

3. Больной, перенесший инфаркт миокарда, принимает назначенную ему ацетилсалициловую кислоту. Спустя некоторое время у больного появились боли в эпигастрии, дегтеобразный стул. Вопросы: Фармакологическая группа препарата? С какой целью больному назначили препарат? Причина возникших осложнений? Дать рекомендацию по применению препарата.

**Вопросы, выносимые на экзамен:**

1Средства для профилактики и лечения стенокардии. Средства для снятия приступа стенокардии. Помощь при инфаркте миокарда.

**Антиангинальные средства (средства лечения ишеммческой болезни сердца)**

К антиангинальным средствам относятся препараты, способные уменьшать конфликт между кислородным запросом миокарда и возможностью его обеспечения, вследствие чего купируются приступы стенокардии и облегчается течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Типичные клинические формы ИБС — стенокардия (грудная жаба), инфаркт миокарда и коронар­ный (атеросклеротический) кардиосклероз.

Стенокардия характеризуется болями за грудиной с иррадиацией (отдачей) в левое плечо и руку. Больные описывают приступ стенокардии как боль режущую, давящую, как бы обжигающую сердце, сжимающую горло. Чаще всего стенокардия возникает в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку (стенокардия напряжения), встречается стенокардия покоя, возникающая без явных прово­цирующих факторов.

При сильном и длительном спазме сосудов сердца может возникнуть инфаркт миокарда — некроз, омертвение участка ткани, возникший в результате нарушения кровообращения. При инфаркте миокарда в результате выключения участка мышцы нарушаются сокращения миокарда, что может привести к острой или хронической сердечной недостаточности. Нередко инфаркт миокарда завершается смертельным исходом.

При ишемической болезни сердца используются различные лекарственные средства. В зависимости от показаний к примене­нию их можно разделить на две группы:

1) средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные);

2) средства, применяемые при инфаркте миокарда.

Антиангинальные препараты подразделяются на три группы:

а) нитраты;

б) блокаторы кальциевых каналов;

в) β-адреноблокаторы.

**НИТРАТЫ (эфиры азотной кислоты).**

Расширяют сосуды сердца (коронарорасширяющие действие) и увеличивают кровоснабжение и доставку кисло­рода, что проявляется прекращением или предупреждением приступов стенокардии.

Самым эффективным препаратом этой группы является нитроглицерин.

Нитроглицерин — тринитрат глицерина. Помимо прямого коронарорасширяющего действия, он блокирует возникновение в ЦНС рефлексов, приводящих к спазму сосудов сердца. Нитроглицерин оказывает сосудорасширяющее действие на периферические артерии и вены, а также уменьшает спазмы гладкомышечных органов (кишечник, бронхи). При приеме в дозе 0,5 мг под язык нитроглицерин достаточно быстро прекращает приступ стенокардии. Его применяют в виде гранул или 1*%* спиртового раствора (одна капля на кусочек сахара). Препарат помещают под язык, где он в течение минуты рассасывается. Концентра­ция нитроглицерина в крови достигает максимума через 4 — 5 мин и начинает снижаться через 15 — 20 мин. Обычно приступ стенокардии прекращается через 2 — 3 мин. Про­должительность максимального коронарорасширяющего эффекта этого средства 20 — 30 мин. При передозировке нитроглицерина возможны головная боль, головокруже­ния, падение артериального давления.

Пролонгированная форма нитроглице­рина — препарат сустак, обладающий длительным (до нескольких часов) антиангинальным действием. Сустак применяется для предупреждения приступов стенокардии.

Тринитролонг— полимерная пленка с нитро­глицерином.Препарат удлиненного действия. Применяется как для купирования, так и для профилактики приступов стено­кардии. Пластинку прикрепляют к слизистой оболочке полости рта. Биорастворимый полимер обеспечивает быстрое поступле­ние препарата и продолжительное (3—4 ч) его действие.

Нитросорбид и эри­нит, обладают сходным с нитроглицерином эффектом, но по силе действия уступают ему. Продолжи­тельность действия значительно больше (несколько часов), чем у нитроглицерина.

**β-адреноблокаторы**

Эти препа­раты блокируют симпатические эффекты и предупреждают развитие стенокардии. Они уменьшают частоту приступов и являются основными средствами для профилактики заболе­вания, снижают частоту инфаркта миокарда. При наличии при­знаков сердечной недостаточности до применения β-адрено­блокаторов следует провести лечение сердечными гликозидами.

Анаприлин(Anaprilinum), пропранолол *—*средство выбо­ра для длительной терапии стенокардии. Можно комбиниро­вать с нитратами. В начале лечения подбирают дозу, назначая по 10 мг 3—4 раза в день. Каждые 3—4 дня суточную дозу уве­личивают на 20—30 мг. Эффективная суточная доза анаприлинасоставляет от 100 до 200 мг, а у некоторых больных — до 480 мг. Показателями эффективности фармакотерапии является час­тота пульса (60 ударов в 1 мин) и уменьшение приступов стено­кардии без признаков застойной недостаточности сердца (из­менение массы тела). Анаприлин неэффективен при стенокардии покоя. При резкой отмене препарата могут усиливаться приступы стенокардии и даже развиться инфаркт миокарда.

Сердечные гликозиды применяют при синдроме ночной стенокардии, возникающей при левожелудочковой недоста­точности. Их не применяют при стенокардии напря­жения.

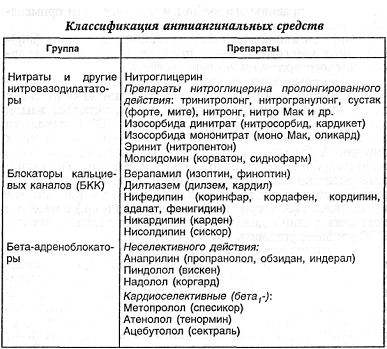
**Антагонисты ионов кальция**

Препараты этой группы (верапамил, фенигидин)показа­ны при нестабильной форме стенокардии, при не­эффективности β-адреноблокаторов. Обладают отрицательным инотропным действием на сердце, расширяют коронарные сосуды. Сосудорас­ширяющая активность более выражена у фенигидина.

Важным принципом лечения стенокардии является пери­одический прием седативных средств или транквилизаторов,так как больной стенокардией постоянно обеспокоен своим состоянием.

Больным стенокардией следует отказаться от курения, приема спиртных напитков. Необходимо избегать перееда­ния, физических нагрузок, экстремальных условий (жара, хо­лод, повышенная влажность) и любого вида деятельности, провоцирующей приступ стенокардии. Если физическая на­грузка неизбежна, за 5—15 мин до нее следует принять нитро­глицеринили нитросорбид с профилактической целью.

Валидол — по механизму действия близок к ментолу, оказывает седативное и умеренное рефлекторное со­судорасширяющее действие. При легких приступах стенокар­дии неврастенического характера может использоваться в форме таблеток или капсул под язык.



**СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

Для облегчения болей при кардиогенном шоке (инфаркте миокарда) назначают морфина гидрохлорид по1—15 мл 1 % раст­вора внутривенно. При необходимости через 30 мин его мож­но ввести повторно. Однако этот препарат способен вызвать синусовую брадикардию и угнетение дыхания. Поэтому мож­но использовать его заменители (например, омнопон, фента-нил, пентазоцин, таламонал).

Для усиления действия анальгетиков используют транкви­лизаторы (диазепам),которые также снижают напряжение, тревожность, фобии.

Для уменьшения кислородной недостаточности назначаютвдыхание 100 % кислорода через маску, обязательно уложив больного в постель.

Для поддержания эффективного объема циркулирующей крови и его коррекции вводят небольшое количество 5 % рас­твора глюкозы,чтобы не спровоцировать отек легких.

При развитии острой левожелудочковой недостаточности применяют сердечные гликозиды (строфантин)и мочегон­ные средства (фуросемид).

Из сосудосуживающих препаратов при кардиогенном шоке применяют дофамин (20—50 мкг/кг), кото­рый вводят в 5 % растворе глюкозывнутривенно капельно, затем норадреналин и мезатон*.* Не применяют адреналина гидрохлорид (т.к. усиливает и учащает сердечные сокращения)*.*

Сердечные аритмии желудочкового происхождения при инфаркте миокарда купируют лидокаином или новокаином,ко­торые вводят внутривенно. При фибрилляции предсердий применяют препараты наперстянки. При синусовой или уз­ловой брадикардии вводят атропина сульфат.

Для снижения частоты тромбоэмболических осложнений у больных инфарктом миокарда используют ацетилсалицило­вую кислоту, гепарин, и фибринолитические средства (фибринолизин).

В период восстановления после кардиогенного шока боль­ному следует назначить седативные, транквилизирующие средства, при необходимости — слабительные.

**Гиполипидемические средства**

Гиполипидемическими называются лекарственные средства, уменьшающие содержание липидов в крови и применяющиеся для лечения атеросклероза.

**Атеросклероз** — хроническое заболевание, возника­ющее в результате нарушения обмена липидов и проявля­ющееся отложением холестерина во внутренней оболочке в основном средних и крупных артерий. В ответ на отложение холестерина происходит разрастание соедини­тельной ткани, в результате чего возникает бляшкообразное утолщение внутренней оболочки с кашицеобразным распадом в центре, суживающее просвет артерий и приво­дящее к нарушениям кровообращения.

При атеросклерозе увеличивается содержание в крови липидов и особенно холестерина.

Гиполипидемические (гипохолестеринемические) сред­ства, понижающие содержание липидов (холестерина) в крови, применяются для профилактики и лечения атеро­склероза, а также его осложнений, особенно ишемической болезни сердца. Гиполипидемические средства по механизму действия делятся на 3 группы:

1) Угнетающие биосинтез липидов (**клофибрат, никотиновая кислота флувастатин, ловастатин, мевастатин, пробукол**,);

2) Препятствующие всасыванию холестерина в желудочно-кишечном тракте (**холестирамин, колестипол**);

3) Усиливающие распад и выведение липопротеинов из организма (**линетол, липостабил**).

Также используются ангиопротекторы:

антиоксиданты (**токоферолы, аскорбиновая кислота**), антиагреганты (**пармидин, компламин, курантил**).

Холестерин поступает в организм с пищей (экзоген­ный), а также синтезируется в печени (эндогенный).

1) **Клофибрат** нарушает синтез холестерина в печени. Уровень холе­стерина в плазме крови при лечении клофибратом снижается на 15—30%. Назначают внутрь по 2—3 капсулы (по 0,25 г) 3 раза в день; суточная доза—до 2 г. Лечение проводят обычно длитель­но— курсами по 20 дней с перерывами 20—30 дней (4—6 курсов). Переносится препарат обычно хорошо, возможны побочные явления: тошнота, сонли­вость, кожные высыпания, лейкопения.

Никотиновая кислота тормозит образование и поступле­ние в кровь из жировой ткани триглицеридов и свободных жирных кислот.

2) Холестирамин связывает в кишечнике желчные кислоты, которые необходимы для всасывания холестери­на, попавшего в кишечник с пищей. Это приводит к нарушению всасывания экзогенного холестерина.

3) Липостабил усиливает распад и выде­ление холестерина из организма. Эффект препарата уси­ливается в сочетании с применением препаратов первой группы.

Пармидин обладает гипохолестеринемическим дей­ствием, препятствует отложению холестерина в стенке сосудов, рассасывает уже сформирован­ные атероматозные бляшки. Назначают внутрь по 0,25 г 3—4 раза в день, в течение 2—6 мес. Токоферол и аскорбиновая кислота ингибируют свободнорадикальное окисление липидов.

**Гипотензивные средства. Мочегонные средства.**

**. (теория)**

**Студент должен уметь:**

**-** находить сведения о лекарственных препаратах в доступных базах данных;

- ориентироваться в номенклатуре лекарственных средств;

- применять лекарственные средства по назначению врача;

- давать рекомендации пациенту по применению различных лекарственных средств.

**Студент должен знать:**

**-** лекарственные формы, пути введения лекарственных средств, виды их действия и взаимодействия;

- основные лекарственные группы и фармакотерапевтические действия лекарств по группам;

- побочные эффекты, виды реакций и осложнений лекарственной терапии.

**Мотивация** Заболевания сердечно-сосудистой системы является наиболее частой причиной смертности, поэтому их рациональное лечение представляет одну из наиболее важных проблем. В настоящее время медицина располагает большим арсеналом сердечно-сосудистых средств, которые можно разделить на несколько различных фармакологических групп. Уровень артериального давления зависит от многих факторов: работы сердца, тонуса периферических сосудов и их эластичности, а также от объёма циркулируемой крови. Всё это регулируется центральной нервной системой. Поэтому действие лекарственных веществ для лечения гипертонической болезни разнообразно.

Применяя на практике препараты этих групп вам необходимо знать эффекты, особенности действия, пути введения, возможные побочные эффекты и противопоказания. различных фармакологических групп.

**Домашнее задание:** Харкевич Д.А. стр.196-204,225-230

Составить графстрктуру «Классификация гипотензивных средств по механизму действия». Решить ситуационную задачу и дать фармакологическую характеристику препарата.

Выписать рецепты и дать анализ фармакологическому действию препарата

Больному для купирования гипертонического криза врач назначил раствор бензогексония в ампулах. После инъекции больной резко поднялся и потерял сознание. Вопросы: Фармакологическая группа препарата? Возможные побочные эффекты? Причина потери сознания больным? Какие меры предосторожности нужно предпринять медсестре?

8. Пациенту с гипертензией был назначен препарат из группы мочегонных средств, который за счет увеличения диуреза одновременно устранял отеки быстро снижал АД. Но чтобы препарат не вызывал осложнений, с ним вместе рекомендовали принимать препарат калия. Вопросы: Какой препарат был назначен больному? Какой побочный эффект он мог вызвать? С какой целью был назначен препарат калия?

Пациенту пожилого возраста назначен нифедипин в таблетках пролонгированного действия для снижения артериального давления. Больной перед приемом измельчил таблетку. Нифедипин сразу всосался и оказал чрезмерное действие. Вопросы: Назвать фармакологическую группу? Правильно ли поступил больной, измельчив таблетку? Какие инструкции должна дать больному медсестра при приеме внутрь лекарственных форм пролонгированного действия?

**Вопросы, выносимые на экзамен:**

1Гипотензивные средства нейротропного и миотропного действия. Применение, побочные эффекты.

2Диуретические средства. Понятие о механизме действия. Применение.

Артериальная гипертензия (АГ) - синдром, который заключается в повышении АД (систолическое АД выше 140 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 90 мм рт. ст.).

Чаще всего единой этиологической причины повы­шения АД выявить не удается — это эссенциалъная(первичная или идиопатическая) *АГ* Эссенциальная гипертен­зия встречается у 90—94% всех больных с повышенным АД.

Если причины повышения АД известны, то это вторичная *АГ.*

Этиология и патогенез вторичной АГ. Причиной вто­ричной АГ всегда является какое-либо заболевание. Наиболее часто АД повышается при заболеваниях почек с задержкой жидкости и ионов натрия в организ­ме. Опухоли могут продуцировать большое количе­ство гормонов (альдостерон, тироксин, адренокортикотропный гормон) или биологически активные вещества (ренин), дающих выраженный прессорный (повышаю­щий АД) эффект. У беременных причиной повы­шения АД становятся увеличение объема циркулирующей жидкости и нарушение функции почек (нефропатия бе­ременных). Также частой причиной вторичной АГ является прием ЛС -- глюкокортикостероидов и оральных кон­трацептивов.

Классификация:

1) почечные;

2) эндокринные;

3) гемодинамические;

4) нейрогенные.

Этиология и патогенез эссенциальной АГ. Причины этой формы АГ до кон­ца неизвестны. Предполагается, что развитию заболевания способствует ряд факторов: избыточное потребле­ние поваренной соли, стресс, уменьшение числа функционально активных нефронов (структурная и функциональная единица почек), генетические дефекты и ожирение. Поэтому эссенциальная АГ относится к числу полиэтиологических заболеваний.

Уровень АД у человека зависит от сердечного выброса и сопротивления периферических сосудов. У больных АГ увеличение сердечного выброса мо­жет быть обусловлено увеличением объема жидкости из-за избытка ионов на­трия (повышенное потребление натрия, нарушение его выведения почками, повышенный синтез альдостерона) или увеличением сократимости сердечной мышцы под воздействием катехоламинов и чрезмерной симпатической сти­муляции (стресс).

Вместе с тем катехоламины, ангиотензин и ионы натрия вызывают су­жение периферических сосудов и необратимую гипертрофию мышц сосудис­той стенки, что приводит к увеличению периферического сосудистого сопро­тивления.

В патогенезе АГ ведущая роль отводится двум основным прессорным систе­мам организма — симпатической нервной системе и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Длительному повышению АД противодействуют центральные (ЦНС) и периферические (калликреин-кининовая сис­тема) депрессорные системы. Калликреин-кининовая система синтезирует кинины (брадикинин и др.) - активные соедине­ния, оказывающие гипотензивное действие. Синтез этих соединений происходит в почках. Но длительно существующая высокая ак­тивность прессорных факторов приводит к необратимым изменениям структу­ры почек и сосудистой стенки и к закреплению повышенного уровня АД.

Повышенное АД у больных АГ опасно из-за ряда осложнений: увеличивается риск атеросклероза и развития ИБС, развитие почечной недостаточности, сердечной недостаточности, по­вреждение сосудов сетчатки и заболевания артерий нижних конечностей.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ: возраст для мужчин старше 55 лет, для женщин старше 65 лет, курение, повышение уровня холестерина более 6,5 моль/л, сахарный диабет, заболевание сердечно­сосудистой системы у родственников.

Симптомокомплекс АГ. Часто заболевание остается бессимптомным, что затрудняет его своевременную диагностику. Больные АГ чаще жалу­ются на головную боль, головокружение, общее плохое самочувствие. Также выявляются симптомы других заболеваний (ИБС, нарушение моз­гового кровообращения, почечная недостаточность), осложняющих АГ.

АГ может сопровождаться внезапными повышениями АД (гипертоничес­кий криз)различной продолжительности (от нескольких часов до нескольких дней). Гипертонический криз проявляется выраженной голов­ной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, ощущением жара, потливо­стью, сердцебиением, чувством нехватки воздуха. Особенно выраженное по­вышение АД может привести к развитию гипертонической энцефалопатии(сонливость, оглушенность) или острой левожелудочковой недостаточности (отек легких).

Течение и тяжесть заболевания. Вторичная АГ обычно развивается в молодом возрасте, быстро прогрессирует и сопровождается частыми кризами. Эссенциальная АГ прогрессирует медленно и может многие годы оставаться бессимптомной (повышение АД у таких больных впервые отменяется в возрасте старше 30—40 лет). Постепенно с прогрессированием заболева­ния появляются поражения органов-мишеней и развиваются другие заболева­ния сердечно-сосудистой системы. Увеличивается риск развития инфаркта мио­карда и инсульта. Тяжесть заболевания оценивается по величине АД.

Клинико-фармакологическис подходы к лечению АГ

Лечение вторичной АГ заключается в терапии основного за­болевания; ЛС с гипотензивным действием играют роль симптоматической терапии.

Лечение эссенциальной АГ зависит от уровня АД и степени риска кардиоваскулярных осложнений. Основной целью лечения явля­ется нормализация уровня АД с целью предупреждения осложнений.

При низком риске развития осложнений лечение начинают с изменения образа жизни больного. Изменение образа жизни и питания:

• снижение избыточной массы тела;

• потребление поваренной соли менее 5 г в день;

• отказ от курения;

• прекращение или ограничение употребления спиртных напитков до 150 мл 100% этанола в неделю для мужчин и до 100 мл в неделю для женщин;

• регулярные физические упражнения умеренной интенсивности продол­жительностью не менее 30—60 мин на открытом воздухе 3—4 раза в неделю;

• увеличение потребления калия с пищей.

Эти меры позволяют замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить дозы гипотензивных средств.

Начинают лечение одним ЛС в минимальной суточной дозе (эта рекомен­дация не касается больных с тяжелой АГ или лиц, у которых предшествующая терапия была неэффективной). В дальнейшем одновременно следует прибав­лять не более одного нового ЛС. Применение новых препаратов следует начи­нать с низких доз, целью каждого этапа лечения должно быть снижение АД на 5-10 мм рт. ст. Гипотензивные ЛС больной должен принимать сразу после пробуж­дения или после 4 ч утра, если больной проснулся раньше.

Гипертонический криз требует неотложной терапии, так как резкое повы­шение диастолического АД создает угрозу нарушения мозгового кровообра­щения. Лечение этого состояния следует начинать с сублингвального приема

нитроглицерина (0,5 мг) или клофелина (0,1—0,2 мг), каптоприла (25—50 мг), нифедипина (10—20 мг) внутрь. Но при сублингвальном применении клофелина, нифедипина, каптоприла воз­можны резкое снижение АД и ухудшение мозгового кровообращения, особен­но у пожилых больных. При недостаточной эффективности этих средств или при необходимости быстро снизить АД (например, при отеке легких или если на фоне криза развился приступ стенокардии) для купирования криза исполь­зуют нитропруссид натрия в дозе 0,5—10 мкг/(кг-мин), нитроглицерин (5-100 мкг/мин) или сульфат магния (5—20 мл 25% раствора медленно) внутривенно. Для уменьшения объема циркулирующей крови часто используют петлевые диуретики (фуросемид). При гипертоническом кризе, развивающемся на фоне почечной недостаточности, применяют препараты, снижающие гиперволемию, вазоконстрикцию и усиливающие почечный кровоток (гидралазин, допегит). При лечении больных с гипертоническим кризом быст­рое снижение АД может провоцировать развитие недостаточности мозгового кровообращения или другие опасные осложнения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Фармакодинамика ингибиторов АПФ

Фармакодинамика ингибиторов АПФ связана с подавлением синтеза ан­гиотензина II, что обусловливает их антигипертензивный эффект, положи­тельное действие на функции сердца при хронической сердечной недостаточ­ности и ИБС.

Использование ингибиторов АПФ приводит к снижению сосудистого то­нуса, а у больных артериальной гипертензией — также системного АД.

Различают острый и хронический антигипертензивный эффект.

Острый антигипертензивный эффект препаратов связан с падением уровня ангиотензина II в циркуляторном русле и накоплением брадикинина в эндотелии вследствие замед­ления его деградации. Брадикинин непосредственно вызывает снижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, а также способствует высвобож­дению эндотелийрелаксирующих факторов — окиси азота и простагландина Е2. Это может привести к падению перфузионного давления в почках и увеличению образования ренина с феноменом ускользания — уменьшением гипотензивного действия препаратов в течение 7—10 дней. При дальней­шем применении ингибиторов АПФ уменьшается образование альдостерона, усиливается выведение натрия и воды, что стабилизирует антигипертензивное действие.

Хронический антигипертензивный эффект препаратов возникает при их длительном (несколько месяцев или лет) использовании и обусловлен способ­ностью снижать выраженность гипертрофии (в основном за счет соединитель­нотканных компонентов) мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда, что приводит к увеличению просвета артерий, а также восстанавливает или улучшает эластичность артериальной стенки. Это способствует нормализации центральной гемоди­намики и снижает периферическое сосудистое сопротивление в результате включения рефлекторных механизмов.

Классификация ингибиторов АПФ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Класс I | Липофильные лекарства: каптоприл, алацеприл, фентиаприл | | |
| Класс II | Липофильные пролекарства | | |
| Класс IIА | Препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, беназеприл, периндоприл, целазаприл | |  |
| Класс IIВ | Препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элими­нации: моэксиприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл | | |
| Класс III | Гидрофильные лекарства: лизиноприл |  | |

Клиническое применение ингибиторов АПФ

Основные показания к применению ингибиторов АПФ:

• артериальная гипертензия любой этиологии (в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками и антигипертензивными средствами других групп);

• купирование гипертонических кризов;

• хроническая сердечная недостаточность;

• ИБС .

На фоне лечения ингибиторами АПФ в 0,1—0,5% случаев развивается анги-оневротический отек (отек Квинке). Ингибиторы АПФ могут вызвать лейко­пению, реже тромбопению. Неспецифические по­бочные эффекты: головокружение, головная боль, утомляемость, слабость, диспепсические явления (тошнота, понос), нарушение вкусовых ощущений, кожные высыпания и др.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности при­водит к развитию гипотензии, гипоплазии черепа, анурии, обратимой и не­обратимой почечной недостаточности и смерти плода. Кроме этого, возмож­ны уменьшение околоплодной жидкости, развитие контрактур суставов, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких.

Характеристика основных препаратов

Каптоприл слабо связывается с АПФ, поэтому назначают большие дозы.

Эналаприл в печени превращается в энаприлат (40—60% принятой внутрь дозы), который хорошо связывается с АПФ.

Лизиноприл является активным метаболитом эналаприла. Применяют для купирования гипертонических кризов.

Периндоприл является пролекарством и превращается в печени в активный метаболит периндоприлат (20% введенной дозы периндоприла), который хо­рошо связывается с АПФ.

Рамиприл в печени превращается в рамиприлат, который хорошо связыва­ется с АПФ.

Трандолоприл по влиянию на тканевый АПФ в 6—10 раз превосходит эна-лаприл.

Моэксиприл становится активным после биотрансформации в печени в мо-эксиприлат.

Фозиноприл относится к пролекарствам, превращаясь в печени в активное вещество фозиноприлат.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокируют основные отрицательные эффекты ангиотензина II: повышение АД, высвобождение альдостсрона, ренина, вазопрессина и норадреналина, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и гладких мышц сосудов.

Основные показания: АГ и хроническая сердечная недостаточность.

Характеристика отдельных препаратов

Лозартан —у пожилых пациентов снижает риск смерти от инфаркта.

Валсартан для лечения АГ дают однократно. У большинства пациентов его антигипертензивное действие начинается в пределах 2 ч, максимум наступает через 4—6 ч, продолжительность превышает 24 ч после приема.

В-адреноблокаторы

В-Адреноблокаторы (БАБ) — препараты, блокирующие В-адренорецепторы.

Классификация:

• препараты, действующие на B1- и B2-адренорецепторы, или неселектив­ные (пропранолол, надолол), и действующие на B1-адренорецепторы, или кар-диоселективные (метопролол, атенолол, талинолол);

• препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, ацебуталол) и без внутренней симпатомиметической активности (пропрано­лол, надолол);

• препараты с мембраностабилизирующим эффектом (пропранол, окспре-нолол, пиндолол, талинолол) и без мембраностабилизирующего эффекта (на­долол);

• препараты с комбинированным механизмом действия: лабеталол, дилевалол, небиволол.

Фармакодинамика. Блокада B-рецепторов уменьшает активность аденилат-циклазы, вследствие чего снижается концентрация внутриклеточного каль­ция, клетка становится менее возбудимой.

БАБ уменьшают симпатические влияния на сердечно-сосудистую систему, снижа­ют АД. Уменьшаются ЧСС, сократимость миокарда и потребность миокарда в кислороде. Некоторые БАБ устраняют симптомы тревожности. Возможны раз­витие депрессивных расстройств, нарушение концентрации внимания, замед­ление реакций. БАБ также ослабляет тремор, повышают тонус бронхов, усиливат моторику желудочно-кишечного тракта.

Показания. АГ. Препараты уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений, уменьшают гипертрофию миокарда, снижают смертность, увеличивают продолжительность жизни боль­ных АГ. Их можно применять для монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Характеристика основных B-адреноблокаторов

1) Неселективные.

Пропранолол —принимают через 4—6 ч.

Надолол отличается от других препаратов этой группы длительным дей­ствием (20—24) ч и способностью улучшать функцию почек. Антиангинальная актив­ность выше, чем у пропранолола.

Пиндолол более безопасен при бронхоспазме и сахарном диабете. При АГ эффект пиндолола ниже, чем пропранолола. При­нимают внутрь 3-4 раза в день.

2) Кардиоселективные:

Атенолол — препарат можно при­нимать 1 раз в сутки.

Метопролол. Гипотензивный эффект наступает быстро:

систолическое АД начинает снижаться уже через 15 мин. Назначают при АГ и стенокардии 2 раза в сутки.

Бетаксолол назначают 1 раз в сутки.

3) Препараты с комбинированным механизмом действия

Лабеталол менее активен, чем отдельно взятые A- и B-блокаторы.

Принимают через 6—8 ч.

Карведилол —действие состав­ляет 7-10 ч, при приеме может возникнуть ортостатическая гипотензия (около 2% случаев), поэтому после первого приема этого препарата больной должен несколько часов сидеть или лежать. Принимают внутрь 2 раза в день.

Небиволол — БАБ нового поколения, применяется для лечения АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности. Побочные эффекты наблюдаются значительно реже.

а-адреноблокаторы

1) Несе­лективные A-адреноблокаторы (дигидрированные алкалоиды спорыньи, тропафен, фентоламин)

2) Селективные A1-адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин).

В настоящее время при артериальной гипертензии используют селектив­ные A1-адреноблокаторы. Препараты снижают системное сосудистое сопротивление, вызыва­ют обратное развитие гипертрофии левого желудочка, улучшают липидный состав крови, существенно снижают содержание в крови общего холесте­рина.

Празозин - короткого действия, принимают 2—3 раза в сутки. Эффект первой дозы — резкое снижение АД после приема первой дозы препарата, поэтому его принимают лежа, лечение начинают с малых доз (0,5—1 мг). Доксазозин — длительно действующий, не обладает эф­фектом первой дозы. Дли­тельность действия 18—36 ч, назначают 1 раз в сутки.

Фентоламин - неселективный A-адреноблокатор. В основном использует­ся при лечении гипертонических кризов.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БМКК) — ЛС, которые, блоки­руя мембранные каналы клеток, препятствуют току ионов кальция.

Фармакодинамика. Ионы кальция регулируют сокращение мышечных во­локон, выделение медиаторов нервными клетками, секрецию ферментов и гормонов. БМКК блокируют L- и Т-кальцийпроводящие каналы гладкомышечных клеток и снижают поступление в них кальция. Этот механизм приводит к снижению сердечного выброса, уменьшению периферического сопротивления артериол и снижению АД.

БМКК применяют при артериальной гипертензии, ИБС, аритмиях, гипертрофической кардиомиопатии, нарушениях мозгового кровообращения.

По длительности действия БМКК делятся на:

-- короткодействующие препа­раты (верапамил, нифедипин, дилтиазем и др.)

-- длительно действующие пре­параты (изоптин SR, алтиазем РР, адалат SR, амлодипин и др.).

Характеристика основных препаратов

Верапамил — оказывает антиаритмическое, антиангинальное и гипотензивное действие, снижает по­требность миокарда в кислороде путем снижения сократимости миокарда и уменьшения ЧСС. Вызывает расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока, эффективен при наджелудочковых аритмиях.

Нифедипин — расслабляет коронарные и периферические сосуды и снижает АД, увеличивает коронарный кровоток. При длительном применении снижает частоту образо­вания новых атеросклеротических повреждений коронарных сосудов, блоки­рует агрегацию тромбоцитов.

Адалат SL - лекарственная форма с двухфазным высвобождением нифе­дипина, содержащая микрофанулы быстровысвобождающегося лекарства (5 мг) и нифедипина замедленного высвобождения (15 мг). Действие развивается быстро, длительность терапевтического эф­фекта до 8-10 ч.

Диуретики

Первоначальное снижение АД при использовании салдиуретиков связано с увеличением экскреции натрия, уменьшением объема плазмы и снижением сердечного выброса. Через 2 мес лечения диуретическое действие снижается, сердечный выброс нормализуется. Гипотензивное действие диуретиков объясня­ется снижением периферического сосудистого сопротивления из-за уменьшения концентрации ионов натрия в клетках гладких мышц сосудов. Диуретические средства снижают систолическое и диастолическое АД.

Применение мочегонных средств при артериальной гипертензии снижает вероятность инсульта. Тиазидные диуретики не следует применять при длительной монотерапии артериальной гипертензии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, так как существенно повышается их смертность. В экстренных ситуациях, например при гипертоничес­ком кризе, используют петлевые диуретики: фуросемид и этакриновую кислоту. Иногда в качестве монотерапии применяют калийсберегающие диуретики, но чаще их назначают с тиазидными и петлевыми диуретиками с целью уменьшения потери калия. Мочегонные средства усиливают гипотензивное действие B-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов A, В –рецепторов.

Гипотензивные средства центрального действия

ЛС центрального действия снижают активность сосудодвигагельного цен­тра продолговатого мозга.

Клонидин (клофелин) - хорошо всасывается из желудочно-кишечно­го тракта. действие 12-16ч.. При внезапной отмене препарата возникает синдром отмены — рез­кое повышение АД. Он оказывает седативное и гипногенное действие, потен­цирует центральные эффекты алкоголя, седативных средств, депрессантов. При одновременном приеме этанола (алкоголь) развиваются выраженная гипотензия и коллапс.

Метилдопа уменьшает общее периферическое сопротивле­ние сосудов и снижает АД. На сердечную деятельность препарат влияет незначительно. Оказывает небольшое седативное действие. Длительность дей­ствия препарата до 1 сут.

Моксонидин — эффективен при монотера­пии артериальной гипертензии. Он более безопасен, чем клофелин, не вызывает синдрома отмены.

вазодилататоры

1) Пре­параты с преимущественным действием на артерии (гидралазин, диазоксид и миноксидил).

2) Препараты со смешанным действием (нитропруссид натрия). Вазодилататоры расширяют артериолы и мелкие артерии и снижают общее периферическое сопротивление. При этом происходят рефлекторное увеличение ЧСС и повышение сердечного выброса. Повышается секреция ренина. Препараты вызывают задержку натрия и воды. Вазодилататоры смешанного действия вызывают кроме перечисленного, расширение венул, мелких вен с уменьшением венозного возврата крови к сердцу.

Гидралазин из-за множества побочных эффектов используется редко и только в готовых комбинациях (адельфан).

Диазоксид —вводят внутривенно при гипертоническом кризе. Длительность действия около 3 ч.

Миноксидил —хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, принимают внутрь 2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу. Нитропруссид натрия - вводят внутривенно, так как при приеме внутрь он не оказывает гипотензивного действия. Продолжительность действия 10—15 мин. Применяют при гипертонических кризах.

Симпатолитики

К симпатолитикам относятся резерпин, октадин. Эти препараты наруша­ют передачу возбуждения, действуя пресинаптически. Влияя на окончания адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество но-радреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы. В настоящее время эти препараты используются ред­ко.

Резерпин — алкалоид раувольфии. Гипотензивный эффект резерпина при приеме внутрь развивается постепенно в течение 7—10 дней, после внут­ривенного введения — в течение 2-4 ч. Резерпин оказывает гипотензивное действие только у 25% больных.

Октадин -- снижает АД за счет уменьшения сердечного выброса и снижения общего перифе­рического сопротивления сосудов. Действие развивается в течение 5 дней.

Комбинированные препараты

Адельфан содержит резерпин и гидралазин, адельфан-эзидрекс — кроме этого, дихлортиазид, адельфан-эзидрекс К - хлорид калия. В состав трирезида К входят резерпин, дигидралазин, гидрохлортиазид, хлорид калия. Кристепин содержит резерпин, A-адреноблокатор дигидроэргокристин и клопамид, капозид — каптоприл и гидрохлортиа­зид. Поскольку большинство комбинированных препаратов содержат резер­пин (кроме капозида), их применение ограничено. Единственное достоинство этих комбинаций заключается в их низкой цене.